



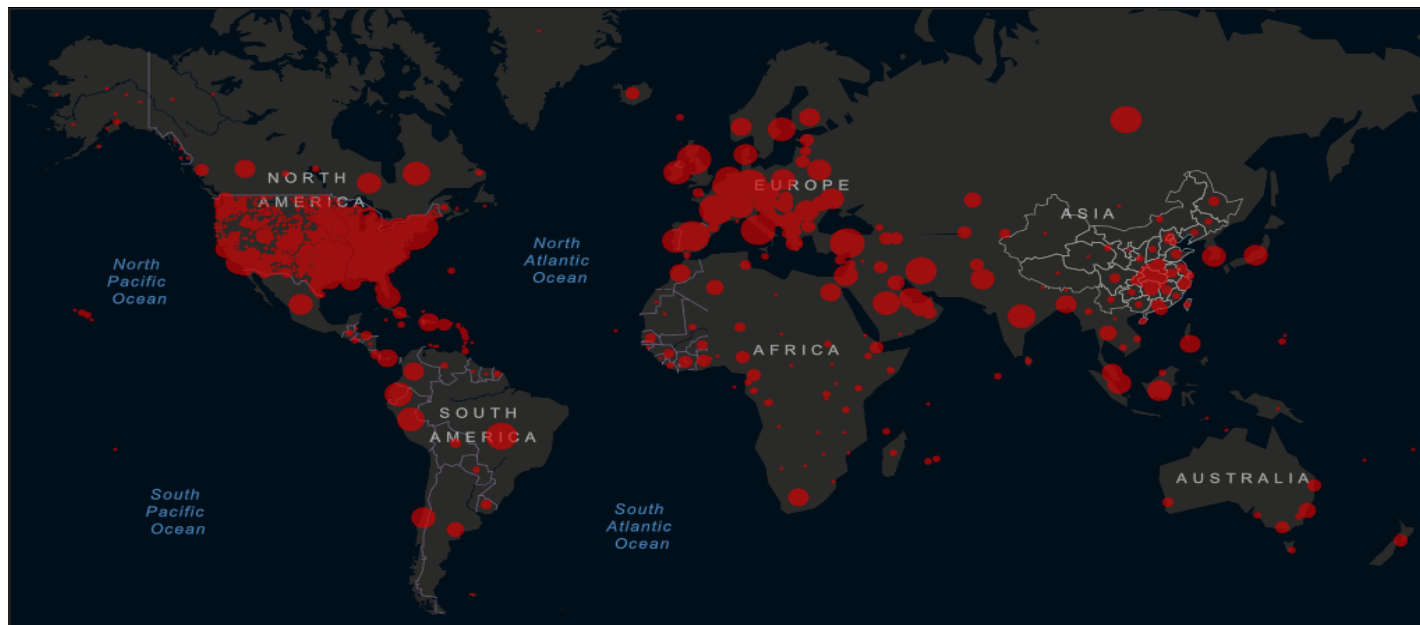
Ведение больных после трансплантации почки в условиях пандемии COVID-19



Прокопенко Е.И.

Факультет усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
Кафедра трансплантологии, нефрологии
и искусственных органов

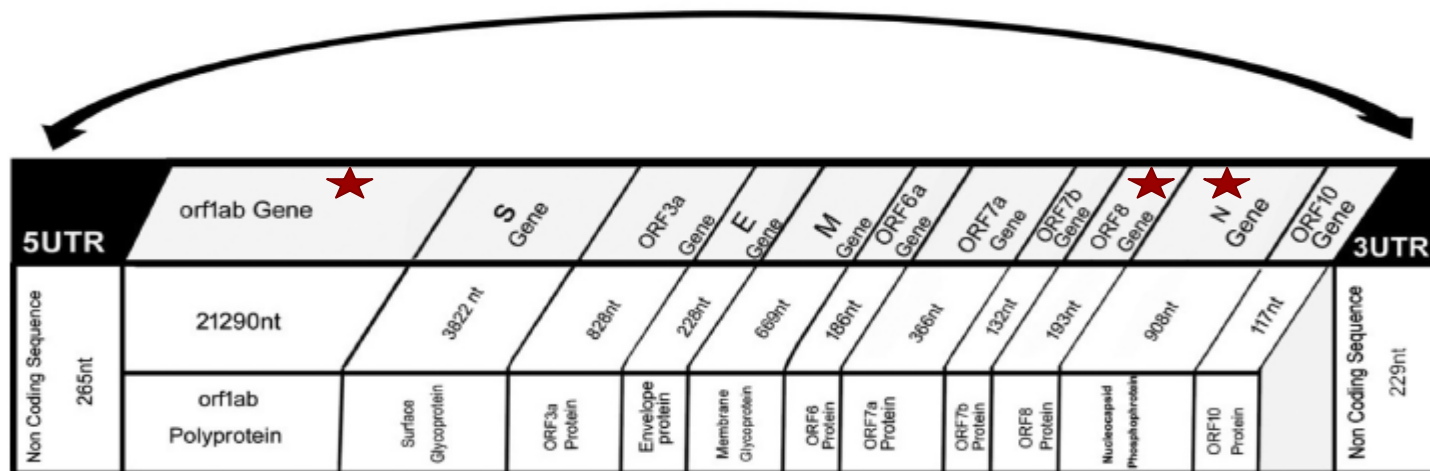
Пандемия нового коронавирусного заболевания – вызов всему человечеству



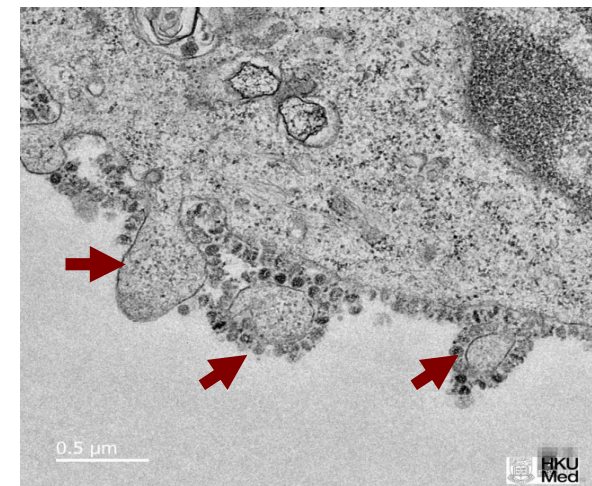
- С момента появления первых случаев заболевания, вызванных новым коронавирусом, в китайской провинции Ухань в декабре 2019 г., болезнь распространилась по всему миру
- 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о глобальной пандемии
- К 30 апреля 2020 г. произошло 3 229 582 случаев заражения, 228 372 человека умерло
- Наибольшее число умерших в США, Италии, Испании, Франции и Великобритании

Генетические особенности SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 Complete Genome (29903 Nucleotides)

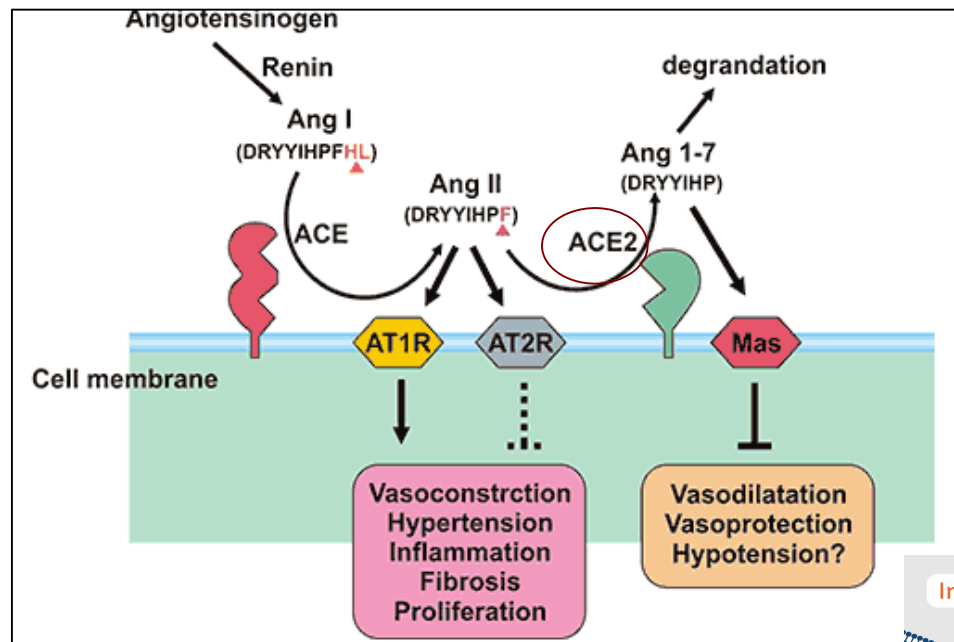


- Анализ генома продемонстрировал сильную связь между временем сбора проб, местоположением сбора и накоплением генетического разнообразия.
- До 5 апреля найдено 116 мутаций, три★ наиболее распространенные мутации были 8782 C> T в ORF1ab гене, 28144 T> C в гене ORF8 и 29095 C> T в гене N.
- Мутации могут повлиять на тяжесть и распространение атипичной пневмонии-2



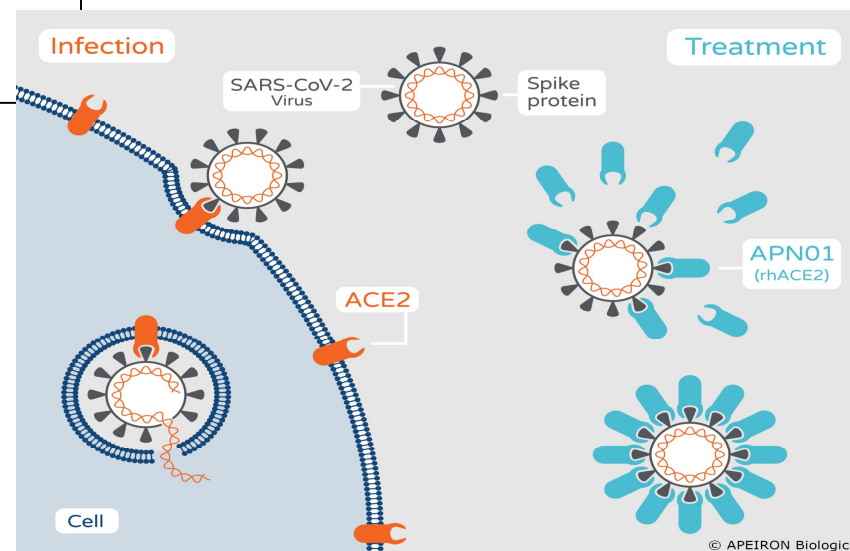
Новые вирусные частицы покидают зараженную клетку

SARS-CoV-2 использует АПФ2 для проникновения в клетки человека

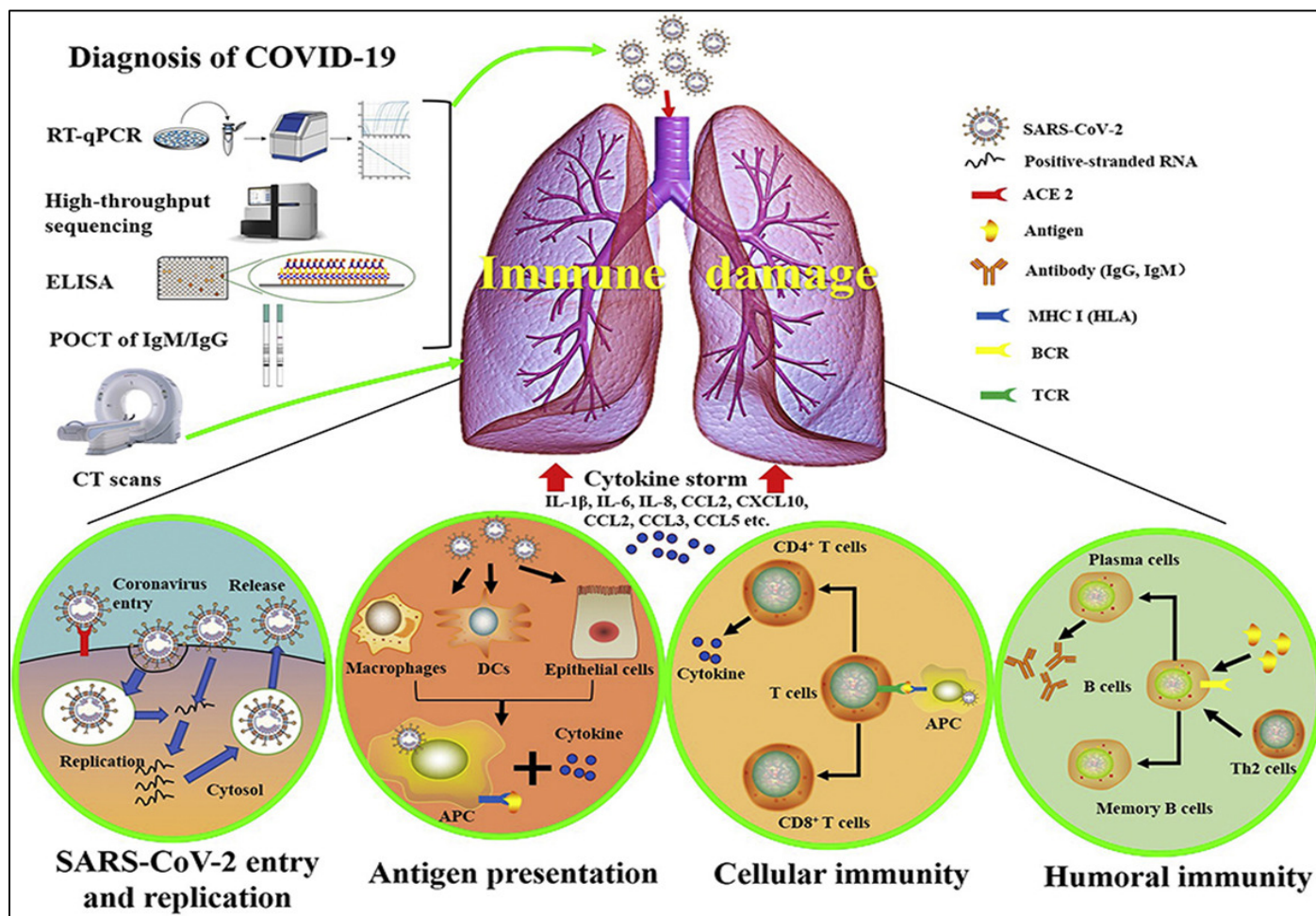


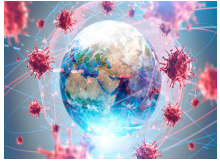
С другой стороны, блокада АПФ2 в эксперименте делала у животных вирусное поражение легких более тяжелым, а применение лозартана (↑АПФ) уменьшало повреждение легких

Рекомбинантный АПФ2 блокирует рецепторы SARS-CoV-2, не давая ему проникать в клетку



Тяжелые и фатальные случаи COVID-19 сопровождаются ЦИТОКИНОВЫМ ШТОРМОМ

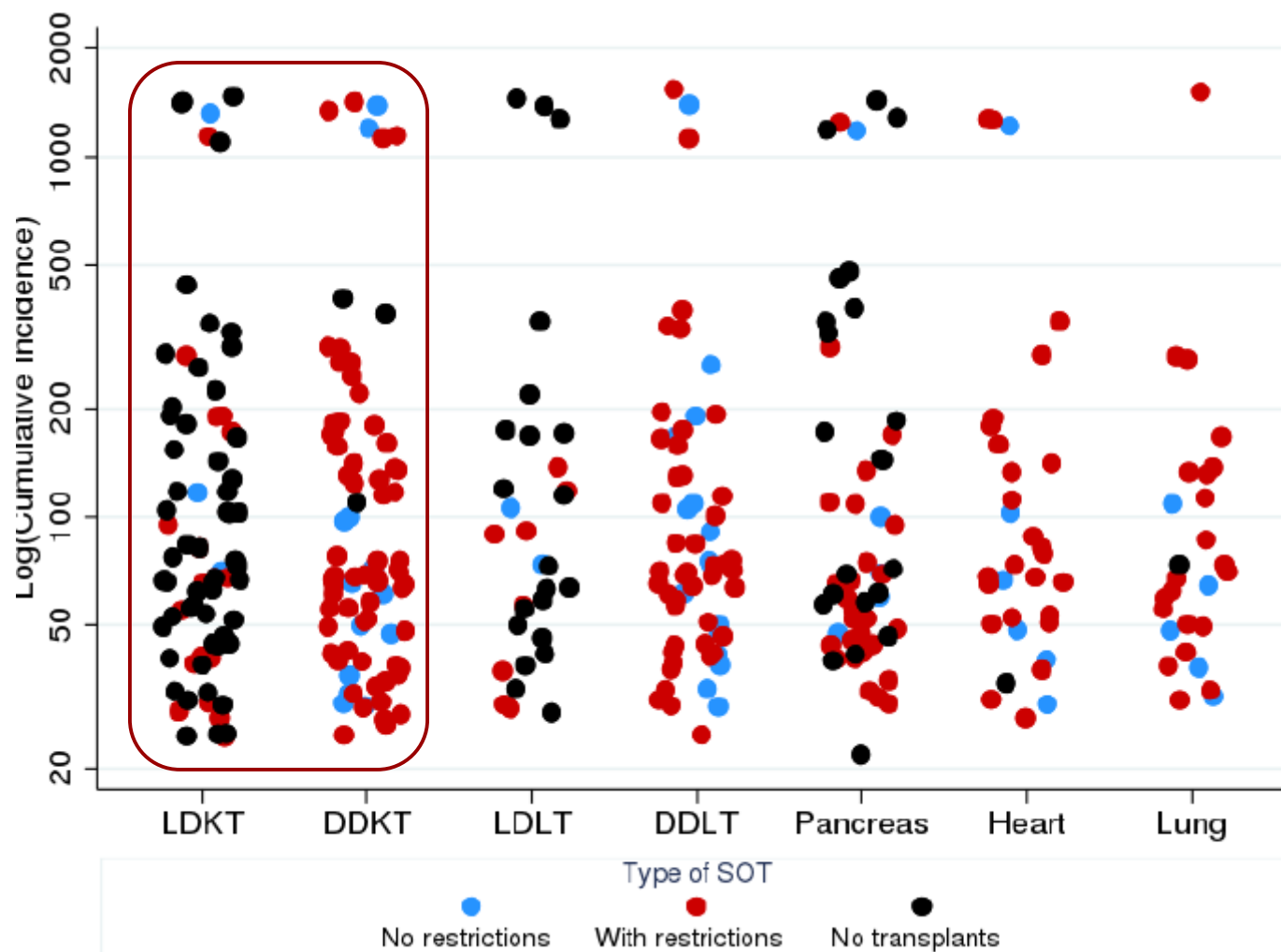




Глобальные проблемы трансплантологии в условиях пандемии COVID-19

- Возможность передачи вируса с донорским органом, а также выполнение трансплантации реципиенту в инкубационном периоде (пока таких случаев не описано)
- Необходимость тестирования доноров и потенциальных реципиентов на SARS-CoV-2
- **Определение соотношения риск/польза откладывания трансплантации и выполнение только операций по неотложным показаниям** (трансплантация почки у большинства пациентов может быть отложена, а пациенты в Листе ожидания печени, сердца и др. должны быть стратифицированы)
- Приостановка трансплантационных программ во многих странах, в т.ч. - из-за нехватки ресурсов

Изменения работы центров трансплантации в США в зависимости от частоты COVID-19



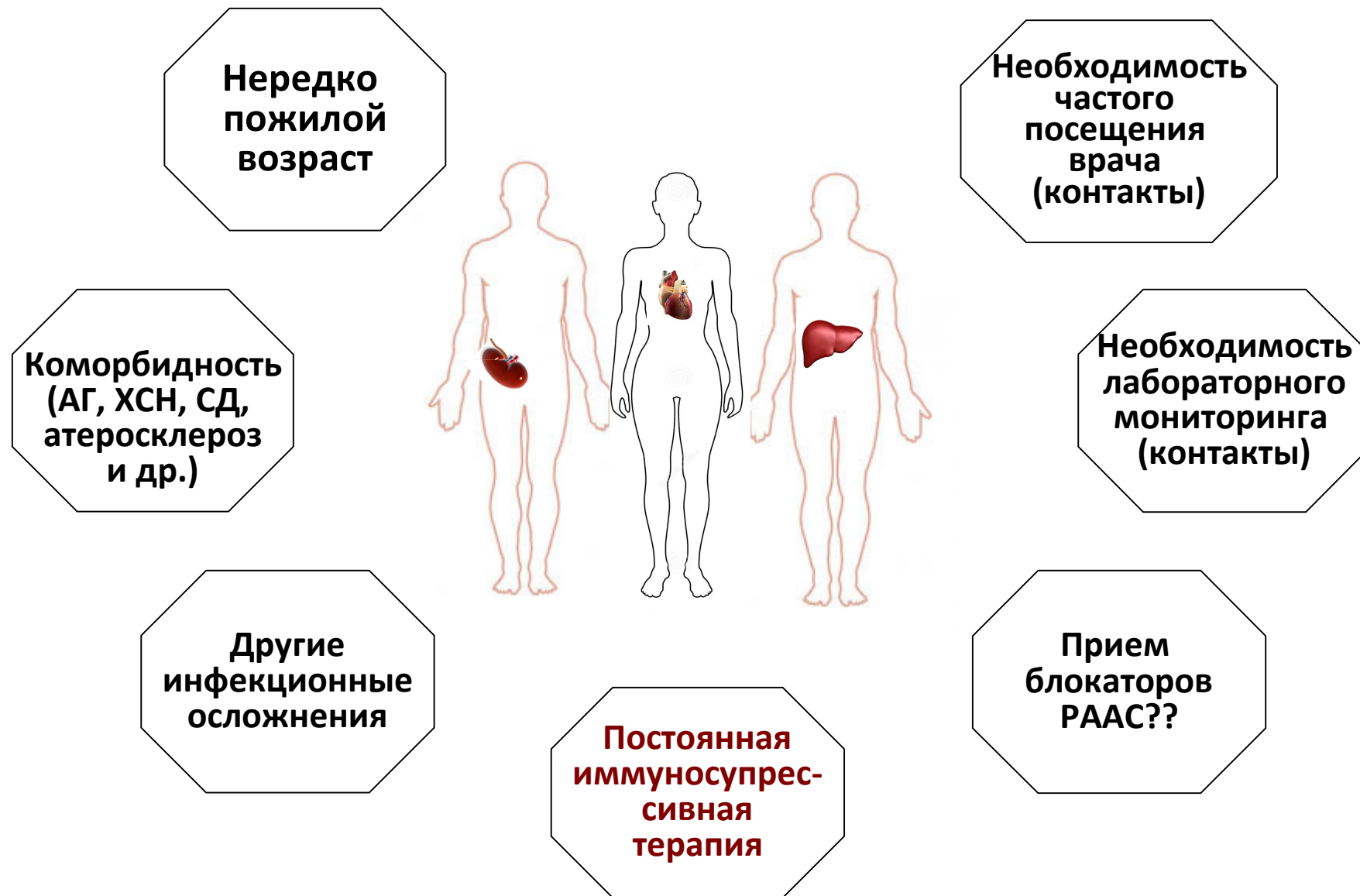
Многие программы ТП от посмертных доноров работают с ограничениями, а от живых доноров – остановлены полностью



Глобальные проблемы трансплантологии в условиях пандемии COVID-19

- Проблема защиты здоровья сотрудников донорских бригад и центров трансплантации, необходимость экспресс-тестирования в случаях контакта или появления даже незначительных симптомов
- Изменение организации амбулаторного наблюдения: уменьшение числа визитов в центр, дистанционное консультирование, временный отказ от плановой госпитализации и т.д.
- Прекращение набора новых пациентов в клинические исследования, откладывание старта новых исследований в трансплантологии
- Психологические проблемы, связанные с пандемией, как у пациентов, так и у врачей

Почему SARS-CoV-2 особенно опасен для пациентов с трансплантированными органами?



Посттрансплантационный статус и иммуносупрессия создают условия для репликации многих микроорганизмов



Особенности COVID-19 у пациентов после трансплантации

- У большой части пациентов не имеется эпидемиологически опасных контактов в анамнезе
- Помимо лихорадки, слабости, сухого кашля, у части пациентов в дебюте отмечается ринорея и заложенность носа
- У значительной части больных в дебюте диарея и/или тошнота
- У большинства пациентов развивается лейкопения и значимая лимфопения
- С тяжестью течения коррелирует уровень провоспалительных цитокинов, особенно –IL-6
- У части пациентов отмечается высокий уровень ЛДГ, не всегда совпадающий по времени с ростом маркеров воспаления

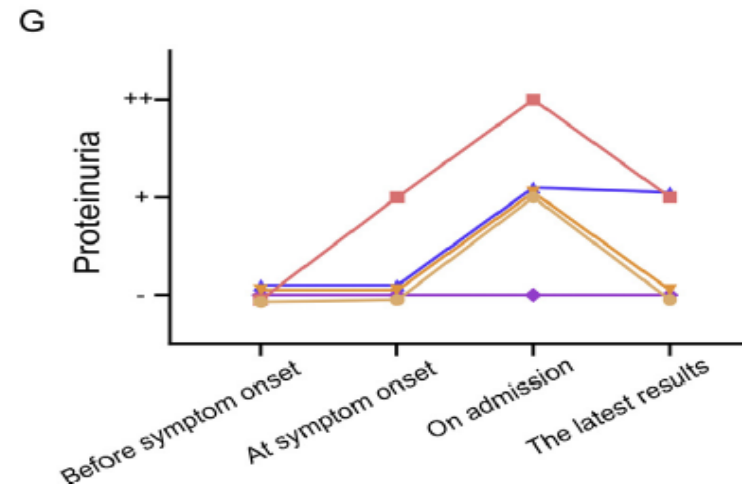
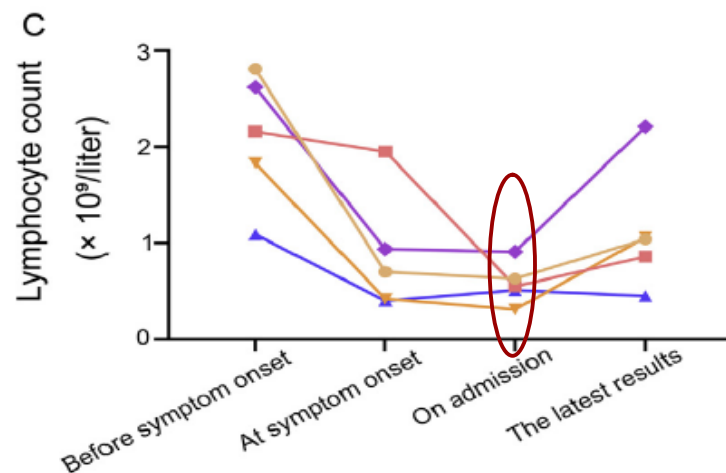
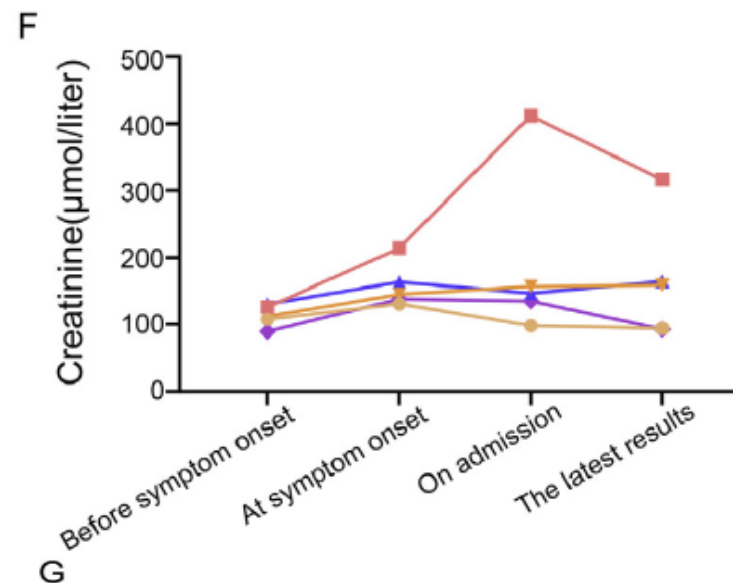
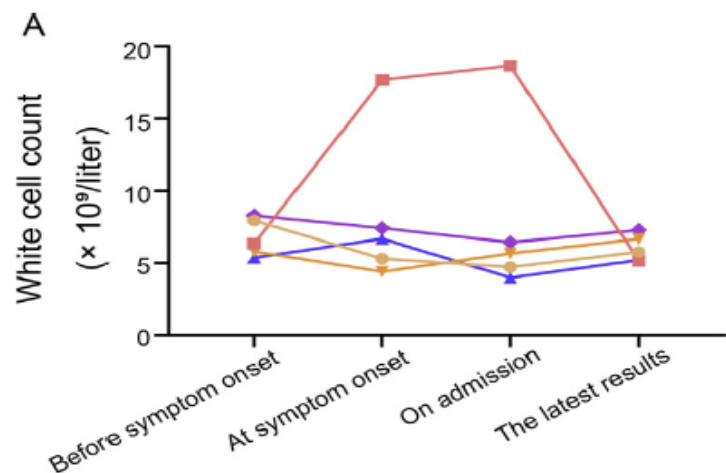


Особенности COVID-19 у пациентов после трансплантации

- Практически у всех пациентов в той или иной степени нарушается функция ренального трансплантата:
 - из-за отторжения после снижения иммуносупрессии или использования терапии интерферонами
 - из-за лекарственных взаимодействий с лопинавиром/ритонавиром и трудностью поддержания стабильной концентрации ингибиторов кальцинейрина в крови
- Течения болезни может быть разным, но отмечается тенденция к более тяжелому течению, высокой частоте госпитализаций, в т.ч. – в РО
- Часть пациентов имеет суперинфекцию другими вирусами и бактериями
- Летальность больных после ТП достигает **20-28%**



Динамика лабораторных показателей у пациентов после трансплантации с COVID-19



Практически у всех пациентов к моменту поступления отмечается абс. лимфопения

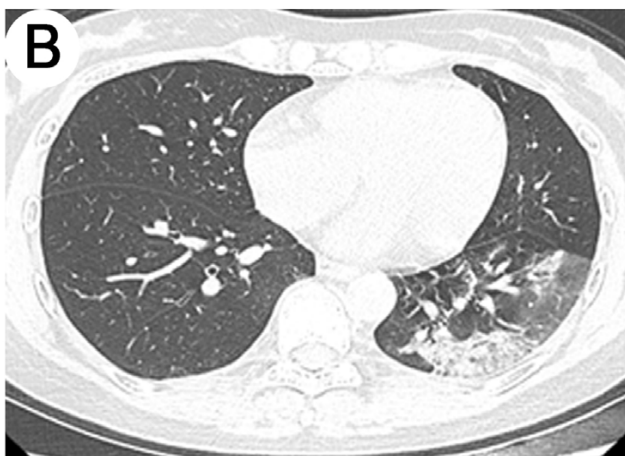
Динамика картины КТ легких у пациентов после трансплантации с COVID-19

Patient 3

Illness day 1
(Feb 5)



Illness day 8
(Feb 12)



Patient 4

Illness day 2
(Feb.13)



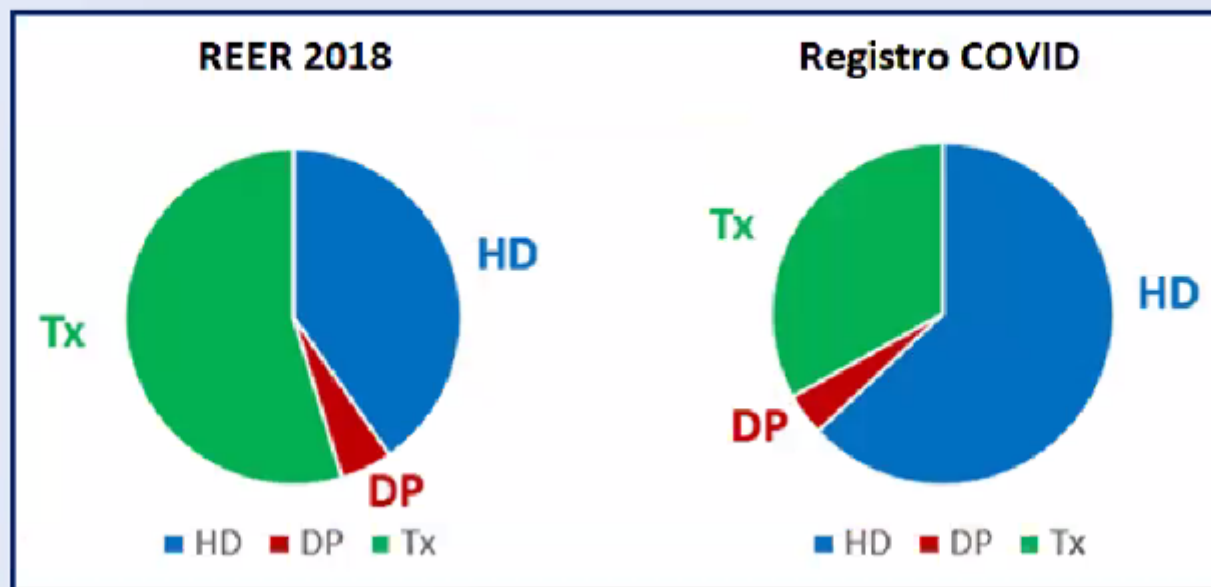
Illness day 15
(Feb.25)



Модальность терапии у больных с тХПН и COVID-19 по данным Испанского регистра

RRT modality

Middle age
 67 ± 15 years



n = 1010

Обращает внимание преобладание среди больных с COVID-19 пациентов на гемодиализе

Предикторы летальности у больных с тХПН и COVID-19 по данным Испанского регистра

Общая летальность (Диализ + ТП) составила **23%**

Transplant patients

Летальность **19%**

	Exp(B)	P	I.C. 95%	
Age	1.093	<0.001	1.057	1.131
Pneumonia	5.833	<0.001	1.606	21.186

Dialysis patients

Летальность **25%**

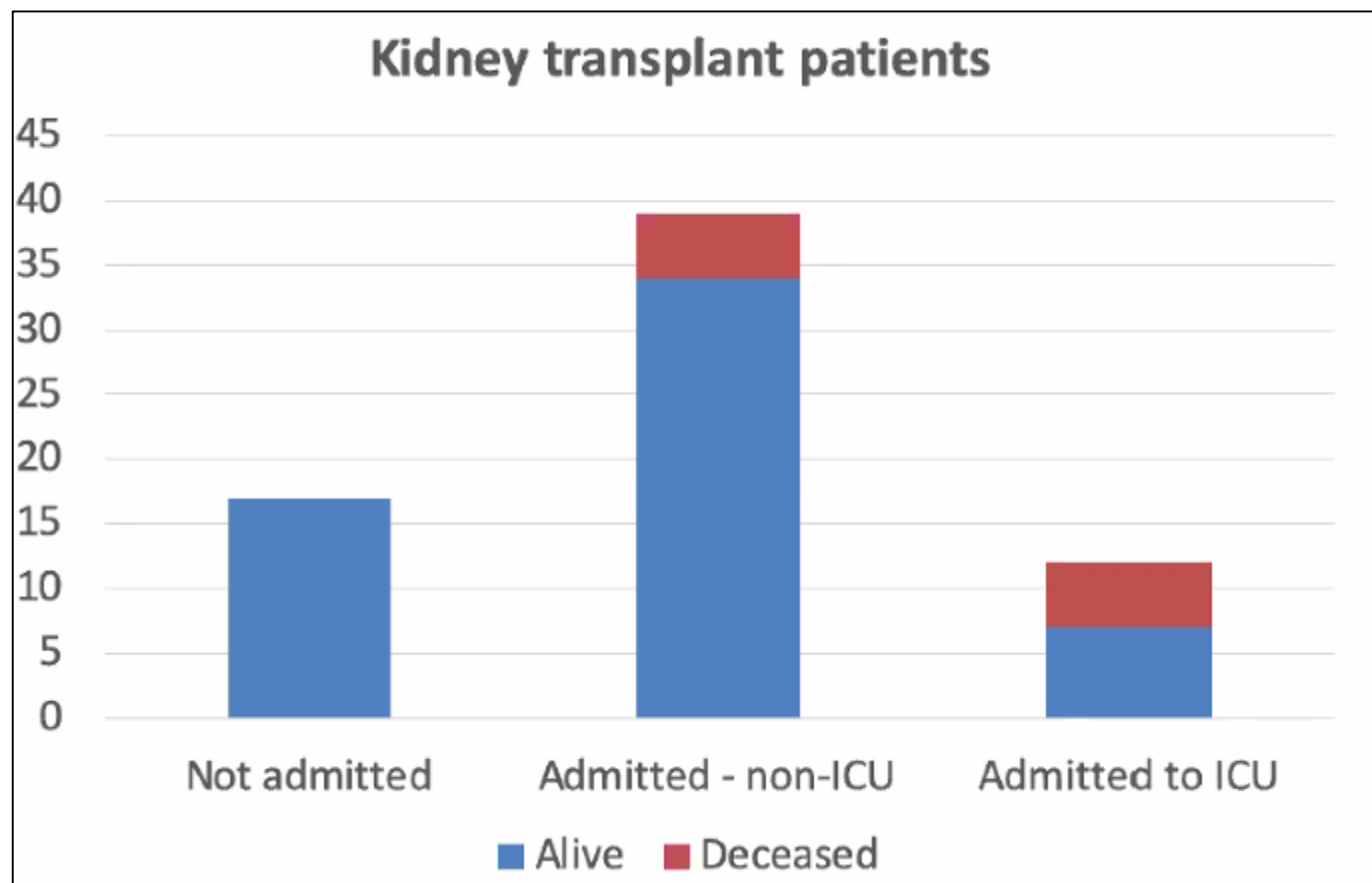
	Exp(B)	P	I.C. 95%	
Age	1.031	<0.001	1.015	1.048
Pneumonia	5.184	<0.001	3.026	8.879
Hydroxychloroquine	0.471	0.005	0.280	0.792

Данные промежуточного отчета Регистра ERACODA



	Kidney transplant N=77	Dialysis N=57
Male sex (%)	68	58
Age (y)	59 ± 14	59 ± 14
BMI (kg/m ²)	26.5 ± 4.8	26.4 ± 6.6
Obesity (BMI > 30; %)	9	19
Cough (%)	81	53
Shortness of breath (%)	44	40
Diarrhea (%)	32	11

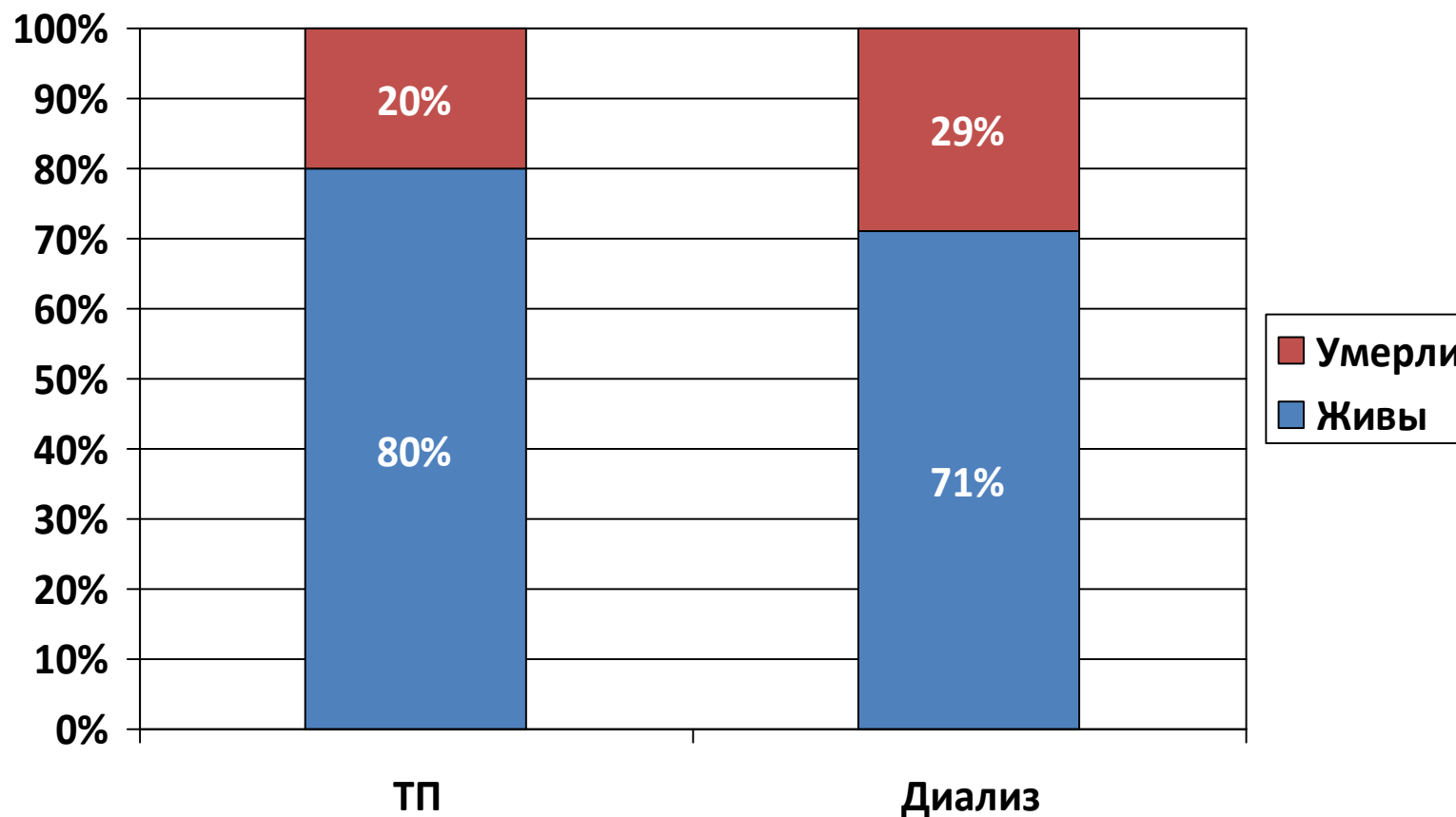
Данные о госпитализации реципиентов (ERACODA)



Клинические данные реципиентов РТ с COVID-19

	Не госпит.	Госп. не в РО	Госп. в РО	Умершие
Число, N	17	39	12	10
Возраст, г	58 ± 8	62 ± 15	56 ± 15	72 ± 11
Кашель, %	87	73	100	100
Одышка, %	15	42	60	63
↑Т тела, %	67	63	57	71
Тошнота,рвота, %	14	27	50	50
Диарея, %	14	33	63	38
ЧД, в мин	16,3±4,6	19,6±6,1	20,2±7,6	21,0±7,2
Сатурация O ₂ ,%	96,8±1,2	94,3±4,9	94,9±2,6	92,6±4,0
Сист. АД, мм Hg	131±10	136±25	118±16	137±25
Диаст.АД,мм Hg	82±10	80±18	74±17	75±25
Изменения КТ, %	13	51	60	56
Лимфоциты,абс	2,1	0,9	0,6	0,7
СКФ, мл/мин	55(31-62)	44(26-53)	37 (13-40)	26(13-46)
СРБ, мг/л	12 (7-21)	66 (34-100)	121(52-211)	139(100-171)

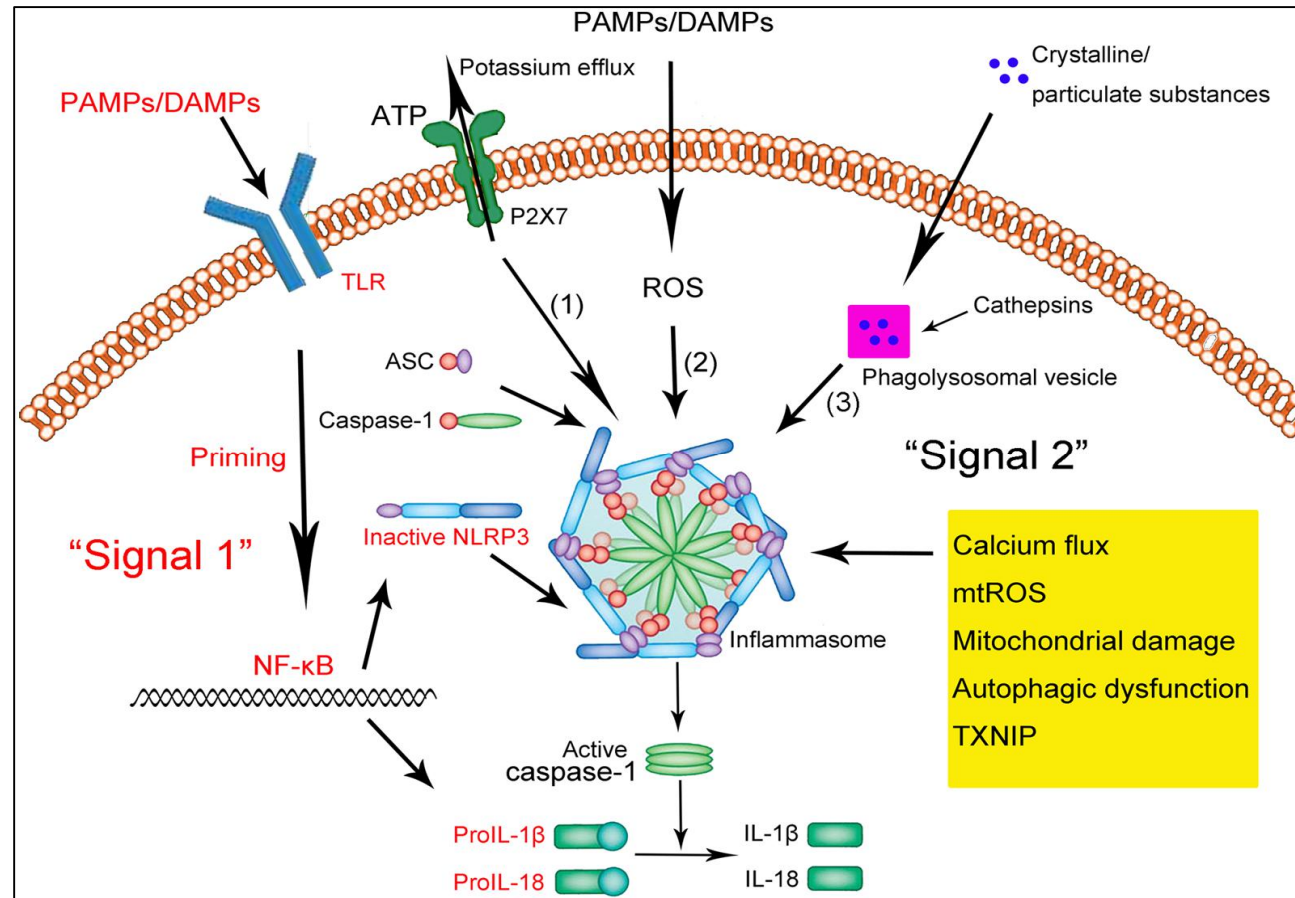
Текущие исходы у госпитализированных пациентов с ХПН и COVID-19 (ERACODA)



Успешное лечение тяжелой формы COVID-19 у пациентки после ТП (Италия)

- Пациентка 52 лет, 8 мес. после ТП от посмертного донора. Индукция АТГ, поддерж. иммуносупрессия такролимус+ ММФ+метипред.
- За 1 день по госпитализации Т тела – 38-39гр. С, кашель, одышка (ЧД 28 в мин), КТ – с двух сторон «матовое стекло» 50%, PCR+
- Лечение: отмена такролимуса, ММФ; гидроксихлорохин (плаквенил) по 200 мг 2 раза, ритонавир+лопинавир, антибиотик, неинвазивная вентиляция
- На 6-е сут. – выраженное системное воспаление, ухудшение респираторных показателей, ОПП с ростом креатинина до 3,4 мг/дл (исходно 1,4 мг/дл)
- Антиретровирусная терапия прекращена, назначен (в связи с недоступностью тоцилизумаба) колхицин на 8-е сут – 1 мг, далее 0,5 мг/день, что привело к улучшению показателей дыхания, снижению IL-6 от 108 до 36 пг/мл. В последующем креатинин снизился до исх.
- **Особенность наблюдения:** рост креатинина и трансаминаз был связан с **резким повышением остаточной конц. такролимуса – до 39,9 нг/мл из-за взаимодействия с ритонавиром**

Обоснование использования колхицина при COVID-19



- Виропорин E (белок SARS-CoV-2) образует кальциевые ионные каналы, способствуя сборке инфламмасомы
- Колхицин предотвращает сборку NLRP3 инфламмасомы и высвобождение IL-1b, IL-6 и др. цитокинов

Лечение COVID-19 у пациента после ТП с высоким индексом коморбидности и большим стажем иммуносупрессии

- Пациент 61 года, тХПН в исходе интерстициального нефрита. В 2005 г. ТП от посмертного донора. Иммуносупрессия: ЦсА + стероиды. Кр. сыв. 1,5 мг/дл, рСКФ 50 мл/мин
- В анамнезе лимфома мантийной зоны, ТЭЛА (мелкие ветви) – получал варфарин, болезнь Паркинсона, нейрогенный мочевого пузырь с необходимостью катетеризации, частые инфекции МВП
- За 2 дня по госпитализации – лихорадка и мышечная дрожь. Кашля, одышки не было. Никуда не выезжал, опасных контактов не было.
- При поступлении Т тела 38 гр. С, сатурация O₂ 97%. Клин. ан. крови – без изменений. Умеренное повышение Кр. до 1,9 мг/дл, ЦсА Со 90 нг/мл. R-графия: только минимальный плевральный выпот слева. Заподозрена мочевая инфекция, с учетом данных прошлых посевов мочи начато лечение меропенемом.
- На 3-и сут. лихорадка сохраняется, получен стерильный посев мочи. Заподозрена коронавирусная инфекция, пациент изолирован. Взяты мазки для PCR. Повторная R-графия: пневмония в базальных отделах

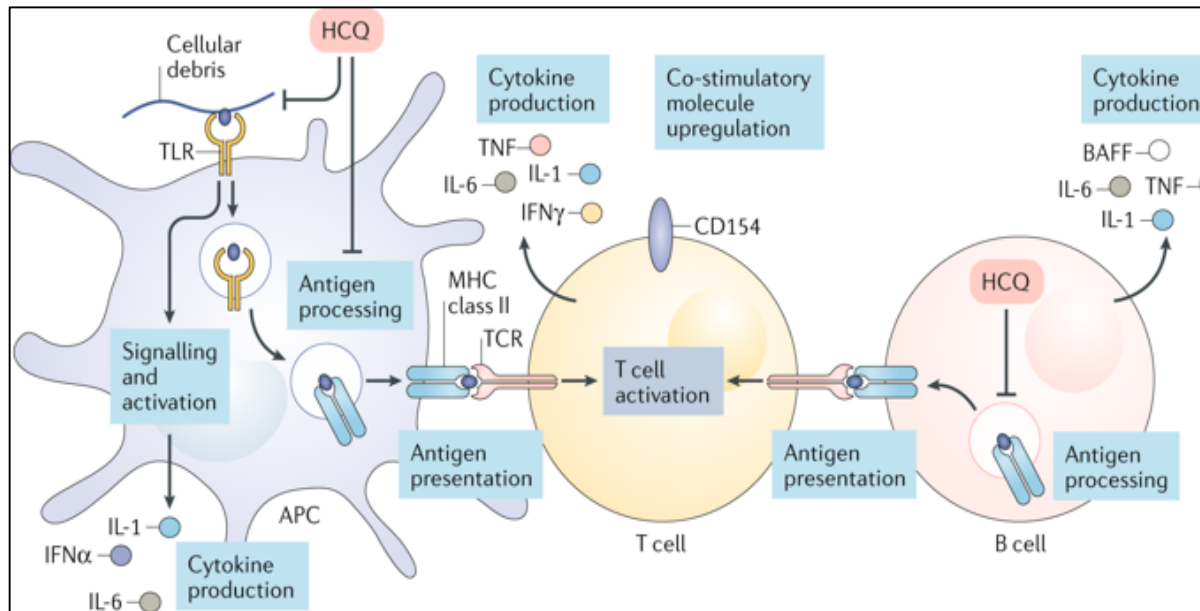
Лечение COVID-19 у пациента после ТП с высоким индексом коморбидности и большим стажем иммуносупрессии

- Пациент оставался стабильным. Получен отрицательный результат ПЦР. Мазки взяты повторно. Исключались другие вирусные (ЦМВ) и бактериальные инфекции
- Только третий мазок на SARS-CoV-2 (на 9-е сутки) дал + результат
- В этот же день снизилась сатурация, появилась лейкопения (менее $4 \times 10^9/\text{л}$) и лимфопения. Начато лечение **гидроксихлорохином** по 200 мг 2 раза в день, ингаляция O₂, доза ЦсА снижена в 2 раза
- Через 2 дня клинического улучшения не было, отмечено резкое повышение IL-6 до 280,86 pg/ml. ЦсА отменен совсем, доза метилпреднизолона повышена до 16 мг. После получения информ. согласия введено п/к 324 мг Тоцилизумаба (off-label).
- Отмечена тяжелая лейкопения ($0,66 \times 10^9/\text{л}$). Начато лечение ВВИГ в дозе 0,3 г/кг. В моче получен рост *Pseudomonas aeruginosa*. Повторно начато лечение меропенемом, и, в связи с пневмонией, - азитромицином. Температура тела стойко нормализовалась, началось восстановление уровня лейкоцитов

Лечение COVID-19 у пациента после ТП с высоким индексом коморбидности и большим стажем иммуносупрессии

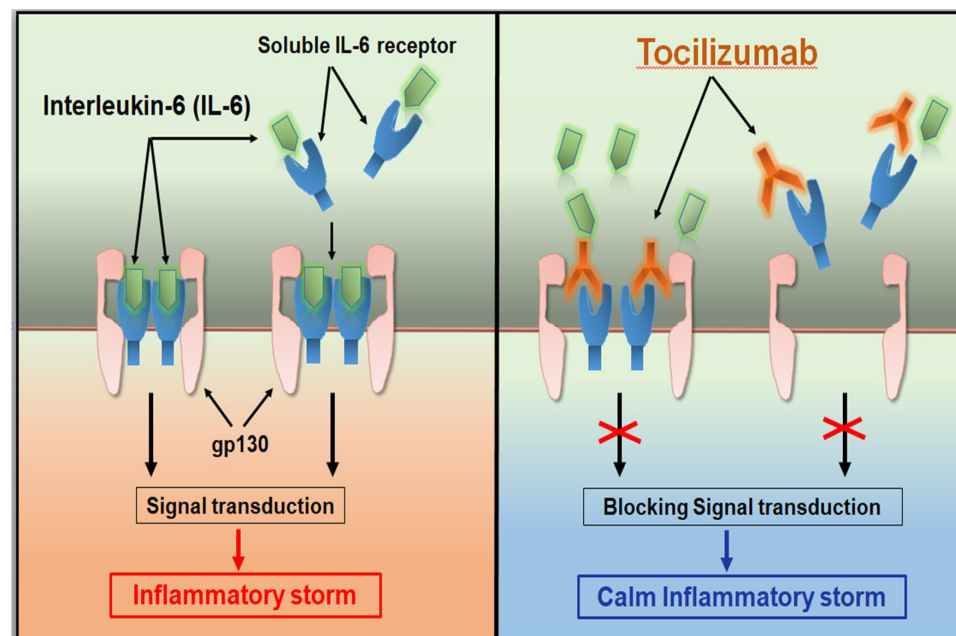
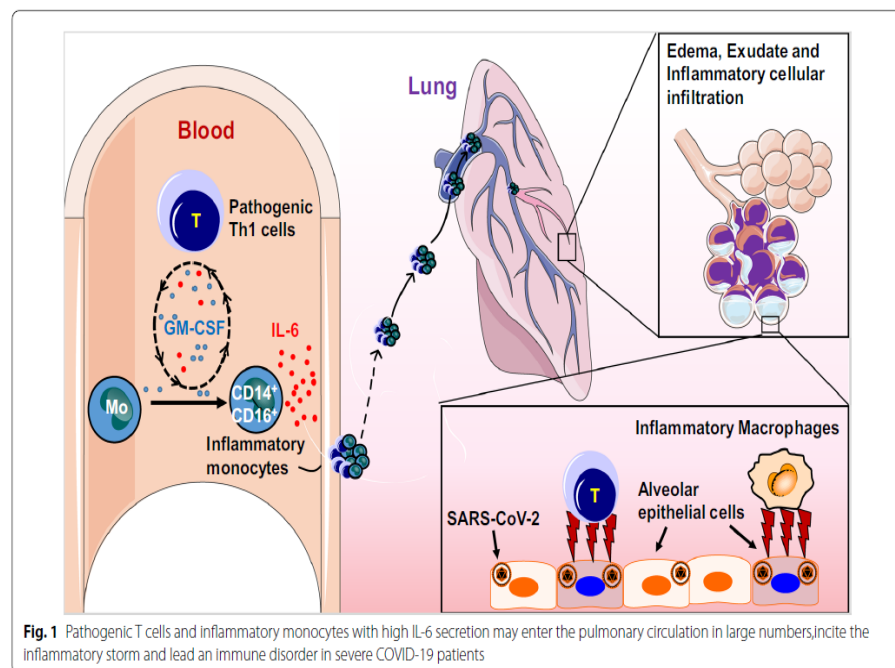
- Пациент на 22-е сутки выписан домой с нормальной температурой тела, стабильной функцией трансплантата, с нормальной сатурацией O₂ без кислородотерапии, хотя мазок оставался положительным (дома рекомендованы меры изоляции)
- При выписке гидроксихлорохин был отменен, но лечение ЦсА не возобновлялось. Планируется начал приема ЦсА после получения отрицательных результатов ПЦР.
- **Особенности случая: малосимптомное течение в начале заболевания (отсутствие респираторных симптомов), ложно-отрицательные результаты первых анализов на вирус, раннее применение антицитокинового препарата Тоцилизумаба**
- Предварительно – благоприятный исход у пожилого пациента с высокой коморбидностью

Гидроксихлорохин и COVID-19



- Гидроксихлорохин обладает несколькими противовирусными механизмами, включая ингибирование провоспалительных цитокинов - IL-1, IL-6 и TNF-alpha.
- Влияние гидроксихлорохина на SARS-CoV-2 показано in vitro: эффект на проникновение в клетку, вероятно за счет ингибирования вирусных АПФ2-рецепторов, и подавляющее влияние после входа в клетку. Исследования iv vivo подтвердили снижение вирусной нагрузки
- Уже проводится несколько РКИ по изучению влияния гидроксихлорохина на течение COVID -19.

Тоцилизумаб и COVID-19 пневмония



FDA было одобрено проведение III фазы клинических исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба при COVID-19 пневмонии (COVACTA), которое начнется в апреле 2020

Подходы к лечению и исходы реципиентов РТ с COVID-19 в американской клинике

Treatment — no./total no. (%)		
Withdrawal of antimetabolite	Отмена антиметаболитов – у 86%	24/28 (86)
Withdrawal of tacrolimus	Отмена такролимуса – у 21%	6/28 (21)
Hydroxychloroquine		24/28 (86)
Azithromycin		13/28 (46)
Leronlimab		6/28 (21)
Tocilizumab		2/28 (7)
High-dose glucocorticoids		2/28 (7)

Outcomes at a median of 21 days (range, 14–28) — no./total no. (%)		
Death	Летальность – 28%	10/36 (28)
Intubation		11/28 (39)
Death after intubation		7/11 (64)
Renal replacement therapy		6/28 (21)
Remained hospitalized		12/28 (43)
Discharged from hospital		10/28 (36)

Подходы к лечению и результаты лечения реципиентов с COVID-19 в двух крупных медицинских центрах Нью-Йорка

- Заболевание диагностировано у 90 пациентов с трансплантированными органами: **46 – почка, 17 – легкие, 13 – печень, 9 – сердце, 5 – 2 органа**
- Легкое течение имели 24% пациентов, ср. тяжести - 46%, **30% - тяжелое течение**, интубация была необходима **35%** пациентов
- Лечение: плаквенил 91%, азитромицин 66%, ремдесивир 3%, болюсы стероидов 24%, тоцилизумаб 21%, ↓или отмена ММФ/АЗА – **88%**, CNI – **18%**
- Общая летальность составила **18%**, госпитализированных – **24%**, пациентов в РО – **52%**
- **Крайне опасна внутрибольничная передача инфекции – отмечена у 3 пациентов:** один пациент после трансплантации сердца, получивший индукцию тимоглобулином, второй – реципиент почки, леченный ПА и ВВИГ в связи с гуморальным отторжением, третий – реципиент печени, получавший лечение рефрактерного отторжения. У всех троих – тяжелое течение

Проблемы коинфекции при пандемии

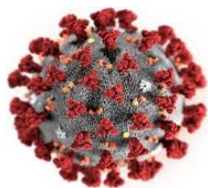
- По данным одноцентрового исследования 22.4% пациентов с подтвержденным COVID-19 (11 of 49) были инфицированы другими респираторными вирусами; и наоборот, из 127 больных с другими вирусами 11 (8.66%) имели SARS CoV-2 коинфекцию (Nigam Shah, 2020*)
- Описан первый случай **коинфекции SARS CoV-2 и цитомегаловирусом** у 92-летней пациентки (не после трансплантации, но с СД и АГ)
- Применение тоцилизумаба само по себе повышает риск активной ЦМВ-инфекции
- У многих пациентов отмечались также бактериальные инфекции
- При COVID-19 у пациентов после ТП существует риск поражения грибами и пневмоцистами, особенно на фоне развивающейся лейкопении



*<https://medium.com/@nigam/higher-coinfection-rates-in-covid19-b24965088333>
D'Ardes D. et al. EJCrim 2020;7: doi:10.12890/2020_001652.

Возможное влияние иммуносупрессивных препаратов на SARS-CoV-2

Препарат	Взаимодействие с SARS-CoV-2
Кортикостероиды	Могут быть полезны при SARS-CoV. Менее ясно – при SARS-CoV-2
Микофенолаты	Несмотря на противовирусный эффект, могут усугублять тяжесть COVID-19
Такролимус	Обладает in vitro противовирусным эффектом против коронавирусов. Влияние на SARS-CoV-2 – пока не ясно
Анти-CD25 антитела	Данных нет
CTLA-4 IgG (Белатасепт)	Данных нет



Рекомендации “Brescia Renal Covid Task Force” (Италия, 18.03.2020)

Вариант течения/вид ЗПТ	Возможные варианты схем лечения
Бессимптомные/малосимптомные пациенты с трансплантированной почкой (температура тела $>37.5^{\circ}\text{C}$, но $<38^{\circ}\text{C}$, кашель, озноб, без одышки, нет рентгенологических изменений в легких)	1. Иммуносупрессивная терапия: -отменить ММФ или азатиоприн -отменить ингибиторы калциневрина -глюкокортикоиды: начать метилпреднизолон 16 мг Примеч.: Возобновить прием ингибитора калциневрина в половине исходной дозы не ранее чем через 15 дней после исчезновения симптомов, при отрицательном мазке с постепенным увеличением дозы до достижения уровня такролимуса в крови 3-5 нг/мл... Антивирусная терапия (продолжительность 5-20 дней, в зависимости от клинической картины)* 2. Лопиновир/ритонавир 200/50 мг 2 таб.х 2/сут ИЛИ Дарунавир 800 мг 1 таб/сут + ритонавир 100 мг 1 таб/сут ИЛИ Дарунавир /кобицистат 800/150 мг 1 таб/сут Коррекция на остаточную функцию почек не требуется 3. Гидроксихлорохин -200 мг х2/сут при СКФ>30 мл/мин -200 мг/сут при СКФ>15 мл/мин, но <30 мл/мин -200 мг через день при СКФ<15 мл/мин 3. Эмпирическая антибактериальная терапия (только при наличии бактериальной суперинфекции)

Рекомендации “Brescia Renal Covid Task Force” (Италия, 18.03.2020)

Вариант течения/вид ЗПТ	Возможные варианты схем лечения
Пациенты с трансплантированной почкой с тяжелым течением (температура $>38^{\circ}\text{C}$, кашель, одышка) и/или рентгенологическим и изменениями в легких	1. Иммуносупрессивная терапия: -отменить ММФ или азатиоприн -отменить ингибиторы калциневрина -глюкокортикоиды: начать метилпреднизолон 16 мг Примеч.: Возобновить прием ингибитора калциневрина в половине исходной дозы не ранее чем через 15 дней после исчезновения симптомов, при отрицательном мазка с постепенным увеличением дозы до достижения уровня такролимуса в крови 3-5 нг/мл... Антивирусная терапия (продолжительность 5-20 дней, в зависимости от клинической картины)* 2. Лопиновир/ритонавир 200/50 мг 2 таб.х 2/сут ИЛИ Дарунавир 800 мг 1 таб/сут + ритонавир 100 мг 1 таб/сут ИЛИ Дарунавир /кобицистат 800/150 мг 1 таб/сут Коррекция на остаточную функцию почек не требуется 3. Гидроксихлорохин -200 мг х2/сут при СКФ>30 мл/мин -200 мг/сут при СКФ>15 мл/мин, но <30 мл/мин -200 мг через день при СКФ<15 мл/мин 3. Эмпирическая антибактериальная терапия (только при наличии бактериальной суперинфекции)

Рекомендации “Brescia Renal Covid Task Force” (Италия, 18.03.2020)

- **Ремдесивир** может теоретически рассматриваться как терапия первой линии у всех пациентов или, по крайней мере, у пациентов с быстрым клиническим ухудшением, с тяжелой пневмонией, ОРДС или глобальной дыхательной недостаточностью, с декомпенсацией кровообращения, нуждающихся в механической инвазивной/неинвазивной) вентиляции легких.
- Доза: в первый день – нагрузочная 200 мг/сут. внутривенно (введение в течение 30 минут), затем 100 мг/день внутривенно. Длительность курса – 10 дней

Рекомендации “Brescia Renal Covid Task Force” (Италия, 18.03.2020)

Госпитализированные пациенты с клиническим ухудшением

- **Дексаметазон** (Brescia-COVID respiratory severity scale $\geq$ 2)
20 мг/день 5 дней, затем 10 мг/день 5 дней
- **Рассмотреть комбинацию с тоцилизумабом** (Brescia-COVID respiratory severity scale $\geq$ 3). В случае дефицита препарата назначать пациентам с быстрым и значительном нарастанием D-димера.
- Для назначения тоцилизумаба требуется информированное согласие. Учитывать критерии исключения (нейтропения, тромбоцитопения, сепсис и др.)
- Доза тоцилизумаба при COVID-19 зависит от массы тела. Максимально 3 инфузии в дозе 8 мг/кг массы тела (макс. Доза одной инфузии 800 мг). Вторая инфузия через 12-24 ч

Отменять или не отменять циклоспорин/такролимус?

- В рекомендациях “Brescia Renal Covid Task Force” рекомендуется отменять ИК даже у бессимптомных реципиентов РТ. Во многом это делается для того, чтобы избежать опасных лекарственных взаимодействий с препаратом лопинавир/ритонавир (ингибитором протеаз)
- С другой стороны, известные итальянские нефрологи L.Perico, G. Remuzzi, A. Benigni считают, что эффект лопиновира /ритонавира пока не доказан, и отмена ИК из-за этого препарата не оправдана, поскольку увеличивает риск потери трансплантата
- Проводятся аналогии цитокинового шторма при COVID-19 с гемофагоцитарным синдромом, в лечении которого используется ИК (циклоспорин).
- По-видимому, при легком и среднетяжелом течении необходимо только снижение дозы ИК, а при тяжелом - все же необходима отмена



Revista de la Sociedad Española de Nefrología

www.revistanefrologia.com

Review

Recommendations on management of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic (Covid-19) in kidney transplant patients[☆]

Verónica López^a, Teresa Vázquez^a, Juana Alonso-Titos^a, Mercedes Cabello^a,

Ключевые аспекты испанских рекомендаций:

1. Соблюдение общих рекомендаций по предотвращению инфицирования вирусом, личная гигиена
2. Рекомендуются телемедицинские консультации при ведении реципиентов ренального трансплантата
3. Рек-ся сохранить донорство и программы трансплантации в той степени, в которой это позволяет пандемия, индивидуализируя решения в каждом случае в зависимости от характеристик пациента и эпид. ситуации в каждом центре.
4. Из-за высокой вероятности торпидного течения заболевания реципиентам РТ с COVID-19 пневмонией рекомендуется редукция или даже временное прекращение иммуносупрессии

Возможные препараты для лечения

- **Гидроксихлорохин** (1-й день по 400 мг 2р., затем по 200 мг 2 р.) или хлорохин по 500 мг 2 р. в день
- **Лопинавир/Ритонавир** 200/50 мг 2 р. в день (вызывает резкое повышение концентрации такролимуса!)
- **Кортикостероиды** (широко не используются)
- **Интерферон-1Бета** (может вызвать острое отторжение)
- **Ремдесивир** 1-е сут 200 мг в/в, затем по 100 мг в/в до 10 дня
- **Тоцилизумаб** (до 8 мг/кг, 1-3 введения с интервалом 8-12 ч)
- **Аскорбиновая кислота** (очень мало данных в пользу пр-та)
- **В/в иммуноглобулин** по 1 г/кг 2 дня, или по 400 мг/кг 5 дней (четких обоснований применения у всех пациентов нет)
- **Антибиотики** (особенно азитромицин – в комбинации с гидроксихлорохином, доза азитромицина 500 мг в 1-й день, затем по 250 мг 1 р. 4 дня)

Важные лекарственные взаимодействия

Table 1 – Pharmacological interactions of antiviral drugs with immunosuppressants.

Table 1 . Pharmacological interactions of antiviral drugs with immunosuppressants

	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV
Adalimumab	↔	↔	↔	↗	↗	↔	↗
Anti-thymocytic globulin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Azathioprine	↔	↔	↔	↗	↗	↔	↗
Basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Cyclosporine	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔
Mycophenolate	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sirolimus	↓	↔	↔	↑	↑	↔	↔
Tacrolimus	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔

LPV/R: Lopinavir/Ritonavir; RDV: Remdesivir; FAVI: Favipravir; CLQ: Chloroquine; HCLQ: Hydroxychloroquine; NITAZ: Nitazoxanide; RBV: Ribavirin.

↔ No significant effect; ↑ Potential increased exposure; ↓ Potential decreased exposure.

Green: No significant clinical interaction; **Fuchsia:** Potential drug interactions may require dose adjustment or monitoring; **Red:** These drugs should not be administered together.

Лекарственные взаимодействия противовирусных препаратов можно подробно посмотреть на сайте:

www.covid19-druginteractions.org

Пример



Antiarrhythmics

	ATV	LPV/r ♥	RDV	FAVI	CLQ ♥	HCLQ ♥	RBV	TCZ	IFN-β
Amiodarone ♥	↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↓	↔
Bepidil ♥	↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Disopyramide ♥	↑	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Dofetilide♥	↑	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Flecainide ♥	↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Lidocaine (Lignocaine)	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Mexiletine	↔	↑	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Propafenone	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Quinidine ♥	↑	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↓	↔

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the comedication
- ↓ Potential decreased exposure of the comedication
- ↑ Potential increased exposure of COVID drug
- ↓ Potential decreased exposure of COVID drug
- ↔ No significant effect

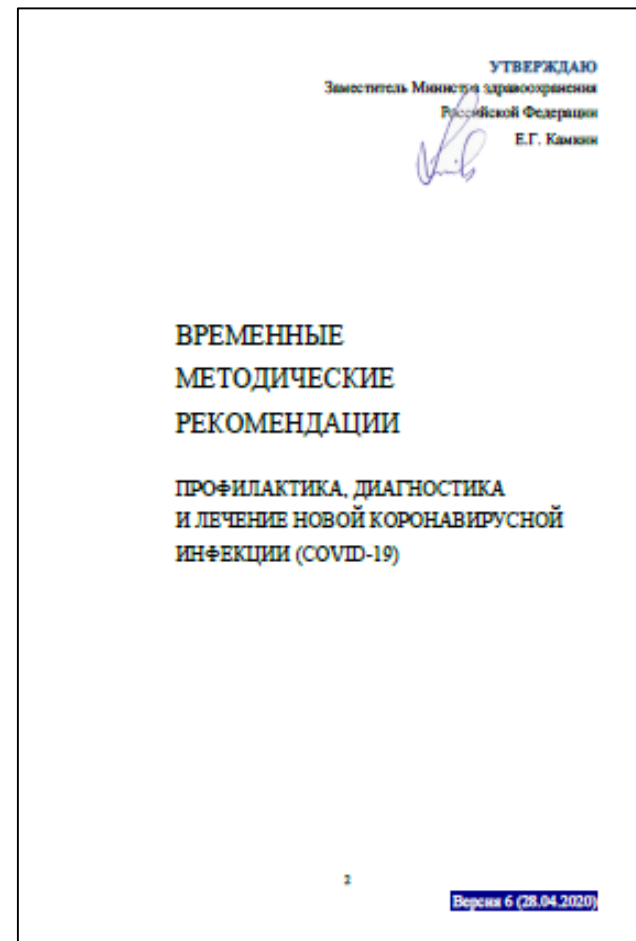
Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

♥ These drugs have been identified by www.crediblemeds.org as having a known or possible QT or TdP risk. The risk may be concentration- or dose-related and/or additive if two or more such drugs are combined.

Note, please check product labels for any additional cardiac warnings.

Реципиенты ренального тр-та		До 60 лет	Старше 60 лет
Без инфильтратов в легких		- Не изменять иммуносупрессию - Если назначается гидроксихлорохин, то ↓ дозу Такро или imTOR на 20%, затем контроль конц. Такро каждые 48 ч, целевая конц. 4-6 нг/мл	- Временно отменить ММФ - оставить Такро с обычной дозой преднизолона, не повышая ее
С легочными инфильтра- тами	Без гипоксии, лихорад- ки	- Отменить ММФ, оставить такролимус (конц. 4-6 нг/мл) и дозу преднизолона ↑ до 20 мг/сут	- Отменить ММФ, снизить конц. Такро до 3-5 нг/мл, обычная доза преднизолона

Реципиенты ренального тр-та		До 60 лет	Старше 60 лет
С инфильтратами в легких	Гипоксия или ↑Т тела	1. Отменить Такро и ММФ (или imTOR). Преднизолон 20 мг первые 4 дня	1. Отменить Такро и ММФ (или imTOR). Преднизолон 20 мг первые 4 дня
		2. Если к 5 дню улучшение, вернуть Такро (4-6 нг/мл), преднизолон 20 мг	2. Если к 5 дню улучшение, вернуть Такро (3-5 нг/мл), преднизолон 20 мг
		3. Если на 5-й день нет улучшения, продолжать только преднизолон 20 мг/сут. Такро начать после улучшения	3. Если на 5-й день нет улучшения, продолжать только преднизолон 20 мг/сут. Такро начать после улучшения
Контакт с SARS-CoV-2	Начать прием гидроксихлорохина по 200 мг каждые 12 ч в течение 5 дней. Снизить дозу Такро или imTOR на 20% в эти дни. Затем вернуться к обычной дозе Такро		



Доступна 6-я версия временных методических рекомендаций Минздрава РФ

Антикоагулянты при COVID-19 в рекомендациях МЗРФ (версия 6)

При госпитализации пациентов с подозрением на COVID-19 или подтвержденным COVID-19 рекомендуется определение в крови уровня D-димера, протромбинового времени, фибриногена и развернутого анализа крови, включающего уровень тромбоцитов.

Назначение НМГ, как минимум, в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам. В случае недоступности НМГ возможно использование нефракционированного гепарина (НФГ).

Противопоказания для начала использования профилактических доз НМГ/НФГ – продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \cdot 10^9/\text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для НМГ). Повышенное Протромбиновое время и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению НМГ/НФГ.

- В рекомендациях МЗ РФ указана возможность применения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением препаратов на основе моноклональных антител, блокирующих рецепторы ИЛ-6: тоцилизумаба и сарилумаба
- Однако в качестве противопоказаний указана иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов (?), но в ряде крупных центров трансплантации в западных странах у этой группы пациентов тоцилизумаб использовался
- Прямых противопоказаний к использованию данных препаратов после трансплантации органов в инструкциях к применению нет

Ждем вакцину против SARS-CoV-2



Надо помнить, что пациентам на иммуносупрессивной терапии нельзя вводить живые ослабленные вакцины

Предстоит провести много исследований, разработать новые протоколы подготовки к включению в лист ожидания, профилактики и лечения новой инфекции у реципиентов солидных органов

Основные положения

1. Главное в условиях пандемии COVID-19 для реципиентов – **профилактика инфицирования** вирусом за счет выполнения правил личной гигиены и изменений организации работы Центров трансплантации и амбулаторного наблюдения
2. В случае подозрения на инфицирование обследование должно быть проведено максимально быстро
3. Редукция иммуносупрессии необходима почти всем пациентам, но она должна быть индивидуализирована
4. Препаратов с доказанным выраженным эффектом против SARS-CoV-2 пока нет, поэтому противовирусное лечение определяется врачом/центром (с учетом рекомендаций)
5. Необходимо помнить о лекарственных взаимодействиях между противовирусными и иммуносупрессивными препаратами и о возможности коинфекции