

Возможность применения препарата барицитиниб у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма»

Отделенов В. А.¹, Цветов В. М.², Сычёв Д. А.¹

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

² — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Аннотация. До получения клинических исследований эффективности и безопасности рутинное применение барицитиниба у пациентов с COVID-19 не может быть рекомендовано.

Ключевые слова: коронавирус; барицитиниб; COVID-19; цитокиновый шторм

Для цитирования:

Отделенов В.А., Цветов В.М., Сычёв Д.А. Возможность применения препарата барицитиниб у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма» // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.11-14. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-11-14

Possibility to use barycytinib in patients with COVID-19, including for treatment of «cytokine storm»

Otdelenov VA¹, Tsvetov VM², Sychev DA¹

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

² — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Abstract. Until clinical trials of efficacy and safety are obtained, routine use of barycytinib in patients with COVID-19 cannot be recommended.

Keywords: coronavirus, barycytinib; COVID-19; cytokine storm

For citations:

Otdelenov VA, Tsvetov VM, Sychev DA. Possibility to use barycytinib in patients with COVID-19, including for treatment of «cytokine storm». *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:11-14. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-11-14

Введение

Барицитиниб (торговое наименование Олумиант) — селективный иммунодепрессант, обратимый ингибитор Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2) [1]. Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. В рамках внутриклеточного сигнального пути Янус-киназы фосфорилируют и активируют STAT (транспортёры сигнала и активаторы транскрипции), которые в свою очередь активируют экспрессию гена в клетке. Барицитиниб модулирует эти сигнальные каскады реакций, частично ингибируя ферментативную активность JAK1 и JAK2, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT.

Показание к медицинскому применению барицитиниба, согласно инструкции по медицинскому применению: лечение активного ревматоидного артрита

умеренной или тяжёлой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматическими препаратами.

С учётом влияния барицитиниба на иммунный ответ путём нарушения трансдукции внутриклеточных сигналов от клеточных рецепторов ряда цитокинов (ИЛ-6) и факторов роста обсуждается предположительная эффективность барицитиниба при «цитокиновом шторме», наблюдающемся при тяжёлом течении COVID-19.

Цитокиновый шторм — каскадное неконтролируемое увеличение уровня цитокинов в крови, которое может привести к избыточному иммунному ответу, повреждению органов и тканей [2]. Установлено, что при COVID-19 также происходит лимфогистиоцитоз, что ведёт к цитокиновому шторму, впоследствии — к полиорганной недостаточности [3]. В 50 % случаев при этом развивается острый респираторный дистресс-синдром [3].

Анализ клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

Согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 (08.04.2020 г.), в качестве патогенетического лечения при среднетяжёлых формах пневмоний с целью подавления гипервоспаления и развития серьёзных поражений лёгких и других органов, обусловленных COVID-19, можно рассматривать назначение таблетированного препарата барицитиниб (относится к группе ингибиторов янус-киназ) в качестве дополнительной терапии (рекомендуемая доза: 4 мг один раз в сутки в течение 7—14 дней). Барицитиниб включён в схемы лечения среднетяжёлых форм COVID-19 (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями:

- Схема 1: Гидроксихлорохин + азитромицин +/- барицитиниб;
- Схема 2: Мефлохин + азитромицин +/- барицитиниб;
- Схема 3: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b +/- барицитиниб.

Барицитиниб не упоминается в протоколе лечения пациентов с COVID-19, представленном Информационным центром COVID-19 Медицинского факультета Вашингтонского университета [16].

В алгоритмах лечения пациентов с COVID-19 Yale New Haven Health System [17] барицитиниб включён в список лекарственных препаратов, не рекомендованных в качестве терапии первой линии для лечения COVID-19 (но может быть рассмотрен в некоторых клинических случаях после обсуждения с клиническими фармакологами и специалистами по лечению инфекционных заболеваний). Кроме того, отмечается риск развития тяжёлых инфекций на фоне применения барицитиниба.

Анализ завершённых и запланированных клинических исследований

В настоящий момент на сайте clinicaltrials.gov зарегистрировано 5 клинических исследований барицитиниба при лечении COVID-19 [4]: 1 завершено (NCT04358614), 4 запланировано (NCT04340232, NCT04320277, NCT04346147, NCT04362943).

В завершённом исследовании NCT04358614 [5] изучалось применение барицитиниба совместно со стандартной терапией. Исследование не рандомизированное, последовательное. Исследователи оценивали безопасность терапии барицитинибом в сочетании с лопинавиром—ритонавиром при вирусной пневмонии среднетяжёлого течения у пациентов с COVID-19. В исследование включено 12 человек,

которым назначался барицитиниб. В контрольную группу включены 12 пациентов с COVID-19, пневмонией среднетяжёлого течения, получавшие стандартную терапию (лопинавир+ритонавир 250 мг 2 раза в день в сочетании с гидроксихлорохином 400 мг/день перорально в течение 2 нед.) и госпитализированные в период непосредственно до первого пациента, которому назначался барицитиниб. Барицитиниб применялся в дозе 4 мг/день. Лечение барицитинибом хорошо переносилось, без серьёзных побочных эффектов. Лихорадка, показатели SpO₂, PaO₂ / FiO₂, СРБ и результаты шкалы MEWS значительно улучшились в группе, получавшей барицитиниб, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех сравнениях). Перевод в ОРИТ наблюдался у 33 % (4/12) контрольных пациентов и ни у одного из пациентов, получавших барицитиниб ($p = 0,093$). На 2-й неделе лечения были выписаны 58 % (7/12) пациентов, получавших барицитиниб и только 8 % (1/12) контрольной группы ($p = 0,027$). Основными ограничениями данного пилотного исследования было отсутствие ослепления, отсутствие рандомизации и малое количество включённых в исследование пациентов — требуется проведение дополнительных исследований для оценки эффективности барицитиниба у пациентов с COVID-19.

В запланированном исследовании NCT04340232 планируется оценить эффективность и безопасность применения барицитиниба в дозе 2 мг 1 раз в день в течение 14 дней у 80 пациентов с COVID-19 [6].

Исследование Covid-19HUF (NCT04346147) запланировано с целью оценки эффективности 3 схем лечения пневмонии при COVID-19:

- 1) гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день перорально + лопинавир/ритонавир (200/50 мг 2 раза в день перорально);
- 2) гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день перорально + иматиниб 400 мг ежедневно перорально;
- 3) гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день перорально + барицитиниб 4 мг ежедневно перорально [7].

В исследовании BARI-COVID (NCT04320277) [8] планируется оценить эффективность применения барицитиниба 4 мг в день перорально в сочетании с противовирусной терапией лопинавиром/ритонавиром у пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением COVID-19. Эффективность планируется оценить по доле пациентов, которые потребуют перевода в ОРИТ в процессе лечения.

В ходе ретроспективного клинико-эпидемиологического исследования COVID-AGE (NCT04362943), проводимого на пожилых пациентах старше 70 лет, госпитализированных в больницу Perpetuo Socorro (Альбасете, Испания) с 09.03.2020 по 20.04.2020 планируется провести анализ клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с COVID-19, получавших лечение барицитинибом или анакинрой с оценкой их эффективности [9].

По данным сайта регистрации клинических исследований в Европейском Союзе (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>), запланировано 3 исследования барицитиниба у пациентов с COVID-19.

В ходе двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования 2020-001367-88 [10] планируется оценить эффективность и безопасность применения плазмы реконвалесцентов (анти-SARS-CoV-2), гидроксихлорохина, сарилумаба и барицитиниба по сравнению с плацебо в сочетании со стандартом медицинской помощи для лечения пациентов с COVID-19 с пневмонией средней и тяжёлой степени тяжести. Комбинированная конечная точка данного исследования: смертность от всех причин или необходимость инвазивной искусственной вентиляции лёгких, зарегистрированные в течение 28 дней. Исследуемые дозы барицитиниба: 4 и 2 мг в день перорально.

Исследование 2020-001321-31 соответствует ранее вышеописанному NCT04346147.

Когортное рандомизированное контролируемое исследование 2020-001246-18 запланировано с целью выявления иммуномодулирующих препаратов, обладающих наилучшим соотношением польза/риск у пациентов с COVID-19 [11]. В исследование включены следующие лекарственные препараты: сарилумаб (200 мг подкожно), тоцилизумаб (400 мг в/в), анакинра (100 мг / 0,67 мл в/в), гидроксихлорохин (200 мг перорально), азитромицин (250 мг перорально), экулизумаб (300 мг в/в), барицитиниб (2 мг перорально), секукинумаб (150 мг), бевацизумаб (дозировка 25 мг/мл, применяемая доза не сообщается).

Анализ других публикаций

Stebbing J и соавт. [13] рассмотрели зарегистрированные лекарственные препараты с позиций потенциального применения при COVID-19 и ингибирования клатрин-зависимого эндоцитоза и тем самым ингибирования вирусного инфицирования клеток, прогнозируемого искусственным интеллектом *in silico*. Мишенями для препаратов являются члены семейства нечувствительных киназ (NAK), включая ААК1 и GAK, ингибирование которых, как было

показано, снижает вирусную инфекцию *in vitro* [14, 15]. Барицитиниб был идентифицирован как ингибитор NAK с особенно высоким сродством к ААК1, основному регулятору клатрин-зависимого эндоцитоза. Авторы предположили, что этот препарат может быть полезен для противодействия инфекциям SARS-CoV-2, при условии проведения соответствующих клинических испытаний. Далее авторы выделили и сравнили 3 препарата: барицитиниб, руксолитиниб и федратиниб. После сравнения, авторы заключают, что, хотя три кандидата имеют сходные потенции ингибитора JAK (Янус-киназы), высокое сродство к ААК1 позволяет предположить, что барицитиниб является лучшим в группе, особенно с учётом его перорального приёма один раз в день и приемлемого профиля безопасности.

Заключение

1. До получения клинических исследований эффективности и безопасности рутинное применение барицитиниба у пациентов с COVID-19 не может быть рекомендовано.
2. Применение барицитиниба может рассматриваться в качестве дополнительной терапии при средне-тяжёлых формах пневмоний у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями с целью подавления гипервоспаления и развития серьёзных поражений лёгких и других органов, обусловленных COVID-19. Режим дозирования барицитиниба: 4 мг один раз в сутки внутрь в течение 7—14 дней (согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19, версия 6 от 08.04.2020).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отдельнов В.А. — написание текста; Цветов В.М., 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

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

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

Сычѳв 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

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

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. Инструкция по медицинскому
2. применению Олумианта. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu Olumianta (In Russ).] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6e78e3ed-51b3-415a-a79c-3b06b503555f&t= (дата обращения: 01.05.2020)
3. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):517-528. doi:10.1007/s00281-017-0639-8
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
5. URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Baricitinib+COVID-19&term=&cntry=&state=&city=&dist=> (дата обращения: 01.05.2020)
6. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020 Apr 22. pii: S0163-4453(20)30228-0. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
7. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04340232> (дата обращения: 01.05.2020)
8. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346147> (дата обращения: 01.05.2020)
9. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320277> (дата обращения: 01.05.2020)
10. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362943> (дата обращения: 01.05.2020)
11. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001367-88/DK> (дата обращения: 01.05.2020)
12. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001246-18/FR> (дата обращения: 01.05.2020)
13. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (08.04.2020). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravooohraneniya RF po profi laktike, diagnostike i lecheniyu novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 6 (08.04.2020). (In Russ).] URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения: 01.05.2020)
14. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):400-402. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8
15. Pu SY, Xiao F, Schor S, et al. Feasibility and biological rationale of repurposing sunitinib and erlotinib for dengue treatment. *Antiviral Res.* 2018 Jul;155:67-75. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.05.001
16. Bekerman E, Neveu G, Shulla A et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest.* 2017 Apr 3;127(4):1338-1352. DOI: 10.1172/JCI89857
17. UW Medicine Interim Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection/COVID-19. URL: <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx> (дата обращения: 02.05.2020)
18. Yale School Of Medicine. COVID-19 Treatment Algorithm. URL: <https://files-profile.medicine.yale.edu/documents/e91b4e5c-ae56-4bf1-8d5f-e674b6450847> (дата обращения: 02.05.2020)

Материал подготовлен: 01.05.2020 г.