

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994,
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58
28.05.2020 № 16-2/728

На № _____ от _____

Минздрав России



на 16-2/978-сз от 13.05.2020

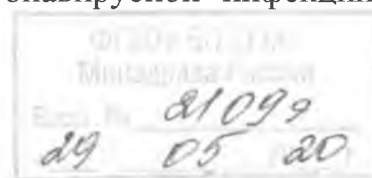
Руководителям подведомственных
образовательных организаций
Минздрава России

Органы государственной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере охраны здоровья

Главным внештатным
специалистам
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Департамент медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении сообщает, что на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – РМАНПО) с 16 апреля 2020 года организована работа Информационного центра «ФармаCOVID» (далее – Центр «ФармаCOVID»), с целью информационной помощи врачам различных специальностей медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, при принятии ими клинических решений, путем предоставления научной и обоснованной информации по сложным вопросам применения лекарственных препаратов, а также коррекции развития нежелательных побочных реакций у пациентов с полиморбидной патологией и полипрагмазией.

Также дополнительными функциями Центра «ФармаCOVID» являются: активный мониторинг и регистрация нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты, («активный» фармаконадзор препаратов, применяемых off-label при новой коронавирусной инфекции



COVID-19 в медицинских организациях); информирование о возможном депрескрайбинге (STOPP/START критерии) у полиморбидных пациентов с полипрагмазией в условиях фармакотерапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 с целью борьбы с нею; подготовка еженедельных информационных писем и/или материалов по итогам отработки поступивших запросов и принятых решений по результатам, проведенной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19; включение информации по итогам обработки запросов в интерактивные образовательные модули, размещаемые на Портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России, учебные материалы, используемые для реализации дополнительных профессиональных программы повышения квалификации по вопросам ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19; формирование научных отчетов, подготовка публикаций в рецензируемых журналах и т.д.

Результатом деятельности Центра «ФармаCOVID» будут сформированные деперсонализированные структурированные ответы на запросы врачей – клинических фармакологов по вопросам фармакотерапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящиеся в свободном доступе на официальном сайте РМАНПО, которые могут использоваться для: актуализации информации во временных методических рекомендаций Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 у взрослых, детей и беременных; разработки и актуализации временных порядков оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 в регионах и отдельных медицинских организациях; формирования и оптимизации формулярного перечня лекарственных препаратов медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19; обновление учебных материалов, используемых при реализации дополнительных профессиональных программ повышения квалификации специалистов здравоохранения по вопросам ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Экспертами Центра «ФармаCOVID» выступают высококвалифицированные специалисты в области клинической фармакологии, также привлекаются ведущие специалисты по другим направлениям кафедр и филиалов РМАНПО. Заключение экспертов по сложным вопросам фармакотерапии коронавирусной инфекции COVID-19

доступны профессиональному сообществу на странице:
<https://rmapo.ru/farmacovid.html>.

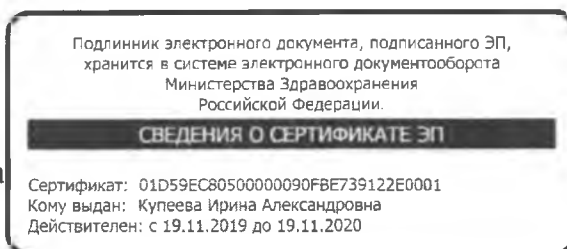
В этой связи просим руководителей органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья вышеуказанную информацию о порядке функционирования Центра «ФармаCOVID» довести до главных внештатных специалистов по клинической фармакологии в субъектах Российской Федерации для использования в работе.

Приложения: 1. Организационная модель функционирования Центра «ФармаCOVID» на 7 л. в 1 экз.;

2. Инструкция по заполнению запроса в Центр «ФармаCOVID» на 2 л. в 1 экз.;

3. Примеры ответов на запросы медицинских организаций, поступившие в Центр «ФармаCOVID» на 22 л. в 1 экз.

Директор Департамента



И.А. Купеева



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Возможность применения препарата тофацитиниб у пациентов с COVID-19

Ответ подготовили эксперты: к.м.н. Матвеев А.В., PhD Киселёв Ю.Ю., д.м.н., проф. чл.-корр.
РАН Сычев Д. А.

Дата: 15.05.2020

Ответ экспертов Центра ФармаCOVID на базе РМАНПО

Резюме: 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 КИ у ограниченного круга пациентов под контролем подготовленного медицинского персонала.

1. ВВЕДЕНИЕ

Лекарственный препарат Тофацитиниб зарегистрирован в РФ под торговым наименованием Яквинус (АТХ код - L04AA29). Относится к группе Антинеопластические 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 разрешен для использования в терапии ревматоидного, псориатического артритов, бляшечном псориазе и язвенном колите [15]. В клинических исследованиях изучается эффективность терапии тофацитинибом 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].

2. 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 развития острого поражения внутренних органов при цитокиновом шторме

Подготовлено: 15.05.2020 года



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

[8]. Определенным толчком к обсуждению роли тофацитиниба в терапии коронавирусной инфекции послужили данные исследований и старт 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 эндцитоз вируса SARS-CoV-2 [11].

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

Поиск клинических исследований (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. Сангандер, 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 Таиланда, 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 ревматическими 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 незараженных пациентов, но относят их к группе «среднего риска», в которой требуется более строгое соблюдение неспецифической профилактики (социальное дистанцирование) [4].

3. БЕЗОПАСНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

Следует обязательно отметить, что, согласно инструкции по медицинскому применению, тофацитиниб противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 40 мл в минуту, инфицировании вирусами гепатита В и С, пациентам, получающим терапию антагонистами рецепторов к IL-6, к которым относится тоцилизумаб и сарилумаб, при тяжелых 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,



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

легочная 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].

Еще одним осложнением терапии препаратом является развитие инфекций дыхательных путей. Данный факт отражен в инструкции по применению и подтвержден мета-анализом Khoo 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 приема тофацитиниба (10 мг два раза в сутки) [3].

Ассоциация применения тофацитиниба с риском развития тромбоемболических 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 кардиоваскулярных 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 прием в дозах, рекомендованных их лечащим врачом. При возникновении симптомов инфекции, они должны немедленно уведомить врача о факте приема 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.

**Представленные в ответе рекомендации служат для поддержки клинических решений, принимаемых лечащим врачом, и не заменяют клиническое мышление врача, самостоятельный поиск последней научной информации, сверку с действующими инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов. Информация, представленная в ответе, основана на результатах научного поиска, проведенного 15.05.2020 г. экспертами Центра "ФармаCOVID"*

ССЫЛКИ НА ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ ОТВЕТА ИСТОЧНИКИ



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

1. Arnaldez F.I. [и др.]. The Society for Immunotherapy of Cancer perspective on regulation of interleukin-6 signaling in COVID-19-related systemic inflammatory response // *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2020. № 1 (8). С. e000930.
2. Gutin L.S. [и др.]. Going Viral: Management of IBD in the Era of the COVID-19 Pandemic // *Digestive Diseases and Sciences*. 2020. № 6 (65). С. 1571–1575.
3. Jacobs J., Clark-Snustad K., Lee S. Case Report of a SARS-CoV-2 Infection in a Patient with Ulcerative Colitis on Tofacitinib // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020.
4. Kennedy N.A. [и др.]. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic // *Gut*. 2020. № 6 (69). С. 984–990.
5. Khoo J.K. [и др.]. Pulmonary adverse events of small molecule JAK inhibitors in autoimmune disease: systematic review and meta-analysis // *Rheumatology*. 2020.
6. Liang H. [и др.]. 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. № 2 (5). С. e001013.
7. Nasonov E.L., Lila A.M. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects // *Rheumatology Science and Practice*. 2019. № 1 (57). С. 8–16.
8. Rajaram S. [и др.]. The Promise and Peril of Natural Killer Cell Therapies in Pulmonary Infection // *Immunity*. 2020.
9. Sandborn W.J. [и др.]. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019. № 10 (50). С. 1068–1076.
10. Sarzi-Puttini P. [и др.]. How to handle patients with autoimmune rheumatic and inflammatory bowel diseases in the COVID-19 era: An expert opinion // *Autoimmunity Reviews*. 2020. С. 102574.
11. TUFAN A., AVANOĞLU GÜLER A., MATUCCI-CERINIC M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs // *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. 2020. № SI-1 (50). С. 620–632.
12. Wu C. [и др.]. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Internal Medicine*. 2020.
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=c1847781-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).



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

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

Ответ подготовили эксперты: к.м.н. Цветов В.М. к.м.н. Сычев И.Н., д.м.н., проф. чл.-корр. РАН Сычев Д. А.

Дата: 16.05.2020

Ответ экспертов Центра ФармаCOVID на базе РМАНПО

Резюме

Нарушение функции почек может оказывать существенное влияние на фармакокинетические параметры большинства лекарственных средств, в том числе применяемых при COVID-19. В настоящем документе 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 легкой степени поражения почек. В каждом случае, необходимо сопоставлять потенциальную пользу и риск для пациентов.

* Для удобства пользования документом, информация по каждому препарату представлена на отдельной странице



Хлорохин

В РФ применяется хлорохина фосфат, 500 мг которого соответствует 300 мг хлорохина (в пересчете). 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, %	Объем 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 /велоартериальная гемодиализация	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



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, %	Объем 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.



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Лопинавир+ритонавир

Схема назначения [1] рекомендуемая при covid-19 на фоне нормальной функции почек: 400 мг +100 мг per se 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] Лопинавир -1 , Ритонавир 2.

	Молекулярная масса, к.дальтоны	Связь с белком, %	Выведение с мочой, %	Объем распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
1	628.8	98-99	2.2	0.5	5-6/12-17
2	720.9	98-99	3.5	0.4	3-5/неизменный

Дозы препарата при почечной недостаточности. Лопинавир -1 , Ритонавир 2.

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. Лопинавир -1 , Ритонавир 2.

The Renal Drug Handbook (5 издание) [2]	APD/CAPD, автоматический/продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	1. Вряд ли диализируется. Доза как в нормальной почечной функции. 2. Не диализируется Доза как в нормальной почечной функции.
	HD, прерывистый гемодиализ	1. Вряд ли диализируется. Доза как в 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 в нормальной почечной функции.
	CRRT, продолжительная почечная заместительная терапия	1.2. Доза как в нормальной почечной функции.
	HD, гемодиализ	1.2. Доза как в нормальной почечной функции.

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, %	Объем 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) гемodiaфильтрация	Диализабельность неизвестна, доза как при СКФ < 10 мл/мин.
	CAV/VVHD, непрерывный артериовенозная /венovenозная гемофильтрация	Диализабельность неизвестна, доза как при СКФ < 10 мл/мин.
Sanford Guide [3]	CAPD, продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	Доза как в нормальной почечной функции
	CRRT, продолжительная почечная заместительная терапия	Доза как в нормальной почечной функции
	HD, гемодиализ	Доза как в нормальной почечной функции



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 подкожного введения 0,5 мг Бетаферона 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, %	Объем распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
18 500–22 500	-	Незначительная	3	5–10/–

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, мониторировать функцию почек.
	10-20	Доза как в нормальной почечной функции, мониторировать функцию почек.
	<10	Используйте с осторожностью из-за риска накопления и мониторировать 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) гемodiaфильтрация	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.



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

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 минут, 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, %	Объем распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
148000	Не применимо	Нет данных	6,4	11–13 дней (Зависит от концентрации)/–

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. Используйте с осторожностью.
	10-20	Доза как в нормальной почечной функции. Используйте с осторожностью.
	<10	Доза как в 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 в нормальной почечной функции. Используйте с осторожностью.
	HD, прерывистый гемодиализ	Диализабельность неизвестна. Доза как в нормальной почечной функции. Используйте с осторожностью.
	HDF/High flux, прерывистая (высокопоточная) гемодиафильтрация	Диализабельность неизвестна. Доза как в нормальной почечной функции. Используйте с осторожностью.
	CAV/VVHD, непрерывный артериовенозная /веновенозная гемофильтрация	Диализабельность неизвестна. Доза как в нормальной почечной функции. Используйте с осторожностью.

Мефлоксин

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

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

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

3-й-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, %	Объем распределения, л/кг	T _{1/2} , нормальная функция почек/терминальная стадия почечной недостаточности
414.8 (как гидрохлорид)	98	9 (+4% метаболиты)	20	21 день/–

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	Используйте с осторожностью.
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	Не диализируется, доза как при СКФ < 10 мл/мин.
	HD ² /High flux, прерывистая (высокопоточная) гемодиализация	Не диализируется, доза как при СКФ < 10 мл/мин.
Sanford Guide [3]	CAV/AVHD, непрерывный артериовенозная /веновенозная гемофильтрация	Не диализируется. Доза как в нормальной почечной функции.
	CARD, продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ	Нет данных
	CRRT, продолжительная почечная заместительная терапия	Нет данных
	HD, гемодиализ	Нет данных



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Сарилумаб

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

Сарилумаб 200мг или 400мг (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 минут, 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: линейным и нелинейным. При высоких концентрациях выведение осуществляется преимущественно посредством линейного ненасыщаемого протеолитического пути, в то время как при более низких концентрациях преобладает нелинейное, насыщаемое, 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, %	Объем 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/–

Дозы препарата при почечной недостаточности

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



Барicitиниб

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, %	Объем 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

Дозы у пациента, 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) гемоднаффльтрация	Вероятно, диализируется. Избегать применения.
	CAV/VVHD, непрерывный артериовенозная /веновенозная гемоффльтрация	Вероятно, диализируется. Доза как при СКФ 30-60 мл/мин



Рекомендуемые подходы к наблюдению за интервалом QT при приеме гидроксихлорохина при COVID-19

Ответ подготовили: к.м.н. Отделенов В.А., к.м.н. Мирзаев К.Б., PhD Киселев Ю.Ю., д.м.н., проф., Гиляревский С.Р., д.м.н., проф., член-корр. РАН Сычев Д.А.

Дата: 26.04.2020

Ответ экспертов Центра ФармаCOVID на базе РМАНПО

1. ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на отсутствие одобренных к медицинскому применению лекарственных препаратов для профилактики и лечения COVID-19 в настоящее время в клинической практике широко применяются схемы лечения и профилактики с применением препаратов гидроксихлорохин (ГХХ) и хлорохин (ХХ) [1, 2, 3], которые зарегистрированы для лечения некоторых видов малярии, ревматоидного артрита, системной красной волчанки [4] (далее в тексте будет использоваться только ГХХ как более распространенное в РФ лекарственное средство, однако информация, представленная в документе в равной степени относится и к случаям применения ХХ).

В ограниченных исследованиях показано, что гидроксихлорохин ингибирует репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* [5]. Оптимальная доза и продолжительность применения неизвестны, предложенные в различных протоколах режимы дозирования основаны на фармакокинетических особенностях препарата и моделировании *in vitro*.

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

24.04.2020 Food and drug administration (FDA, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) выпустило информационное письмо [7] о необходимости более тщательного мониторинга безопасности применения ГХХ для лечения или профилактики COVID-19 в связи с высоким риском развития серьезных и потенциально опасных для жизни нарушений сердечного ритма. Отчеты 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 [8].

2. ОЦЕНКА РИСКА

Риск лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT может быть оценен по шкале Тисдейла [9]:

Факторы риска	Баллы
Возраст ≥ 68 лет	1

Женский пол	1
Присм петлевого диуретика	1
Сывороточный $K^+ \leq 3.5$ ммоль/л	2
QTc при поступлении ≥ 450 мс	2
Острый инфаркт миокарда	2
Сепсис	3
Сердечная недостаточность	3
Один препарат с эффектом удлинения QT	3
≥ 2 препаратов с эффектом удлинения QT	3
Максимальный балл	21

Интерпретация шкалы:

- ≤ 6 баллов - низкий риск
- 7-10 баллов - средний риск
- ≥ 11 баллов - высокий риск

3. МОНИТОРИНГ QTc ПРИ СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ

3.1. Обследование до начала применения ГХХ [10]

Цель скрининга QTc в этой ситуации – идентификация пациентов с повышенным риском развития желудочковых аритмий типа “пируэт”, которые потребуют агрессивных профилактических мероприятий.

- Исследование ЭКГ в 12 отведениях с расчетом и документированием скорректированного интервала QT (предпочтительно с использованием формул Fridericia или Framingham).
 - QTc ≥ 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 ≥ 460 мс (у детей) или ≥ 470 мс (у мужчин) и ≥ 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):



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

- возможно назначение ГХХ.
- Анализ уровня 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.

3.2. Мониторинг на фоне приема ГХХ

- Ежедневный контроль ЭКГ с расчетом и документированием скорректированного интервала QT
 - $\Delta QTc \geq 60$ 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.
 - $\Delta QTc < 60$ 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.

4. МОНИТОРИНГ QTc ПРИ АМБУЛАТОРНОМ ПРИМЕНЕНИИ ГХХ

Учитывая отсутствие достоверных доказательств эффективности терапии COVID-19 ГХХ эксперты "Heart Rhythm Society" (HRS) не рекомендуют амбулаторное использование ГХХ для лечения или профилактики инфекции SARS-CoV-2 [11].

При "вынужденном" амбулаторном лечении инфекции SARS-CoV2 или профилактическом приеме ГХХ:

- не следует использовать в амбулаторных условиях ГХХ без неходной ЭКГ с расчетом QTc;
- не следует использовать в амбулаторных условиях ГХХ при исходном $QTc \geq 500$ мс (или ≥ 550 мс, если длительность QRS > 120 мс).

4.1. Мониторинг на дому при амбулаторном лечении в условиях ограниченных ресурсов или карантина [12]

1. В условиях карантина либо ограниченности ресурсов, рассмотрите вариант ведения больного без дополнительной регистрации ЭКГ в динамике при низком риске лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT, оцененном по шкале Тисдейла (≤ 6 баллов);



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

- У пациентов с более высоким риском в условиях дефицита ресурсов мониторинг QTc через 2–4 часа после введения второй дозы ГХХ может быть выполнен с использованием устройств для оценки ЭКГ, включая мониторинг QTc с помощью мобильных устройств прямого действия.
- У пациентов, уже получающих терапию ГХХ со значениями QTc в приемлемом диапазоне, может быть рассмотрено дальнейшее применения без телеметрии.
- Максимально возможная оценка симптомов возможного удлинения интервала QT по телефону: все пациенты должны тщательно следить за симптомами, обращая внимание на факторы риска аритмии (обмороки, обезвоживание, прием новых лекарств и ухудшение состояния здоровья).

5. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Важнейшие взаимодействия ГХХ с лекарственными препаратами

ГХХ противопоказан при одновременном применении с циталопрамом, эсциталопрамом, гидроксизинем, домперидоном в связи с повышенным риском развития желудочковой аритмии, включая желудочковую аритмию типа «пируэт».

Серьезные потенциальные взаимодействия (не следует применять ГХХ совместно с данными препаратами) [6]:

- амиодарон (удлинение QT, повышение концентрации амиодарона)
- бепридил (удлинение QT, повышение концентрации бепридила)
- декстропропаксифен (удлинение QT)
- зверобой (снижение концентрации ГХХ)
- zipрасидон (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) [6]

<ul style="list-style-type: none">• адалимумаб• азатиоприн• азитромицин (удлинение QT)• амитриптилин (повышение концентрации амитриптилина, удлинение QT)• антациды (снижение концентрации ГХХ)• атазанавир (повышение концентрации	<ul style="list-style-type: none">• небиволол (удлинение QT)• нортриптилин (повышение концентрации нортриптилина, удлинение QT)• окскарбамазепин (снижение концентрации ГХХ)• ондасетрон (удлинение QT)• офлоксацин (удлинение QT)
--	--



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

<ul style="list-style-type: none">ГХХ, удлинение QT)• бедахилин (удлинение QT)• бетриксабан (повышение концентрации бетриксабана)• галоперидол (удлинение QT)• гидроксизин (удлинение QT)• гранисетрон (удлинение QT)• гризофульфин (снижение концентрации ГХХ)• дабигатран (повышение концентрации дабигатрана)• дезипрамин (повышение концентрации дезипрамина, удлинение QT)• деламанид (удлинение QT)• дигоксин (повышение концентрации дигоксина)• дизопирамид (удлинение QT)• долапестрон (удлинение QT)• домперидон (удлинение QT)• дофетилид (удлинение QT)• зотепин (удлинение QT)• зуклопентиксол (повышение концентрации зуклопентиксола, удлинение QT)• нвабрадин (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)• лонинавир/ритонавир (повышение концентрации ГХХ, удлинение QT)• мапротилин (повышение концентрации мапротилина, удлинение QT)• метадон (удлинение QT)• метопролол (удлинение QT)• моксифлоксацин (удлинение QT)	<ul style="list-style-type: none">• перфеназин (повышение концентрации перфеназина, удлинение QT)• пимозид (удлинение QT)• пипотиазин (удлинение QT)• пропавенон (удлинение QT)• пропофол (удлинение QT)• пропранолол (удлинение QT)• прохлорперазин (повышение концентрации прохлорперазина, удлинение QT)• раполазин (удлинение QT)• рибавирин• рисперидон (повышение концентрации рисперидона, удлинение QT)• рифабутин (снижение концентрации ГХХ)• руфинамид (снижение концентрации ГХХ)• салметерол (удлинение QT)• севофлуран (удлинение QT)• сиrolimus (повышение концентрации сиrolимуса)• сульпирид (удлинение QT)• такролимус (повышение концентрации такролимуса)• телитромицин (удлинение QT)• тиаприд (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)
--	--



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДОКУМЕНТЕ

ГХХ – гидроксихлорохин;

ХХ – хлорохин

QTc – скорректированный интервал QT (corrected QT)

COVID-19 – coronavirus disease 2019, заболевание, вызываемое SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

**Представленные в ответе рекомендации служат для поддержки клинических решений, принимаемых лечащим врачом и не заменяют клиническое мышление врача, самостоятельный поиск последней научной информации, сверку с действующими инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов. Информация, представленная в ответе, основана на результатах научного поиска, проведенного 26.04.2020 г. экспертами Центра "ФармаCOVID"*

ССЫЛКИ НА ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ ОТВЕТА ИСТОЧНИКИ

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (08.04.2020)

2. COVID-19 Treatment Algorithm Yale School of Medicine (YNHHS)

URL: <https://files-profile.medicine.yale.edu/documents/f813a2c5-72bc-4a66-ac41-41249fa51443>

(Дата обращения к ресурсу: 25.04.2020)

3. UW ID Treatment Guidelines for SARS-CoV2 4_15_2020 от 15.04.2020

URL: https://covid-19.uwmedicine.org/Screening%20and%20Testing%20Algorithms/08%20-%20UW%20ID%20Treatment%20Guidelines%20for%20SARS-CoV2%204_15_2020.pdf

(Дата обращения к ресурсу: 25.04.2020)

4. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению Плаквенила.

URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dd41b667-c371-45bb-b9d0-f7053cab7c3d&t=

(Дата обращения к ресурсу: 25.04.2020)

5. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. 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. Liverpool Drug Interaction Group, University of Liverpool, Pharmacology Research Labs. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org/> (дата обращения 25.04.2020)

7. 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>

Дата обращения: 26.04.2020

8. 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

URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-reiterates-importance-close-patient-supervision-label-use>

(Дата обращения к ресурсу: 26.04.2020)



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»
на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

9. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, Kovacs RJ. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jul;6(4):479-87. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152. Epub 2013 May 28. Erratum in: *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Nov;6(6):e57.

10. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19 [published online ahead]

11. 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>

(Дата обращения 27.04.2020)

12. 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>

**Организационная модель функционирования
Информационного центра «ФармаCOVID» на базе РМАНПО
по вопросам фармакотерапии у пациентов
с новой коронавирусной инфекцией COVID-19**

Актуальная проблема и необходимость создания Центра «ФармаCOVID»:

1. Препараты, применяемые off-label при фармакотерапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 обладают рядом нежелательных побочных реакций (НПР) и межлекарственных взаимодействий, особенно актуальных у тяжелых полиморбидных пациентов с полипрагмазией в т.ч. пожилых пациентов.

2. Отсутствие в медицинских организациях (МО) врачей-клинических фармакологов или перегруженность их в условиях массового поступления пациентов.

Цель: поддержка принятия клинических решений врачами МО путем предоставления научно обоснованной информации по сложным вопросам применения лекарственных препаратов (в т.ч. по коррекции НПР), используемых при фармакотерапии новой коронавирусной инфекции COVID-19, у пациентов с полиморбидной патологией (в т.ч. с нарушениями функции печени и почек)) и с полипрагмазией в МО, подведомственных Министерству здравоохранения России.

Дополнительные функции:

1. Активный мониторинг и регистрация НПР («активный» фармаконадзор препаратов, применяемых off-label COVID-19 в МО): консультирование МО по вопросам выявления, регистрации и отправки в Росздравнадзор извещений о НПР при применении препаратов для лечения COVID-19.

2. Информирование о возможном депрескрайбинге (STOPP/START критерии) у полиморбидных пациентов с полипрагмазией в условиях фармакотерапии COVID-19 с целью борьбы с полипрагмазией.

3. Подготовка еженедельных информационных писем и материалов по итогам отработки запросов для информирования медицинского сообщества в общедоступной сети «Интернет».

4. Включение информации по итогам отработки запросов в учебные материалы, используемые для реализации дополнительных профессиональных программы повышения квалификации по вопросам ведения пациентов с COVID-19, в том числе и размещаемых на Портале НМФО.

5. Проведение аналитической обработки запросов и ответов во время деятельности Центра «ФармаCOVID», формирование научных отчетов, подготовка публикаций в рецензируемых журналах.

Нормативная-правовая база:

1. Приказ Минздрава России от 30.11.2017 № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий»;

2. Приказ Минздрава России от 02.11.2012 № 575н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Клиническая фармакология»;

3. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

4. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;

5. Приказ Минздрава России от 14.01.2019 № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения «Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

База: Кафедра клинической фармакологии и терапии РМАНПО, Клиника РМАНПО (имеет лицензию по клинической фармакологии).

Методическое сопровождение:

1. Отдел организации фармаконадзора Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора;

2. Профильные кафедры РМАНПО;

3. Эксперты по фармакологии и безопасности пациентов университета ОслоМет, Норвегия;

4. Международные эксперты по различным специальностям, в том числе инфекционным болезням, сотрудничающие с Международным медицинским кластером.

Сотрудники Центра «ФармаCOVID»:

Экспертный руководитель: Сычев Д.А, врач-клинический фармаколог, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАНПО.

Операционный руководитель: Мирзаев К.Б, врач-клинический фармаколог, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО.

Ведущие эксперты Центра в области клинической фармакологии: к.м.н. Отделенов В.А., к.м.н. Мирзаев К.Б., к.м.н. Иващенко Д.В., к.м.н. Крюков А.В., к.м.н. Матвеев А.В., Глаголев С.В., Чернов А.А., к.м.н. Загородникова К.А. (Санкт-Петербург), к.м.н. Цветов В.М. (Челябинск).

Международные эксперты в области клинической фармакологии: Киселев Ю.Ю., MD, PhD (Норвегия).

Международные эксперты от Международного медицинского кластера.

Структура запроса на предоставление научно обоснованной информации

Официальное название учреждения			
Срочность запроса в Центр	До 6 ч	До 12-24 ч	До 72 ч
	А	В	С
Показания обращению в Центр «ФармаCOVID» *	к	Целесообразность (обоснованность) применения препарата для фармакотерапии COVID-19	
		Коррекция дозы и кратности приема лекарств, применяемых в качестве этиопатогенетической терапии при COVID-19, у тяжелых коморбидных пациентов с нарушением функции печени / почек (в том числе диализные больные)	
		Коррекция антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19	
		Подбор и коррекция антитромботической терапии для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19	
		Оценка межлекарственного взаимодействия у пациентов с COVID-19 с полиморбидностью и полипрагмазией	
		Оценка и коррекция назначения ЛС у пациентов с COVID-19 из групп высокого риска развития НПР: полиморбидные пациенты, с полипрагмазией, пожилые, дети	
		Информационная поддержка врачей по вопросам коррекции лекарственной терапии сопутствующих заболеваний: отмена/назначение лекарственных препаратов	

		(депрескрайбинг, STOPP/START-критерии)
		Оценка фармакотерапии у пациентов с COVID-19, у которых лечащим врачом подозревается серьезная нежелательная лекарственная реакция и предоставление информации по возможности ее коррекции
Формулировка вопроса в произвольной форме		
Идентификационный номер запроса		
Клинический и сопутствующий диагноз		
Рост, вес, возраст пациента в годах		
Клинически значимые данные анамнеза, в том числе лекарственная непереносимость и антибактериальная терапия с момента начала заболевания		
Полный лист назначений (наименования (МНН и торговое наименование), дозы, кратность, путь введения, длительность) на момент обращения		
Лабораторные показатели, в том числе общий анализ крови, показатели функции почек (обязательно: креатинин) и печени (обязательно: АЛТ, АСТ, общий белок, общий билирубин; при		

наличии: СРБ, прокальцитонин/пресепсин, результаты бактериологических исследований и др.), коагулограмму.	
Данные инструментальных исследований, в том числе ЭКГ с обязательным указанием интервала QTc.	

*При несоответствии по крайней мере 1 критерию запрос не будет рассмотрен (необходимо для точного предоставления ответа)

Структура ответа на запрос

Показания к обращению	
Формулировка запроса в произвольной форме	
Идентификационный номер запроса	
Ответ экспертов Центра на запрос	
Рекомендации по клиническому, лабораторному и инструментальному мониторингу безопасности и эффективности фармакотерапии COVID-19	
Дополнительные рекомендации по листу назначений	
Ссылки на использованные для ответа источники *(Рекомендации центра основаны на доступной на данный момент научной информации и выбор конкретной тактики медикаментозного ведения пациента с COVID-19 остается за лечащим врачом)	

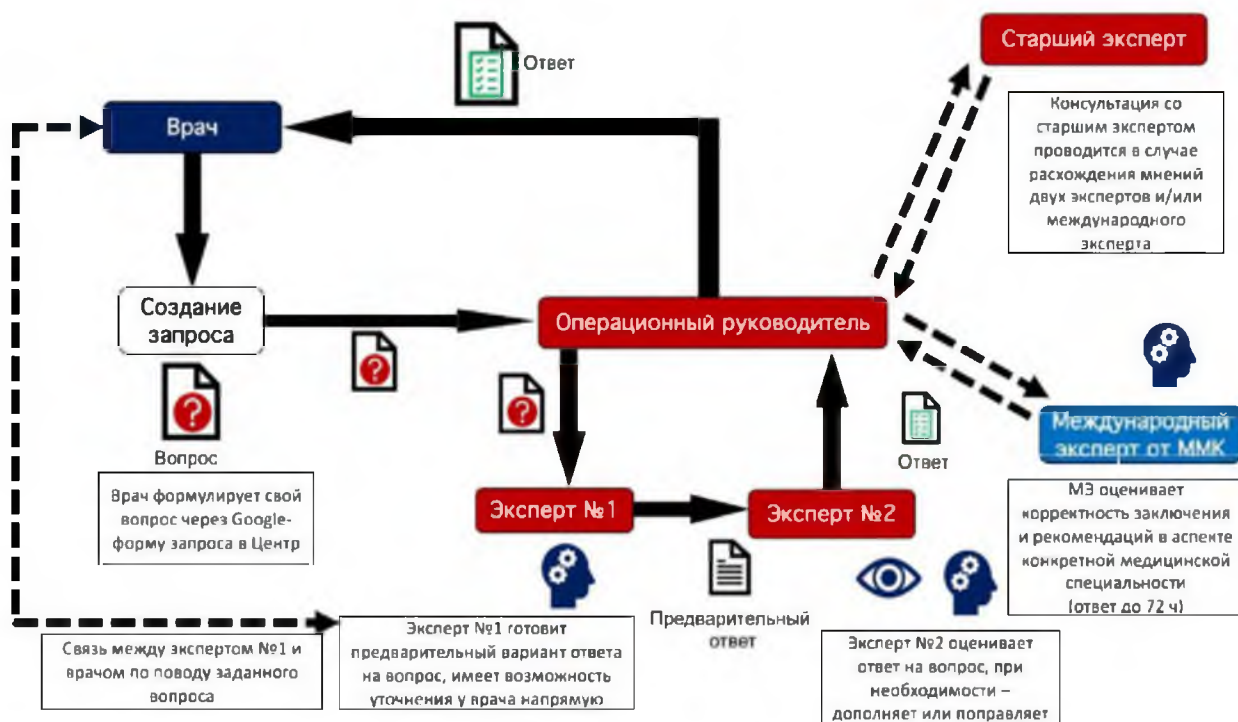
Каналы связи и сроки выдачи ответа

Каналы связи	Приоритет: электронная почта	Дополнительно: телефонный номер доктора, оформившего запрос
Сроки ответа**	Категория А	До 6 ч
	Категория В	До 12-24 ч
	Категория С	До 72 ч

*Обращение по форме пересылается с сайта на почту операционному руководителю

****Категория А доступна только для регионов с разницей по времени с Москвой не более 2 часов**

Схема работы Центра «ФармаCOVID»:



Сотрудничество

В настоящее время, в рамках договоров о научно-техническом сотрудничестве и практической подготовки обучающихся Центр «ФармаCOVID» взаимодействует со следующими медицинскими организациями, перепрофилированным для оказания медицинской помощи пациента с COVID-19:

- Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Все деидентифицированные материалы по результатам обработки запросов размещены по адресу <https://rmapo.ru/pharmacovid.html>

Ответственность и использование материалов сторонними ресурсами

Рекомендации экспертов Центра «ФармаCOVID» основаны на доступной на данный момент научной информации, и выбор конкретной

тактики медикаментозного ведения пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 остается за лечащим врачом.

Представленные в ответе экспертов Центра «ФармаCOVID» рекомендации служат для информационной поддержки клинических решений, принимаемых лечащим врачом и не заменяют клиническое мышление врача, самостоятельный поиск актуальной научной информации, клинических рекомендаций, сверку с действующими инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Материалы, в том числе ответы экспертов «Информационного центра по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID», размещённые в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» на официальном сайте <https://rmaro.ru>, носят рекомендательный характер, являются результатами интеллектуальной деятельности и находятся под защитой авторских прав.

Любое несанкционированное заимствование, включая интерпретацию, копирование части или полного текста, распространение, в том числе в любой изменённой форме с добавлением слов, ссылок, картинок, рисунков, графических изображений и прочего, обнаружение (далее в целом соответственно - использование) указанных материалов (информации) запрещается для использования в рекламных целях (реклама/рекламные материалы) как лекарственных препаратов, так и иных средств, без предварительного согласия правообладателя.

Использование результата интеллектуальной деятельности, если такое использование осуществляется без согласия правообладателя, является незаконным и влечет ответственность, установленную законодательством Российской Федерации.

Конфликт интересов

Все эксперты подтверждают отсутствие какого-либо конфликта интересов.

Инструкция по заполнению запроса в Центр «ФармаCOVID»

Форма для подачи запроса доступна по ссылке:

<https://forms.gle/s42iAJAXSHse8Ji97>

Внимание!!! Запросы в Центр «ФармаCOVID» принимаются только по указанной ссылке

При подаче запроса требуется заполнить специальную форму.

1. Укажите свой адрес электронной почты, на него поступит ответ эксперта Центра (клинического фармаколога).

2. Укажите срочность Вашего запроса. Это поможет с сортировкой заявок. В конечном итоге срочность запроса определит эксперт Центра, она может отличаться от заявленной. В первую очередь будут обработаны запросы, касающиеся пациентов в тяжелом состоянии.

3. Выберите одно или несколько показаний для предоставления информации. Запрос всегда касается одного пациента, но вопросов по нему может быть несколько.

Показание к обращению в ФармаCOVID *

- Целесообразность (обоснованность) применения препарата для фармакотерапии COVID-19
- Коррекция дозы и кратности приема лекарств, применяемых в качестве этиопатогенетической терапии при COVID-19, у тяжелых коморбидных пациентов с нарушением функции печени / почек (в том числе диализные больные)
- Коррекция антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19
- Подбор и коррекция антитромботической терапии для профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с COVID-19
- Оценка межлекарственного взаимодействия у пациентов с COVID-19 с полиморбидностью и полипрагмазией
- Оценка и коррекция назначения ЛС у пациентов с COVID-19 из групп высокого риска развития НПР: полиморбидные пациенты, с полипрагмазией, пожилые, дети
- Информационная поддержка врачей по вопросам коррекции лекарственной терапии сопутствующих заболеваний: отмена/назначение лекарственных препаратов (депрескрайбинг, STOPP/START-критерии)
- Оценка фармакотерапии у пациентов с COVID-19, у которых лечащим врачом подозревается серьезная нежелательная лекарственная реакция и предоставление информации по возможностям ее коррекции

4. Сформулируйте Ваш вопрос эксперту Центра «ФармаCOVID» в свободной форме. Постарайтесь четко указать, что именно требуется от эксперта Центра «ФармаCOVID».

5. Если речь идет о конкретной клинической ситуации, в следующих пунктах требуется дать описание состояния пациента, по которому формируется запрос информации: диагноз, срок госпитализации, возраст, рост, вес, клинически значимые для ответа Эксперта данные анамнеза (в первую очередь, фармакологический анамнез, непереносимость лекарств). Отдельным пунктом приведите информацию о применяемой антибиотикотерапии за последние 3 месяца (если имела место, или если это известно).

6. Приведите полный лист назначений пациента на момент обращения. Все лекарственные средства должны быть указаны в формате международное непатентованное наименование и торговое название. Укажите дозы, кратность приема, длительность приема для каждого препарата.

7. Следующие пункты формы посвящены результатам лабораторных и инструментальных исследований. Минимально необходимыми являются данные клинического и биохимического анализа крови. Если их проводилось несколько за время госпитализации – привести динамику.
8. Приведите расшифровку ЭКГ. Важно указать либо величину QTc, либо величину QT и RR. При наличии других инструментальных исследований – приведите их результаты в соответствующем пункте, если Вы считаете это важным для Вашего запроса.
9. Просим Вас указать действующий номер мобильного телефона. Эксперту может потребоваться дополнительная информация, и он оперативно свяжется с Вами. Это поможет ответить на Ваш запрос вовремя.
10. После завершения корректного заполнения всех форм необходимо нажать кнопку «Отправить» внизу страницы.
11. Ответ экспертов (врачи-клинические фармакологи) Центра «ФармаCOVID» поступит на указанную в запросе электронную почту.