

Возможность применения анакинры при COVID-19

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

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

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

Ключевые слова: коронавирус; анакинра; COVID-19

Для цитирования:

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

Possibilities for the use of anakinra in COVID-19

Otdelenov VA, Matveev AV, Sychev DA

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

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

Keywords: coronavirus; anakinra; COVID-19

For citations:

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

Введение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Клинические исследования анакинры при COVID-19

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

В запланированных исследованиях изучаются следующие режимы дозирования анакинры:

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

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

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

Безопасность применения анакинры

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

Заключение

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

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

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

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

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

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

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

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

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

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

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

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

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

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

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

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

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

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

Литература / References

1. KINERET[®] (anakinra) injection, for subcutaneous use. FULL PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [cited 2020 May 25]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103950s5182lbl.pdf

2. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):529-539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x

3. Wong CK et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004 Apr;136(1):95-103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x

4. Gong J et al. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. *MedRxiv.* 2020 February 27. DOI: 10.1101/2020.02.25.20025643.

5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020) [Электронный ресурс]. 2020. [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian

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

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

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

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

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

10. Filocamo G et al. Use of anakinra in severe COVID-19: a case report. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul;96:607-609. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.026

11. Franzetti M et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe Coronavirus disease 2019: A case report. *Int J Infect Dis.* 2020 Aug;97:215-218. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.050

12. Lopalco G et al. Safety profile of anakinra in the management of rheumatologic, metabolic and autoinflammatory disorders. *Clin Exp Rheumatol.* Italy, 2016. Vol. 34, No 3. P. 531- 538.

13. Разъяснения Министерства здравоохранения РФ от 30 октября 2018 г. О ввозе в РФ конкретной партии незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента. [Explanations of the Ministry of health of the Russian Federation dated October 30, 2018 About importation to the Russian Federation of the specific party of the unregistered medicines intended for rendering medical care on vital indications of the specific patient. (In Russ).]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71995356/> Ссылка активна на 27.05.2020

Материал подготовлен: 27.05.2020 г.