

Возможность применения препарата тофацитиниб у пациентов с COVID-19

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

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

² — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

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

Ключевые слова: коронавирус; тофацитиниб; COVID-19

Для цитирования:

Матвеев А.В., Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. Возможность применения препарата тофацитиниб у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №4. — С.35-38. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-35-38

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

Matveev AV¹, Kiselev YuYu², Sychev DA¹

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

² — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

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

Keywords: coronavirus; tofacitinib; COVID-19

For citations:

Matveev AV, Kiselev YuYu, Sychev DA. Possibilities for the use of tofacitinib in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;4:35-38. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-35-38

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 разрешён для использования в терапии ревматоидного, псориатического артритов, бляшечном псориазе и язвенном колите [15]. В клинических исследованиях изучается эффективность терапии тофацитинибом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией, витилиго, алопецией, атопическим дерматитом и др. [7].

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

Исследования тофацитиниба в качестве средства патогенетической терапии COVID-19

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

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

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

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

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

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

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

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

Безопасность тофацитиниба

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

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

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

Ассоциация применения тофацитиниба с риском развития 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 сердечно-сосудистых катастроф у лиц старше 50 лет с хотя бы одним фактором сердечно-сосудистого риска) при использовании тофацитиниба привело к появлению специального уведомления по безопасности — black box warning — в инструкции по применению препарата в США [1, 16] и выпуска специального уведомления ЕМА, которые ограничивают использование препарата [17, 18].

Заключение

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

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

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

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

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

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

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

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

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

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

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

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

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

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

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

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

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

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

Литература / References

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

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

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

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

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

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

11. Tufan A et al. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci*. 2020 Apr 21;50(S1):620-632. DOI: 10.3906/sag-2004-168

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

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

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

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

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

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

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

Материал подготовлен: 15.05.2020 г.