

Смена / эскалация фармакотерапии COVID-19 при недостаточной эффективности начальных схем.

к.м.н. Иващенко Д.В., к.м.н. Отделенов В.А., к.м.н. Мирзаев К.Б., д.м.н., проф. член-корр. РАН Сычев Д.А.

Дата: 17.04.2020

Ответ экспертов Центра ФармаCOVID на базе РМАНПО

Научно-обоснованных данных касательно смены этиотропной терапии при неэффективности начальных схем недостаточно для формирования каких-либо рекомендаций. Однако при отрицательной динамике клинического состояния на фоне начальных схем этиотропной терапии следует рассмотреть дополнительное назначение лекарственных средств из группы моноклональных антител против провоспалительных цитокинов (тоцилизумаб, сарилумаб, силтуксимаб).

1. Тоцилизумаб.

Тоцилизумаб не достаточно изучен у пациентов с COVID-19, несколько клинических исследований продолжаются в настоящее время [2]: ChiCTR2000029765, NCT04317092, NCT04310228, NCT04306705, NCT04331795, NCT04320615, NCT04335071, NCT04331808, NCT0433914, NCT04331795, NCT04332094. Имеются ограниченные данные из неконтролируемых исследований о потенциальной пользе тоцилизумаба у пациентов с COVID-19. В открытом исследовании у 21 китайского пациента с документированным COVID-19 с тяжелым нарушением оксигенации, включая ЧДД ≥ 30 вдохов / мин, SpO₂ $\leq 93\%$, PaO₂ / FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст. или с потребностью в искусственной вентиляции легких, шоком, с признаками полиорганной недостаточности, тоцилизумаб способствовал снижению потребности в кислороде, нормализации уровня СРБ, увеличению числа лимфоцитов до нормы; все пациенты продолжали получать лопинавир/ритонавир и метилпреднизолон. [3] В данном исследовании тоцилизумаб вводили 400 мг внутривенно однократно с возможной второй дозой при отсутствии улучшения клинического состояния.

Рекомендации:

До получения результатов тщательно спланированных рандомизированных клинических исследований, рутинное использование тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19 не рекомендуется.

Назначение тоцилизумаба показано при наличии следующих критериев [1]:

- Уровень ИЛ-6 в сыворотке > 5 х верхних границ нормы (норма: 0-6) (в качестве альтернативы предложены: высокие уровни D-димера и/или прогрессирующее нарастание ферритина и/или фибриногена [4])
- Стойкая лихорадка с температурой $\geq 38^{\circ}\text{C}$
и / или
- Гипоксимическая дыхательная недостаточность, требующая неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции легких.
- Гемодинамически нестабильное состояние, требующее вазопрессорной или инотропной поддержки.

*При отсутствии возможности определения ИЛ-6 при оценке целесообразности назначения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, данный критерий можно опустить [1]

Режим дозирования [2, 4, 6].

Оптимальный режим дозирования тоцилизумаба при лечении пациентов с COVID-19 в настоящее время в рандомизированных клинических исследованиях не определен.

Тем не менее, в настоящее время накоплен практический опыт применения тоцилизумаба (см. ниже), в большинстве запланированных клинических исследований тоцилизумаб применяется в следующем режиме дозирования: внутривенно 8 мг/кг (разовая доза не должна превышать 800 мг) с интервалом между введениями препарата 8-12 ч.

Тоцилизумаб так же включен в схемы лечения COVID-19 в ряде протоколов:

- Yale New Haven Health System (YNHHS) в следующем режиме дозирования: 8 мг/кг в/в однократно (доза рассчитывается на фактический вес тела), максимальная разовая доза 800 мг [5].

- Italian Society of Infectious and Tropical Diseases handbook for care of people with COVID-19 в следующем режиме дозирования: максимально 3 инфузии в дозе 8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 800 мг). Вторая доза через 8-12 часов после первой. При частичном или неполном клиническом ответе, возможно третьей введение через 16-24 часа от первой дозы.[4]

- UW Medicine Interim Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection/COVID-19 в следующем режиме дозирования: 400 мг в/в однократно [1].

- Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 08.04.2020 (версия 5) рекомендованный режим дозирования тоцилизумаба: 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Однократно вводить не более 800 мг.

В настоящее время на территории РФ зарегистрированы 2 лекарственных формы оригинального препарата тоцилизумаб [6]: раствор для подкожного введения и концентрат для приготовления раствора для инфузий.

- Подкожное введение. Не следует применять для п/к введения лекарственную форму для в/в введения. Однако, при отсутствии в/в формы препарата, целесообразно рассмотреть схему дозирования, предложенную в одном из продолжающихся клинических исследований:

- 1) "Clinical Trial of Combined Use of Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Tocilizumab for the Treatment of COVID-19 (TOCOVID)" ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04332094

- 2) Дозирование: 162 мг п/к x 2 дозы + 162 мг п/к x 2 дозы через 12 часов после первой дозы

- Внутривенное введение. Не следует применять для в/в введения лекарственную форму для п/к введения. Однако, с учетом опубликованных протоколов ведения пациентов с COVID-19, в/в форма является предпочтительной и целесообразно рассмотреть следующую схему дозирования [2, 4]:

- 1) 8 мг / кг однократно (максимальная разовая доза - 800 мг, максимальное количество доз – 3).

- 2) При отсутствии положительной динамики клинического состояния после первой дозы, возможно введение второй дозы препарата не менее чем через 8-12 часов от момента введения первой дозы

- 3) При недостаточной эффективности, возможно введения третьей дозы препарата через 16- 24 ч от момента введения первой дозы

* С учетом того, что исследования по оптимальному дозированию тоцилизумаба не завершены необходимо подчеркнуть, что решение о назначении данного препарата в экспериментальной дозе следует принимать коллегиально на врачебной комиссии с учётом тяжести состояния пациента и данных дополнительного обследования.

Не следует прекращать сопутствующую этиотропную (лопинавир/ритонавир, ремдесивир, гидроксихлорохин или хлорохин) или патогенетическую терапию [4].

6. Основные противопоказания [4,6]:

Возраст < 18 лет

Активный туберкулез

Сепсис, вызванный другими возбудителями

АСТ/АЛТ в 10 раз выше нормы

Нейтропения (< 1000 клеток / мм³)

Тромбоцитопения (< 50 000 / мм³)

Мониторинг безопасности.

Наиболее частые ожидаемые неблагоприятные побочные реакции при применении тоцилизумаба: головная боль, повышение печеночных трансаминаз, реакция на в/в введение препарата (гиперемия, озноб). Коррекции дозы тоцилизумаба при почечной недостаточности согласно инструкции по медицинскому применению не требуется. Следует проводить мониторинг эффективности и безопасности сопутствующей терапии лекарственными средствами, которые метаболизируются посредством изоферментов CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 (например, аторвастатин, блокаторы медленных кальциевых каналов, теофиллин, варфарин, фенитоин, циклоспорин, бензодиазепины). Для поддержания терапевтического действия перечисленных препаратов возможно потребуются увеличение их дозы на период применения тоцилизумаба. Учитывая длительный период полувыведения тоцилизумаба, вызванная им повышенная активность системы ферментов CYP450 и соответственно, возможная недостаточная эффективность лекарственных средств, метаболизирующихся изоферментами CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии тоцилизумабом [6].

2. Сарилумаб [6-9].

В настоящее время препарат сарилумаб не одобрен для применения при инфекции COVID-19. На момент написания настоящего ответа не опубликовано результатов исследований препарата сарилумаб у пациентов с COVID-19. Режим дозирования сарилумаба для лечения пациентов COVID-19 не определен в ходе клинических исследований. Сарилумаб – блокатор IL-6, эффективность и безопасность которого изучена у пациентов с ревматоидным артритом тяжелого и средне-тяжелого течения при применении в виде подкожных инъекций по 200 мг каждые 2 нед. В настоящее время проводится ряд клинических исследований сарилумаба у пациентов с COVID-19 [9].

Заключение:

1. В настоящее время отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения сарилумаба у пациентов с COVID-19. Решение о возможном применении данного препарата должно приниматься врачебной комиссией.

2. В инструкции по медицинскому применению и в большинстве запланированных исследований режим дозирования сарилумаба – однократная подкожная инъекция 200 мг. На врачебной комиссии может быть рассмотрено применение сарилумаба в данном режиме дозирования для лечения пациентов с тяжелой вирусной пневмонией с лабораторно подтвержденным COVID-19.

3. Дозирование сарилумаба.

Стандартной дозой для взрослых является 200 мг сарилумаба 1 раз в 14 дней.

При назначении сарилумаба необходимо вести мониторинг следующих показателей: 1)

Нейтрофилы - не менее 2000/мкл;

2) Тромбоциты - не менее 150 000/мкл;

3) АЛТ или АСТ - не более, чем в 1,5 раза выше нормы.

При достижении критического значения любого из вышеуказанных показателей, доза сарилумаба может быть сохранена на уровне 200 мг 1 раз в 14 дней. Но требуется вести постоянный мониторинг показателей, при их дальнейшем снижении - см. рекомендации ниже. Особенности дозировки сарилумаба:

1) Уровень нейтрофилов. Если уровень нейтрофилов $>1000/\text{мкл}$, но $<2000/\text{мкл}$ - сохранить дозу на прежнем уровне. Если уровень нейтрофилов ниже $1000/\text{мкл}$, но выше $500/\text{мкл}$ - приостановить введение препарата, либо перевести пациента на дозу 150 мг 1 раз в 14 дней, пока уровень нейтрофилов не поднимется выше $1000/\text{мкл}$. При снижении нейтрофилов ниже $500/\text{мкл}$ - прекратить прием сарилумаба.

2) Уровень тромбоцитов. При снижении в диапазон $50000-100000/\text{мкл}$ - приостановить введение сарилумаба, либо снизить дозу до 150 мг 1 раз в 14 дней, пока уровень тромбоцитов не станет выше $100000/\text{мкл}$. Если уровень тромбоцитов менее $50000/\text{мкл}$ - провести повторный анализ, если подтвердился - отменить сарилумаб.

3) Уровень АЛТ. При повышении АЛТ в 3 и менее раза выше нормы: не изменять дозу сарилумаба. Уровень АЛТ в 3 раза выше нормы, но не достиг уровня в 5 раз выше нормы: приостановить введение сарилумаба, либо снизить дозу до 150 мг 1 раз в 14 дней до нормализации уровня АЛТ (менее чем в 3 раза выше нормы). Уровень АЛТ в 5 и более раз выше нормы - прекратить введение сарилумаба.

В настоящий момент нет рекомендаций по корректировке дозы сарилумаба в зависимости от наличия нарушений функции почек или печени.

*Представленные в ответе рекомендации служат для поддержки клинических решений, принимаемых лечащим врачом и не заменяют клиническое мышление врача, самостоятельный поиск последней научной информации, сверку с действующими инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов. Информация, представленная в ответе, основана на результатах научного поиска, проведенного 17.04.2020 экспертами Центра "ФармаCOVID"

Ссылки на использованные для ответа источники:

1. UW Medicine Interim Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection/COVID-19. <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx>
2. Продолжающиеся клинические исследования тоцилизумаба у пациентов с COVID-19: ChiCTR2000029765, NCT04317092, NCT04310228, NCT04306705, NCT04331795, NCT04320615, NCT04335071, NCT04331808, NCT0433914, NCT04331795, NCT04332094
3. Xu X H, Mingfeng, Li, Tiantian, Sun, Wei, Wang, Dongsheng, Fu, Binqing, Zhou, Yonggang, Zheng, Xiaohu, Yang, Yun, Li, Xiuyong, Zhang, Xiaohua, Pan, Aijun, Wei, Haiming. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. ChinaXiv:20200300026 2020
4. Italian Society of Infectious and Tropical Diseases handbook for care of people with COVID-19 (edition 2.0, updated March 13, 2020) https://drive.google.com/ole/d/1eXE6espkYp6_k2XCyTf_6kgT6tFbnQjg/view
5. <https://kles-prokle.medicine.yale.edu/documents/f813a2c5-72bc-4a66-ae41-41249fa51443> (дата обращения 21.04.2020) Инструкция на сайте ГРЛ
6. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7b5bdcd-7b5b-4716-9ea8-3108fd255573&t=
7. Информация по применению препарата сарилумаб на портале Medscape - рекомендации FDA от 24 марта 2020 г. URL: <https://reference.medscape.com/drug/kevzara-sarilumab-1000096>
8. Официальная инструкция к препарату сарилумаб FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761037s000lbl.pdf
9. ClinicalTrials.gov. Исследования: NCT04341870, NCT04322773, NCT04321993, NCT04345289

