

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Эффективность и безопасность тофацитиниба у пациентов с COVID-19: многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование

С.В. Моисеев¹, Н.М. Буланов¹, А.С. Зыкова², М.Ю. Бровко¹,
П.Н. Новиков¹, Л.А. Акулкина¹, Н.В. Чичкова³, Н.В. Трушенко⁴,
М.В. Лукина⁵, Ю.Д. Сорокин¹, Е.А. Тао¹, Е.Е. Филатова¹, А.А. Китбальян^{1,2},
П.П. Потапов^{1,2}, Л.А. Ермолова¹, О.А. Суворова⁴, С.Н. Авдеев⁴, В.В. Фомин³

¹Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, ²Кафедра внутренних болезней, Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, ³Клиника факультетской терапии им. В.Н. Виноградова, ⁴Клиника пульмонологии и респираторной медицины, ⁵Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Для корреспонденции: С.В.Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва 119435, Россолимо 11/5. avt420034@yahoo.com

Для цитирования: Моисеев С.В., Буланов Н.М., Зыкова А.С. и др. Эффективность и безопасность тофацитиниба у пациентов с COVID-19: многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование. Клин фармакол тер 2021;30(2):22-30.

Цель. Изучить эффективность и безопасность тофацитиниба у госпитализированных пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией.

Материал и методы. В многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование включали пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, сопровождавшейся снижением сатурации крови кислородом в покое (SpO_2), повышенным уровнем С-реактивного белка (≥ 50 мг/л) и/или персистирующей лихорадкой. Пациентам основной группы назначали тофацитиниб в дополнение к стандартной терапии, в то время как больные контрольной группы получали только стандартную терапию. Суммарную частоту перевода на инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ) и смерти во время госпитализации (первичная конечная точка) анализировали отдельно в двух когортах пациентов, выделенных в зависимости от исходной SpO_2 ($\leq 93\%$ и $>93\%$). Отношения рисков (ОР) и доверительные интервалы (95% ДИ) рассчитывали с использованием регрессии Кокса и поправкой на взвешенный *propensity matching score*.

Результаты. В исследование были включены 384 пациента с COVID-19 (212 мужчин, медиана возраста 60 лет); 131 из них получали тофацитиниб, 253 — только стандартную терапию. Среди больных со сниженной SpO_2 частота комбинированной первичной конечной точки в группе тофацитиниба и контрольной группе составила 12,5% (9/72) и 14,1%

(26/185), соответственно (ОР 0,92, 95% ДИ 0,33–2,56), а среди больных с нормальной SpO_2 — 1,7% (1/59) и 4,4% (3/68), соответственно (ОР 0,83, 95% ДИ 0,07–9,44).

Заключение. Присоединение тофацитиниба к стандартной терапии у пациентов с COVID-19 как со сниженной, так и нормальной SpO_2 не привело к достоверному снижению риска перевода на ИВЛ или смерти, хотя отмечена тенденция к улучшению прогноза при назначении ингибитора янус-киназ, особенно у больных со сниженной SpO_2 , получавших глюкокортикостероиды.

Ключевые слова. COVID-19, ингибиторы янус-киназ (JAK), тофацитиниб.

Патогенез тяжелого течения COVID-19 предполагает развитие чрезмерного воспалительного ответа, вызванного SARS-CoV-2 и характеризующегося значительным повышением содержания различных цитокинов и воспалительных биомаркеров, в частности С-реактивного белка (СРБ). Эти изменения сходны с “цитокиновым штормом”, который наблюдается при синдроме активации макрофагов или после CAR-T-клеточной терапии [1,2]. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 включают в себя пожилой возраст, мужской пол и некоторые сопутствующие заболевания, в том числе ожирение, сахарный диабет и коронарную болезнь сердца [3,4]. Эффек-

тивны противовирусные препараты, которые могли бы предотвратить развитие избыточного иммунного ответа при COVID-19, по прежнему отсутствуют. В открытом рандомизированном клиническом исследовании у 168 пациентов с COVID-19 легкого или средне-тяжелого течения применение фавипиравира привело к более быстрому улучшению состояния пациентов по сравнению со стандартной терапией (умифеновир + интраназальный интерферон $\alpha 2b$ или гидроксихлорохин), хотя медиана времени до элиминации вируса достоверно не отличалась между группами, а эффективность препарата в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19 остается недоказанной [5].

На практике для лечения COVID-19 средней тяжести и тяжелого течения широко применяют глюкокортикостероиды и различные антицитокиновые препараты (в частности, ингибиторы интерлейкина-6), которые изучались в многочисленных наблюдательных и рандомизированных клинических исследованиях [6]. В исследовании RECOVERY применение глюкокортикостероида дексаметазона, обладающего широким спектром противовоспалительной активности, привело к снижению 28-дневной летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19, нуждавшихся в респираторной поддержке, причем наиболее выраженный эффект был достигнут у больных, находившихся на ИВЛ [7]. Благоприятное влияние тоцилизумаба на летальность больных с COVID-19 было показано в многочисленных сериях наблюдений и нерандомизированных клинических исследованиях [8], но не подтверждено в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [9,10]. В ретроспективном когортном исследовании у 328 пациентов с тяжелой COVID-19 пневмонией, госпитализированных в российские отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), как более раннее, так и позднее введение тоцилизумаба, т.е. до или после интубации, не сопровождалось снижением летальности от всех причин [11]. В то же время в крупном рандомизированном исследовании RECOVERY у неинтубированных больных с гипоксией и признаками системного воспаления введение тоцилизумаба в дополнение к стандартной терапии привело к достоверному снижению риска перевода на ИВЛ или смерти на 16% ($p < 0,0001$) [12].

Янус-киназы (JAK) – это цитоплазматические тирозинкиназы (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 – TYK2), которые являются компонентом внутриклеточной системы JAK/STAT, опосредующей эффекты различных цитокинов, в том числе интерлейкина-6, а также факторов роста гемопоеза и некоторых гормонов. Янус-киназы при взаимодействии цитокинов с рецепторами I и II типов фосфорилируют белки STAT (*signal transducer and activator of transcription*), которые индуцируют транскрипцию генов, опосредующих действие цитокинов. Ингибиторы янус-киназ, в том числе тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб, применяют для лечения ревматоидного артрита и некоторых других заболеваний, в том числе псориазического артрита,

язвенного колита и анкилозирующего спондилита [13]. Ингибирование янус-киназ было предложено в качестве возможного подхода к лечению тяжелого COVID-19 [14]. Кроме того, барицитиниб, ингибирующий JAK 1/2, может обладать прямой противовирусной активностью, связанной с нарушением проникновения SARS-CoV-2 внутрь клеток [15]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании АСТТ-2 комбинация барицитиниба и ремдесивира вызывала более быстрое улучшение состояния госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению с монотерапией ремдесивиром [16]. Анализ выживаемости также свидетельствовал в пользу большей эффективности комбинированной терапии, в частности у пациентов, получавших высокопоточную оксигенотерапию или неинвазивную вентиляцию легких. Риск смерти или перевода на ИВЛ в основной группе снизился на 31% по сравнению с контролем, хотя разница между группами не достигла статистической значимости.

Тофацитиниб – это пероральный неселективный ингибитор JAK-киназ, который в России одобрен для лечения ревматоидного артрита, псориазического артрита и язвенного колита. На сайте ClinicalTrials.gov зарегистрированы несколько исследований тофацитиниба у пациентов с COVID-19, однако их результаты не опубликованы. Целью нерандомизированного контролируемого исследования TOFA-COV-2 была оценка эффективности тофацитиниба в профилактике перевода на ИВЛ и смерти у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Материал и методы

Дизайн исследования. Многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование TOFA-COV-2 проводилось в трех клиниках Сеченовского университета, перепрофилированных в инфекционные госпитали. В исследование включали взрослых (≥ 18 лет) пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, госпитализированных в университетские клиники с 17 апреля по 1 августа 2020 г. Диагноз COVID-19 был подтвержден при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. У пациентов с сомнительным или отрицательным результатом ПЦР назофарингеального мазка наличие пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, устанавливали при наличии симптомов острой респираторной инфекции, типичных КТ-признаков (4 или 5 по шкале CO-RADS) и исключения других явных причин заболевания [17]. Объем поражения легочной паренхимы (0-24%, 25-49%, 50-74%, $\geq 75\%$) оценивали в пяти областях в соответствии с анатомическим строением легких: левая верхняя доля, левая нижняя доля, правая верхняя доля, правая средняя доля и правая нижняя доля.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Сеченовского университета. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование экспериментальной терапии в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Протокол исследования зарегистрирован на сайте clinicaltrials.gov (NCT04750317).

Критерии отбора. Критериями включения в исследование были наличие КТ-признаков двустороннего поражения легких $\geq 25\%$ в сочетании со снижением $SpO_2 \leq 93\%$, повышением уровня СРБ ≥ 50 мг/л и/или стойкой лихорадкой ($\geq 38,0^\circ C$) в течение 2 и более дней на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов или парацетамола. Критериями исключения служили другие инфекционные заболевания, потребность в ИВЛ, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-ЕРИ ≤ 30 мл/мин/1,73м², повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, длительная предшествовавшая терапия глюкокортикостероидами или иммуносупрессивными препаратами, введение ингибиторов интерлейкина-6 и/или терапия глюкокортикостероидами в высоких дозах (≥ 250 мг в пересчете на эквивалентную внутривенную дозу преднизолона) в связи с COVID-19. Контрольная группа была сформирована случайным образом из той же выборки пациентов с использованием вышеуказанных критериев.

Медикаментозная терапия. Тофацитиниб применяли в течение 5 дней в дозе 10 мг два раза в сутки в первый день, а затем по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73м² дозу снижали до 5 мг один раз в сутки. Доза препарата и длительность терапии были выбраны на основе доз, рекомендуемых для лечения ревматоидного артрита. Мы предполагали, что большая интенсивность иммуносупрессии, в частности прием тофацитиниба в более высокой дозе и в течение более продолжительного времени, не является необходимой и может быть опасной у пациентов с активной вирусной инфекцией. Кроме того, у госпитализированных пациентов с COVID-19 возможно увеличение риска развития некоторых побочных эффектов тофацитиниба, таких как вторичные инфекции, вызванные бактериальными или вирусными агентами, лимфопения и венозные тромбозы/эмболические осложнения [18].

Все пациенты во время госпитализации получали стандартную терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Необходимое лечение определялось лечащим врачом и могло включать в себя введение увлажненного кислорода (целевой уровень сатурации крови кислородом $\geq 93\%$ в покое), применение гидроксихлорохина (400 мг два раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки), азитромицина, лопинавира/ритонавира (400/100 мг два раза в сутки) и низкомолекулярного гепарина в соответствии с массой тела и фильтрационной способностью почек. Внутривенное введение дексаметазона допускалось в дозе не более 16 мг/сут.

Показатели эффективности и безопасности. Первичной комбинированной конечной точкой была частота смерти от всех причин во время госпитализации или перевода на ИВЛ, вторичными – два компонента первичной конечной точки по отдельности. Риск смерти у пациентов с COVID-19 зависит от необходимости в респираторной поддержке и от ее типа (введение увлажненного кислорода, неинвазивная вентиляция легких или ИВЛ), который отражает тяжесть острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). По данным нашего предыдущего исследования, в российских ОРИТ летальность больных с ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, составила в среднем около 65%. У пациентов, находившихся на оксигенотерапии она равнялась 10,1%, а при переводе на неинвазивную вентиляцию легких и ИВЛ увеличивалась до 36,8% и 76,5%, соответственно [19]. В связи с этим, все больные, принимавшие участие в исследовании TOFA-COV-2, были разделены на две когорты в зависимости от SpO_2 и необходимости в респираторной поддержке на момент включения в исследование: $\leq 93\%$

(когорта 1) и $>93\%$ (когорта 2). Исходы оценивали раздельно в двух когортах. Первичные и вторичные конечные точки анализировали проспективно в группе тофацитиниба и ретроспективно на основании медицинской документации в контрольной группе.

Статистический анализ. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. Демографические и исходные клинические показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала (IQR) для непрерывных переменных и в виде процентов для категориальных переменных. Сравнение непрерывных переменных в группе тофацитиниба и контрольной группе проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни для двух групп и критерия Краскелла-Уоллеса для трех групп. Категориальные переменные между группами сравнивали при помощи точного теста Фишера или критерия χ^2 Пирсона.

Все участники находились под наблюдением с момента включения в исследование до выписки или смерти. Выживаемость и время до интубации или смерти сравнивали между двумя группами с помощью невзвешенных кривых Каплана-Мейера и однофакторной и многофакторной модели регрессии Кокса с фиксированными ковариатами. Рассчитывали отношения рисков (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ). В базовую модель была внесена поправка на обратно взвешенные коэффициенты предрасположенности (*propensity matching*). Валидность регрессионной модели проверяли путем оценки пропорциональных рисков с использованием метода остатков Шонфельда.

Различия считали статистически значимыми при p менее 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, version 22 (IBM Corporation, USA).

Результаты

Общая характеристика пациентов. В исследование были включены 384 пациента с COVID-19 средней тяжести, в том числе 212 (55,2%) мужчин. Медиана возраста составила 60 лет (IQR 48-70). Диагноз COVID-19 был подтвержден исследованием мазка из носоглотки методом ПЦР у 180 (46,9%) пациентов, однако у всех пациентов имелись типичные КТ-признаки COVID-19 ассоциированной пневмонии, а балл по шкале CO-RADS составлял 4 или 5. CO-RADS представляет собой стандартизированную систему классификации пациентов с подозрением на COVID-19 и позволяет оценить вероятность наличия заболевания на основании КТ органов грудной клетки – от очень низкой (CO-RADS 1) до очень высокой (CO-RADS 5) [17]. Медиана продолжительности пребывания в больнице до смерти или выписки составила 16 дней (IQR 14-20). 131 (34,1%) пациент получали тофацитиниб в дополнение к стандартному лечению, а 253 (65,9%) – только стандартную терапию. Исходные клинические и демографические показатели пациентов с низкой и нормальной SpO_2 получавших тофацитиниб или стандартную терапию, представлены в табл. 1 и 2.

Пациенты со сниженной сатурацией кислорода. На момент включения в исследование SpO_2 в состоянии покоя на воздухе составляла $\leq 93\%$ у 257 пациентов (когорта 1), 72 из которых получали тофацитиниб в дополнение к стандартному лечению. Пациенты в груп-

ТАБЛИЦА 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов со сниженной SpO

Параметр	Группа тофацитиниба, n=72	Контрольная группа, n=185	p
Возраст, годы	61 (50-68)	61 (52-71)	0,95
Мужской пол, n (%)	39 (54,2)	102 (55,1)	0,89
ИМТ, кг/м ²	29,7 (26,9-33,0)	30,8 (26,3-33,9)	0,57
Время от начала заболевания до госпитализации, дни	10 (7-12)	8 (6-10)	<0,01
Положительная ПЦР на COVID-19, n (%)	35 (48,6)	77 (41,6)	0,33
Персистирующая лихорадка, n (%)	60 (83,3)	133 (71,9)	0,08
СРБ>50 мг/л, n (%)	60 (83,3)	182 (98,4)	<0,01
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Артериальная гипертензия	41 (56,9)	111 (60,0)	0,67
Сахарный диабет	13 (18,1)	40 (21,6)	0,61
Ожирение	29/61 (47,5)	77/150 (51,3)	0,65
Инсульт в анамнезе	2 (2,8)	11 (5,9)	0,53
Инфаркт миокарда в анамнезе	3 (4,2)	16 (8,6)	0,29
Злокачественное новообразование	2 (2,8)	7 (3,8)	1,00
ХОБЛ	2 (2,8)	7 (3,8)	1,00
Другое*	34 (47,2)	91 (49,2)	0,78
Кислородная поддержка на момент госпитализации, n (%)			
Оксигенотерапия через носовые канюли	71 (98,6)	184 (99,5)	0,48
НИВЛ	1 (1,4)	1 (0,5)	0,48
SpO ₂ , %	90 (87-92)	90 (88-92)	0,93
Степень поражения легких по КТ, n (%)			
0-24%	2 (2,8)	3 (1,6)	0,62
25-49%	37 (51,4)	55 (29,7)	<0,01
50-74%	26 (36,1)	105 (56,7)	<0,01
≥75	7 (9,7)	17 (9,2)	1,00
Температура тела (подмышечная), °C	38,0 (38,5-38,7)	37,6 (37,2-38,1)	<0,01
Показатели анализов крови			
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	5,9 (4,2-7,5)	6,1 (4,8-8,1)	0,70
Нейтрофилы, · 10 ⁹ /л	4,1 (2,9-5,6)	4,6 (3,4-6,3)	0,19
Лимфоциты, · 10 ⁹ /л	1,0 (0,7-1,3)	0,9 (0,7-1,3)	0,45
СРБ, мг/л	89,4 (62,6-154,2)	106,5 (79,0-148,5)	0,02
ЛДГ, ед/л	654,5 (532,5-871,3)	732,0 (566,5-894,0)	0,46
Креатинин сыворотки, ммоль/л	93,4 (87,0-115,0)	95,5 (84,7-115,9)	0,81
Сопутствующая терапия, n (%)			
Противомалярийные препараты	63 (87,5)	173 (93,5)	0,13
Лопинавир+ритонавир	10 (13,9)	80 (43,2)	<0,01
Глюкокортикостероиды	31 (43,7)	39 (21,1)	<0,01
Азитромицин	54 (75,0)	157 (84,9)	0,07
Другие антибиотики	47 (65,3)	145 (78,4)	0,04
Низкомолекулярные гепарины	69 (95,8)	160 (86,5)	0,04

Примечание: * ИБС без перенесенного инфаркта миокарда, хроническая сердечная недостаточность I-II класса, фибрилляция предсердий, заболевание периферических артерий, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, подагра, хронические ЛОР-инфекции, гипотиреоз, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, бронхиальная астма. ИМТ - индекс массы тела; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; СРБ - С-реактивный белок; ЛДГ- лактатдегидрогеназа, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких

пе тофацитиниба и контрольной группе были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям, SpO₂ и различным лабораторным параметрам, включая количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки и рСКФ. Медианы содержания СРБ были высокими в обеих группах. Пациенты, получавшие тофацитиниб, имели меньший объем зон “матового стекла” по данным КТ по сравнению с контрольной группой, хотя практически у всех пациентов целевой уровень SpO₂ удавалось поддерживать путем введения увлажненного кислорода через носовые канюли, т.е. они не нуждались в высокопоточной оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких. В то же время при анализе проводимой терапии были выявлены достоверные различия между двумя группами. В частности, в группе тофацитиниба доля

пациентов, получавших глюкокортикостероиды, была в два раза больше, чем в контрольной группе (43,7% и 21,1% соответственно; p=0,001).

Во время госпитализации умерли или были интубированы 9 (12,5%) из 72 пациентов, получавших тофацитиниб, и 26 (14,1%) из 185 пациентов, получавших только стандартную терапию (ОР 0,92; 95% ДИ 0,33–2,56). На ИВЛ были переведены 5 (6,9%) пациентов в группе тофацитиниба и 24 (13,0%) пациента в контрольной группе (ОР 0,46; 95% ДИ 0,11–1,99), а 8 (11,1%) и 21 (11,4%) пациентов в двух группах, соответственно, умерли в стационаре (ОР 1,25; 95% ДИ 0,44–3,54).

С помощью метода Каплана-Мейера мы не выявили различий кумулятивной частоты первичной или вторичных конечных точек между двумя группами (рис. 1). По данным регрессионного анализа Кокса, добавление тофацитиниба к стандартному лечению не привело к

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ТАБЛИЦА 2. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов с нормальной SpO

Параметр	Группа тофацитиниба, n=59	Контрольная группа, n=68	p
Возраст, годы	52 (45-62)	57 (44-65)	0,38
Мужской пол, n (%)	33 (55,9)	38 (55,9)	1,00
ИМТ, кг/м ²	29,2 (27,2-32,8)	28,7 (26,5-33,5)	0,76
Время от начала заболевания до госпитализации, дни	9 (7-12)	8 (5-11)	0,12
Положительная ПЦР на COVID-19, n (%)	37 (62,7)	31 (45,6)	0,07
Персистирующая лихорадка, n (%)	48 (81,4)	43 (63,2)	0,03
СРБ > 50 мг/л, n (%)	30 (50,8)	65 (95,6)	<0,01
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Артериальная гипертензия	27 (45,8)	32 (47,1)	1,00
Сахарный диабет	11 (18,6)	11 (16,2)	0,82
Ожирение	16/42 (38,1)	22/49 (44,9)	0,53
Инсульт в анамнезе	2 (3,4)	1 (1,5)	0,60
Инфаркт миокарда в анамнезе	3 (5,1)	2 (2,9)	0,66
Злокачественное новообразование	3 (5,1)	2 (2,9)	0,66
ХОБЛ	1 (1,7)	2 (2,9)	1,00
Другое*	26 (44,1)	32 (47,1)	0,86
SpO ₂ , %	95 (94-96)	94 (94-95)	<0,01
Степень поражения легких по КТ, n (%)			
0-24%	10 (16,9)	2 (2,9)	0,01
25-49%	41 (69,5)	22 (32,4)	<0,01
50-74%	8 (13,6)	32 (47,1)	<0,01
≥75	0	6 (8,8)	0,03
Нет данных	0	6 (8,8)	0,03
Температура тела (подмышечная), °C	38,0 (37,5-38,5)	37,4 (37,0-38,3)	<0,01
Показатели анализов крови			
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	5,3 (4,3; 6,5)	6,1 (4,8; 8,1)	0,05
Нейтрофилы, · 10 ⁹ /л	3,5 (2,7; 4,8)	4,3 (3,2; 6,2)	0,27
Лимфоциты, · 10 ⁹ /л	1,1 (0,8; 1,6)	1,2 (0,8; 1,5)	0,71
СРБ, мг/л	53,0 (35,6; 87,6)	79,2 (60,3; 155,0)	<0,01
ЛДГ, ед/л	479,0 (406,0; 615,8)	608,0 (489,0; 792,5)	0,01
Креатинин сыворотки, ммоль/л	96,5 (84,5; 110,0)	98,9 (84,8; 110,1)	0,58
Сопутствующая терапия, n (%)			
Противомалярийные препараты	45 (76,3)	60 (88,2)	0,10
Лопинавир+ритонавир	5 (8,5)	9 (13,2)	0,57
Глюкокортикостероиды	33 (57,9)	15 (22,1)	<0,01
Азитромицин	38 (64,4)	53 (77,9)	0,12
Другие антибиотики	35 (59,3)	50 (73,5)	0,13
Низкомолекулярные гепарины	56 (94,9)	43 (63,2)	<0,01

Примечание: * ИБС без перенесенного инфаркта миокарда, хроническая сердечная недостаточность I-II класса, фибрилляция предсердий, заболевание периферических артерий, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, подагра, хронические ЛОР-инфекции, гипотиреоз, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, бронхиальная астма. ИМТ - индекс массы тела; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; СРБ - С-реактивный белок; ЛДГ- лактатдегидрогеназа

снижению риска развития первичной или вторичных исходов (табл. 3).

Пациенты с нормальной сатурацией кислорода. Исходно SpO₂ в покое была нормальной (>93%) у 127 пациентов. 59 из них получали тофацитиниб в дополнение к стандартному лечению, а 68 — только стандартную терапию. Две группы были сопоставимы по различным параметрам, включая возраст, пол, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, SpO₂, количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, сыровоточный уровень креатинина. Как и в когорте 1, пациенты в группе тофацитиниба имели меньший объем зон “матового стекла” и более низкую медиану СРБ по сравнению с контрольной группой. Доля пациентов, получавших лечение глюкокортикостероидами и низкомолекулярными гепаринами, в группе тофацитиниба была значительно выше, чем в контрольной группе.

Первичная комбинированная конечная точка

(смерть или перевод на ИВЛ) была достигнута у 1 (1,7%) из 59 пациентов, получавших тофацитиниб со стандартной терапией, и у 3 (4,4%) из 68 пациентов, получавших только стандартное лечение (ОР 0,83; 95% ДИ 0,07-9,44). Ни одному пациенту в группе тофацитиниба не потребовалась ИВЛ, тогда как 3 (4,4%) пациента в контрольной группе были интубированы во время пребывания в больнице (p=0,25). В группе тофацитиниба во время госпитализации умер 1 (1,7%) пациент, а в контрольной группе — 3 (4,4%) больных (ОР 1,10; 95% ДИ 0,10–12,46).

По данным анализа Каплана-Мейера, комбинированная терапия не имела преимуществ перед стандартной терапией по эффективности (рис. 2). При регрессионном анализе Кокса добавление тофацитиниба к стандартному лечению также не привело к снижению риска комбинированной первичной или вторичных конечных точек по сравнению со стандартной терапией (табл. 3).

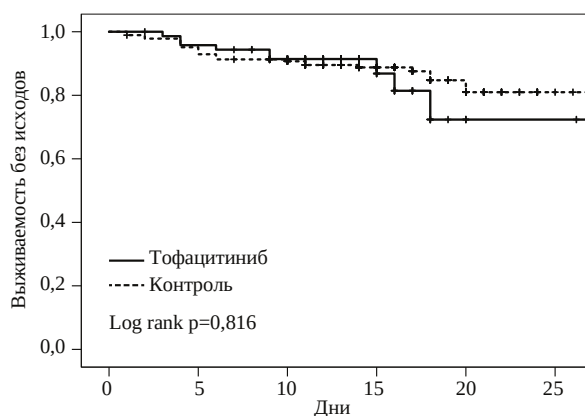


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без исходов (смерть или интубация) в когорте 1

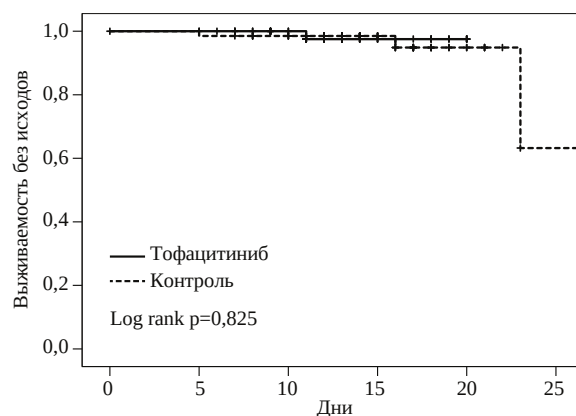


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без исходов (смерть или интубация) в когорте 2

Пациенты, получавшие глюкокортикостероиды. Во время госпитализации 118 пациентов, включенных в исследование TOFA-COV-2, получали дексаметазон внутривенно (табл. 4). Среди 70 пациентов со сниженной SpO_2 , которым вводили глюкокортикостероиды, первичная конечная точка (смерть или перевод на ИВЛ) была достигнута у 4 (12,9%) из 31 пациента в группе тофацитиниба и у 11 (28,2%) из 39 пациентов в контрольной группе. ИВЛ потребовалась 1 (3,2%) и 10 (25,6%) пациентам, соответственно, а 4 (12,9%) пациента, получавших тофацитиниб и глюкокортикостероиды, и 9 (23,1%) пациентов, получавших только глюкокортикостероиды, умерли. Все различия частоты конечных точек между двумя группами не достигли статистической значимости в однофакторной модели регрессии Кокса.

Среди 48 пациентов с нормальной SpO_2 , получавших глюкокортикостероиды, комбинированная первичная конечная точка была достигнута у 1 (3,0%) из 31 пациента группы тофацитиниба, и у 2 (13,3%) из 15 пациентов контрольной группы. Различия частоты первичной и вторичных конечных точек между двумя группами в этой когорте также не достигли статистической значимости в однофакторной модели регрессии Кокса.

Безопасность. Побочные эффекты были выявлены у 34 (26,0%) из 131 пациента, получавшего тофацитиниб (табл. 5). Лечение тофацитинибом было прекращено у 7 (5,3%) пациентов из-за быстрого нарастания гипоксии

($n=2$) или серьезных побочных эффектов ($n=5$), которые включали инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST ($n=1$), бактериальный сепсис ($n=2$), тромбоз яремной вены ($n=1$) и бактериальный колит ($n=1$).

Обсуждение

В нашем исследовании терапия тофацитинибом в дополнение к стандартному лечению не уменьшала риск наступления комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя смерть или перевод на ИВЛ, у пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней тяжести. У большинства пациентов наблюдались признаки системного воспаления, т.е. персистирующая лихорадка и/или повышенный уровень СРБ. Улучшения исходов не было отмечено ни у пациентов, которым требовалась кислородная поддержка на момент начала приема тофацитиниба, ни у пациентов с нормальной SpO_2 . В скорректированной многофакторной модели регрессии Кокса в обеих когортах больных добавление тофацитиниба к стандартной терапии не привело к снижению риска смерти или интубации или двух конечных точек по отдельности.

Тем не менее, у больных со сниженной и нормальной SpO_2 тофацитиниб по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19 имел недостоверные преимущества перед контролем. Среди пациентов, нуждавшихся в респираторной поддержке на момент включения в исследования, частота смерти

ТАБЛИЦА 3. Влияние лечения тофацитинибом на первичные и вторичные исходы по сравнению со стандартной схемой терапии в двух когортах пациентов (многофакторная модель регрессии Кокса)

Когорты/конечные точки	Нескорректированное ОР (95% ДИ)	p	Скорректированное ОР (95% ДИ)	p
<i>Пациенты со сниженной SpO_2</i>				
Смерть или перевод на ИВЛ	0,91 (0,42–1,97)	0,82	0,92 (0,33–2,56)	0,87
Перевод на ИВЛ	0,67 (0,25–1,78)	0,42	0,46 (0,11–1,99)	0,30
Смерть	1,24 (0,54–2,84)	0,62	1,25 (0,44–3,54)	0,67
<i>Пациенты с нормальной SpO_2</i>				
Смерть или перевод на ИВЛ	0,76 (0,07–8,57)	0,83	0,83 (0,07–9,44)	0,88
Перевод на ИВЛ	-	-	-	-
Смерть	0,99 (0,09–11,08)	0,99	1,10 (0,10 – 12,46)	0,94

ТАБЛИЦА 4. Частота неблагоприятных исходов в выборке пациентов со сниженной и нормальной SpO_2 получавших глюкокортикостероиды (однофакторная модель регрессии Кокса)

Конечные точки	Глюкокортикостероиды и тофацитиниб	Глюкокортикостероиды без тофацитиниба	ОР (95% ДИ)	p
<i>Пациенты со сниженной SpO_2</i>				
Число больных	31	39		
Смерть или перевод на ИВЛ	4 (12,9)	9 (23,1)	0,722 (0,219-2,385)	0,593
Перевод на ИВЛ	1 (3,2)	10 (25,6)	0,135 (0,017-1,065)	0,057
Смерть	4 (12,9)	11 (28,2)	0,517 (0,162-1,651)	0,266
<i>Пациенты с нормальной SpO_2</i>				
Число больных	33	15		
Смерть или перевод на ИВЛ	1 (3,0)	2 (13,3)	0,791 (0,046-13,597)	0,871
Перевод на ИВЛ	0	2 (13,3)	не применимо	0,631
Смерть	1 (3,0)	2 (13,3)	0,791 (0,046-13,597)	0,871

или интубации составила 12,5% и 14,1% в группе тофацитиниба и контрольной группе, соответственно, а среди пациентов с нормальной SpO_2 – 1,7% и 4,4%. Эти различия могли быть связаны с более частым применением глюкокортикостероидов в группе тофацитиниба. В исследовании RECOVERY дексаметазон снижал летальность только у госпитализированных пациентов с более тяжелым COVID-19 [7]. Однако благоприятное влияние терапии глюкокортикостероидами на течение COVID-19 нельзя исключить и у пациентов с выраженной воспалительной реакцией даже при отсутствии гипоксии.

В исследовании АСТТ-2 положительные эффекты комбинированного лечения барицитинибом и ремдесивиром включали сокращение времени до выздоровления на 1 день и более выраженное улучшение клинического статуса по шкале [16]. Мы не оценивали эти показатели в нашем исследовании, так как в ретроспективной его части у пациентов контрольной группы получить достоверную информацию о сроках клинического улучшения было сложно. Еще труднее было оценить время до выздоровления у пациентов с нормальной SpO_2 . В связи с этим для анализа эффективности тофацитиниба у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией мы использовали “твердые” конечные точки – смерть от любых причин во время госпитализации или перевод на ИВЛ, предупреждение которых представляет собой более важную задачу, чем относительно небольшое уменьшение срока до выздоровления или улучшения состояния пациентов.

Использование глюкокортикостероидов было запрещено протоколом исследования АСТТ-2, хотя эти препараты можно было применять по стандартным показаниям, включая септический шок и ОРДС. В исследовании АСТТ-2 дексаметазон использовался только у 6,0% пациентов в группе барицитиниба. Напротив, системные глюкокортикостероиды применяли у 82% пациентов, которые были включены в группу тоцилизумаба в исследовании RECOVERY. Добавление тоцилизумаба к глюкокортикостероидам привело к снижению риска смерти от любых причин на 21%, тогда как этого преимущества не наблюдалось у пациентов, не получавших глюкокортикостероиды [12]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что у пациентов

с COVID-19 тоцилизумаб и, возможно, другие иммуносупрессивные препараты следует назначать в дополнение к терапии глюкокортикостероидами. В нашем исследовании 31,2% пациентов получали дексаметазон внутривенно. Следует отметить, что набор в исследование TOFA-COV-2 проводился в начале пандемии COVID-19 в России, когда эффективность глюкокортикостероидов еще вызывала сомнение. В выборке больных со сниженной SpO_2 , которым вводили дексаметазон, добавление тофацитиниба к стандартной терапии сопровождалось более чем двукратным снижением частоты комбинированной конечной точки (смерти или ИВЛ) по сравнению с контрольной группой (12,9% против 28,2%). Как частота интубации, так и общая летальность также были ниже в группе тофацитиниба. Однако различия между двумя группами не достигли статистической значимости, вероятно, из-за ограниченного числа пациентов. Частота первичной и вторичных конечных точек была низкой у пациентов с нормальной SpO_2 и не различалась между двумя группами. Терапия тофацитинибом хорошо переносилась пациентами исследуемой когорты и была отменена только у 5,4% пациентов.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, оно было нерандомизированное, а набор пациентов в контрольную группу осуществлялся ретроспективно на основании медицинской документации. Это не позволяло исключить возможность системной

ТАБЛИЦА 5. Нежелательные явления у 131 пациента, получавшего тофацитиниб

Нежелательные явления	n (%)
Повышение активности печеночных ферментов	14 (10,7)
Бактериальная пневмония	6 (4,6)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (1,5)
Бактериальный сепсис	2 (1,5)
Бактериальный колит	1 (0,8)
Анемия	2 (1,5)
Лейкопения	1 (0,8)
Тромбоз яремной вены	1 (0,8)
Кожные высыпания	1 (0,8)
Пародонтит	1 (0,8)
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	1 (0,8)
Острое повреждение почек, потребовавшее диализа	1 (0,8)
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (0,8)

ошибки, связанной с отбором пациентов (*selection bias*). Чтобы исключить эффект различных факторов, способных повлиять на результаты лечения, в многофакторную модель Кокса была внесена поправка на *propensity matching score*. Следует отметить, что в обеих выборках в группах тофацитиниба объем поражения легочной ткани был ниже, а частота применения глюкокортикостероидов, наоборот, оказалась выше, чем в контрольных группах. Во-вторых, статистическая сила нашего исследования была ограниченной, особенно среди пациентов с нормальной SpO_2 , учитывая низкую частоту событий. Тем не менее, мы провели первое достаточно крупное контролируемое исследование с целью изучения эффективности тофацитиниба в профилактике неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Заключение

Применение тофацитиниба в дополнение к стандартной терапии не привело к снижению риска смерти или перевода на ИВЛ у пациентов с COVID-19 среднего тяжести течения как с пониженной, так и нормальной SpO_2 . У пациентов группы тофацитиниба, особенно получавших глюкокортикостероиды, частота комбинированной первичной конечной точки (смерть или интубация) и вторичных конечных точек была ниже, чем в контрольной группе, однако все различия между группами сравнения не достигли статистической значимости.

Конфликт интересов: нет.

1. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020;383(23):2255-73.
2. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 2021;11(1):316-29.
3. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клин фармакол тер* 2020;29(2):21-9 [Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):21-9 (In Russ.)].
4. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клин фармакол тер* 2020;29(3):25-36 [Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020; 29(3):25-36 (In Russ.)].
5. Руженцова Т.А., Чухлаев П.В., Хавкина Д.А. и др. Эффективность и безопасность применения фавипирира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2020;9(4):26-38 [Ruzhentsova TA, Chukhlyayev PV, Khavkina DA, et al. Efficacy and safety of favipiravir in a complex therapy of mild to moderate COVID-19. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* 2020;9(4): 26-38(In Russ.)].
6. Cavalli G, Farina N, Campochiaro C, et al. Repurposing of biologic and targeted synthetic anti-rheumatic drugs in COVID-19 and hyper-inflammation: A comprehensive review of available and emerging evidence at the peak of the pandemic. *Front Pharmacol* 2020;11:598308.
7. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704.
8. Malgouyres J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis* 2020 Sep 23;ciaa1445
9. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):32-40.
10. Stone JH, Frigault MJ, Serfling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(24):2333-44.
11. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное

- когортное исследование. *Клин фармакол тер* 2020; 29(4):17-25 [Moiseev S, Avdeev S, Tao E, et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(4):17-25 (In Russ.)].
12. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10285):1637-45.
 13. Новиков П.И., Шевцова Т.П., Щеголева Е.М., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность. *Клин фармакол тер* 2021;30(1):51-60 [Novikov P, Shevtsova T, Shchegoleva E, Moiseev S. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(1):51-60 (In Russ.)].
 14. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, et al. Pharmacologic immunomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs* 2020;80(13):1267-92.
 15. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395(10223):e30-e1.
 16. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(9): 95-807.
 17. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS: A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19 definition and evaluation. *Radiology* 2020;296(2):E97-104.
 18. Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2017;77(18):1987-2001.
 19. Moiseev S, Avdeev S, Brovko M, et al. Outcomes of intensive care unit patients with COVID-19: a nationwide analysis in Russia. *Anaesthesia* 2021;76 Suppl 3:11-2.

Tofacitinib in patients with COVID-19: a multicenter non-randomized controlled study

S. Moiseev¹, N. Bulanov¹, A. Zykova², M. Brovko¹, P. Novikov¹, L. Akulkin¹, N. Chichkova², N. Trushenko⁴, M. Lukina², Y. Sorokin¹, E. Tad¹, E. Filatova¹, A. Kitbalyan², P. Potapov², L. Ermolova², O. Suvorova¹, S. Avdeev¹, V. Fomin¹

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ²Department of Internal Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, ³Vinogradov Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ⁴Clinic of Pulmonology and Respiratory Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ⁵Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficacy of tofacitinib in addition to standard therapy versus standard treatment alone in reducing the risk of invasive mechanical ventilation or death in patients with COVID-19 pneumonia.

Material and methods. In a multicenter nonrandomised controlled trial, we recruited patients with bilateral COVID-19 pneumonia involving at least 25% of lung tissue and associated with reduced oxygen saturation, increased C-reactive protein (≥ 50 mg/L), and/or persisting fever. Tofacitinib was administered in addition to standard of care therapy. Comparators who received standard of care alone were selected randomly from the population of patients admitted to the three clinics of Sechenov University. Study end-points (death or requirement for mechanical ventilation) were evaluated separately in the cohorts of patients with oxygen saturation at rest $\leq 93\%$ and $> 93\%$. Hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated using Cox regression analysis adjusted for inverse propensity score weighting.

Results. Overall, 384 patients with COVID-19 (212 males; median age 60 years) were enrolled in our study and were treated with tofacitinib (n=131) or standard of care alone

(n=253). The percentages of patients who started mechanical ventilation or died during hospitalization in the tofacitinib and control groups were 12.5% (9/72) vs. 14.1% (26/185) among patients who required respiratory support (HR 0.92, 95% CI 0.33-2.56), and 1.7% (1/59) vs. 4.4% (3/68) in those with normal oxygen saturation (HR 0.83; 95 CI 0.07-9.44).

Conclusion. Tofacitinib in addition to standard of care therapy did not reduce the risk of invasive mechanical ventilation or death in patients with COVID-19, although the analysis of these outcomes favored JAK-inhibitor, particularly among

patients with reduced SpO₂ treated with glucocorticoids.

Key words. *COVID-19, JAK-inhibitors, tofacitinib.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S.Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia.

To cite: Moiseev S, Bulanov N, Zykova A, et al. Tofacitinib in patients with COVID-19: a multicenter non-randomized controlled study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):22-30 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-22-30.