

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 электронной базе 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 сывороточную 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

- рекомендациями МЗ РФ, но не представляется комбинацией первого выбора.
3. Комбинированная терапия гидроксихлорохином и лопинавиром/ритонавиром требует тщательного учёта возможных взаимодействий с прочими лекарственными средствами, мониторинга кардиотоксичности (в частности, контроль интервала QT) и гепатотоксичности (контроль АСТ/АЛТ).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Киселёв Ю.Ю. — написание текста; Цветов В.М., 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)

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

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

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

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

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. Государственный реестр лекарственных средств П N015606/01. [State register of medicinal products P N015606/01 (In Russ)]. Доступно по: <https://clck.ru/REWNS> Ссылка активна на 20.05.2020
2. Рекомендуемые подходы к наблюдению за интервалом QT при приёме гидроксихлорохина при COVID-19. [Recommended approaches to monitoring the QT interval when taking hydroxychloroquine in COVID-19. (In Russ)]. Доступно по: <https://clck.ru/REWQ8> Ссылка активна на 20.05.2020
3. <https://clck.ru/REWQ8> Ссылка активна на 20.05.2020
4. Государственный реестр лекарственных средств ЛП-000116. [State register of medicinal products LP-000116. (In Russ)]. Доступно по: <https://clck.ru/REWRX> Ссылка активна на 20.05.2020
5. <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines>
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [cited 20 May 20]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
7. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A trial of lopinavir—ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7;382(19):1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
8. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/secondary-care/other-resources/specialty-guides/#coronavirus-treatment>
9. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
10. Временные методические рекомендации МЗ РФ [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation. (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 20.05.2020
11. Chong VH, Chong PL, Metussin D et al. Conduction abnormalities in hydroxychloroquine add on therapy to lopinavir/ritonavir in COVID-19. *J Med Virol.* 2020 May 13;10.1002/jmv.26004. DOI: 10.1002/jmv.26004
12. Возможность использования гидроксихлорохина для профилактики инфицирования SARS-CoV-2 у контактных лиц и медицинских работников. [The possibility of using hydroxychloroquine to prevent SARS-CoV-2 infection in contact persons and medical professionals. (In Russ)]. Доступно по: <https://clck.ru/REWSr> Ссылка активна на 20.05.2020
13. <https://clck.ru/REWU8>
14. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
15. 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

Материал подготовлен: 20.05.2020 г.