

Возможно ли применение канакинумаба при терапии COVID-19?

Отделенов В. А., Мирзаев К. Б., Сычёв Д. А.

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

Аннотация. В настоящее время применение канакинумаба у пациентов с COVID-19 не имеет достаточного научного обоснования и не может быть рекомендовано для применения у пациентов с COVID-19 вне клинических исследований.

Ключевые слова: коронавирус; канакинумаб; COVID-19

Для цитирования:

Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможно ли применение канакинумаба при терапии COVID-19? // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.50-52. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-50-52

Could canakinumab be used for COVID-19?

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA

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

Abstract. Use of canakinumab in patients with COVID-19 is currently lacking proper evidence base, and should not be recommended outside of clinical trials.

Keywords: coronavirus; canakinumab; COVID-19

For citations:

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA. Could canakinumab be used for COVID-19? *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:50-52. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-50-52

Введение

Канакинумаб — иммунодепрессивное средство — антитела моноклональные к интерлейкину-1 β (код АТХ: L04AC08), зарегистрированное на территории РФ под торговым наименованием Иларис [1]. Выпускается в лекарственной форме в виде раствора для подкожного введения в дозировке 150 мг/1 мл.

Канакинумаб — человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1 β (ИЛ-1 β). Канакинумаб с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ-1 β , нейтрализуя, таким образом, его биологическое действие, блокируя взаимодействие ИЛ-1 β с его рецепторами, ИЛ-1 β -индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и циклооксигеназа-2. Таким образом, канакинумаб подходит для коррекции заболеваний и состояний, характеризующихся гиперпродукцией ИЛ-1 β на местном или системном уровне [1].

Показания к медицинскому применению в соответствии с инструкцией по медицинскому применению [1]:

- аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки;
- активная фаза болезни Стилла, в том числе болезни Стилла взрослых (БСВ) и системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА);
- острый подагрический артрит.

Известно, что у пациентов с тяжёлым течением коронавирусных инфекций SARS-CoV, MERS-CoV наблюдались более высокие концентрации провоспалительных цитокинов (интерферон-гамма, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и трансформирующий ростовой фактор 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 канакинумабом одного из провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β рассматривается потенциальная возможность его применения в качестве патогенетического лечения «цитокинового шторма», наблюдаемого у пациентов с тяжёлым течением COVID-19.

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

Во «Временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 (28.04.2020)» в качестве упреждающей патогенетической терапии рассматриваются блокаторы ИЛ-6 тоцилизумаб и сарилумаб, при их отсутствии по жизненным показаниям может рассматриваться применение глюкокортикостерои-

дов. При среднетяжёлых формах пневмоний в качестве дополнительной терапии может рассматриваться ингибитор янус-киназ барицитиниб [5]. Применение блокатора ИЛ-1 β канакинумаба не рассматривается в актуальных на момент написания настоящей статьи временных рекомендациях Минздрава.

Канакинумаб не включён в руководство по лечению COVID-19 Национального института здоровья США [6].

В алгоритмах лечения пациентов с COVID-19, представленных Информационным центром COVID-19 Медицинского факультета Вашингтонского университета [7] канакинумаб также не представлен.

Согласно протоколам лечения пациентов с COVID-19 Brigham and Women's Hospital [8], не рекомендуется рутинное применение блокаторов ИЛ-1 (анакина, 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, по согласованию с ревматологами и специалистами по лечению инфекционных заболеваний, рассмотреть возможность использования блокаторов ИЛ-1. При этом более предпочтительны блокаторы ИЛ-1 с коротким периодом полувыведения (анакина).

Клинические исследования канакинумаба при COVID-19

По данным clinicaltrials.gov в настоящее время запланировано 3 клинических исследования канакинумаба у пациентов с COVID-19 [9] — 2 исследования в стадии набора участников, в одно — набор пока не проводится.

Исследование «Canakinumab to Reduce Deterioration of Cardiac and Respiratory Function in SARS-CoV2 Associated Acute Myocardial Injury and Hyperinflammation» NCT04365153 [10] — проспективное одноцентровое ослеплённое рандомизированное исследование 2-й фазы, запланированное с целью проверки гипотезы эффективности раннего лечения канакинумабом для профилактики прогрессирующей сердечной и дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19, повреждением миокарда и синдромом избыточной воспалительной реакции. Планируется исследовать высокую и низкую дозу канакинумаба:

- канакинумаб 600 мг (8 мг/кг для пациентов массой ≤ 40 кг) на 250 мл 5 % декстрозы в/в в течение 2 ч однократно;
- канакинумаб 300 мг (4 мг/кг для пациентов массой ≤ 40 кг) на 250 мл 5 % декстрозы в/в в течение 2 ч однократно.

Исследование CAN-COVID NCT04362813 [11] — многоцентровое, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности канакинумаба в

дополнение к стандартной терапии у пациентов с пневмонией, обусловленной COVID-19, и синдромом высвобождения цитокинов. В исследование планируется включение 450 пациентов. Режим дозирования канакинумаба, согласно протоколу исследования: для пациентов 40—59 кг — 450 мг, 60—80 кг — 600 мг, более 80 кг — 750 мг. Канакинумаб разводится в 250 мл 5 % раствора декстрозы и вводится в/в капельно в течение 2 ч однократно.

В мультицентровое обсервационное исследование NCT04348448 [12] планируется включить 100 пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, которым назначался канакинумаб подкожно. Эффективность канакинумаба планируется оценить по доле пациентов, которым назначался канакинумаб, которые не потребовали интенсивной терапии во время госпитализации по причине COVID-19.

Безопасность применения канакинумаба

Следует отметить, что при применении канакинумаба повышается риск развития серьёзных инфекций. Следует проявлять осторожность при назначении канакинумаба пациентам с инфекциями, рецидивирующими инфекциями в анамнезе или сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к инфекциям. Не следует назначать канакинумаб пациентам во время активной инфекции, требующей медицинского вмешательства [13].

Наиболее часто при применении канакинумаба отмечаются инфекции дыхательных путей (в том числе пневмония), инфекции уха, инфекции мочевыводящих путей, головокружение, боль в верхней части живота, реакции в месте введения, артралгия, преходящее снижение клиренса креатинина, протеинурия, лейкопения [1].

Заключение

1. В настоящее время применение канакинумаба у пациентов с COVID-19 не имеет достаточного научного обоснования и не может быть рекомендовано для применения у пациентов с COVID-19 вне клинических исследований.
2. В запланированных сравнительных клинических исследованиях канакинумаба изучается эффективность и безопасность применения канакинумаба в лекарственной форме для внутривенного введения, которая не зарегистрирована на территории РФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отдельнов В.А. — написание текста; Мирзаев К.Б., 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

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

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

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. Канакинумаб (Иларис). Инструкция по медицинскому применению. [Электронный ресурс]. [State register of medicines. Canakinumab (Ilaris). Instructions for medical use. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/REWdq> Ссылка активна на 19.05.2020.
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://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf Ссылка активна на 19.05.2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2020 May 19]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

7. UW Medicine COVID-19 Resource Site [Internet]. University of Washington. 2020. [cited 2020 May 16]; Available from: <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx>
8. 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://clck.ru/REWeU>
9. Search of: canakinumab | COVID-19. List Results. *ClinicalTrials.gov.* [Internet]. [cited 2020 May 19]; Available from: <https://clck.ru/REWfu>
10. Canakinumab to Reduce Deterioration of Cardiac and Respiratory Function Due to COVID-19. Full Text View. *ClinicalTrials.gov.* [Internet]. [cited 2020 May 19]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04365153>
11. Study of Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment for CRS in Participants With COVID-19-induced Pneumonia. Full Text View. *ClinicalTrials.gov.* [Internet]. [cited 2020 May 19]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362813>
12. Observational Study, Use of Canakinumab Administered Subcutaneously in the Treatment COVID-19 Pneumonia. Full Text View. *ClinicalTrials.gov.* [Internet]. [cited 2020 May 20]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348448>
13. ILARIS (canakinumab). FULL PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [cited 2020 May 20]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125319s0471b1.pdf

Материал подготовлен: 22.05.2020 г.