

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эффективность и безопасность левалимаба, блокирующего рецепторы интерлейкина-6, в лечении ревматоидного артрита

П.И. Новиков, Е.М. Щеголева, С.В. Моисеев

Клиника им.
Е.М. Тареева, Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова
(Сеченовский
Университет), Москва

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

Для цитирования:
Новиков П.И., Щеголева
Е.М., Моисеев С.В.
Эффективность и без-
опасность левалимаба,
блокирующего рецепто-
ры интерлейкина-6,
в лечении ревматоидного
артрита. Клин фармакол
тер 2021;30(4):36-43
[Novikov P, Shchegoleva
E, Moiseev S. Efficacy and
safety of levilimab, a mon-
oclonal antibody to inter-
leukin-6 receptors, in
patients with rheumatoid
arthritis. Klinicheskaya
farmakologiya i terapiya =
Clin Pharmacol Ther
2021;30(4):36-43
(In Russ.)]. DOI 10.32756/
0869-5490-2021-4-36-43.

Интерлейкин (ИЛ)-6 — это ключевой провоспалительный медиатор, который играет важную роль в патогенезе суставных и внесуставных проявлений ревматоидного артрита (РА). Ингибиторы ИЛ-6 применяют для лечения активного РА в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) у пациентов, не ответивших на монотерапию БПВП или комбинированную терапию БПВП и ингибиторами фактора некроза опухоли альфа или другими генно-инженерными биологическими препаратами. Левалимаб представляет собой моноклональное антитело, которое подавляет развитие воспалительного каскада за счет блокады как растворимых, так и мембранных рецепторов ИЛ-6. Эффективность и благоприятный профиль безопасности левалимаба в комбинации с метотрексатом были установлены в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях (AURORA и SOLAR), в которые включали пациентов с РА умеренной или высокой степени активности несмотря на монотерапию метотрексатом. В обоих исследованиях преимущества левалимаба перед плацебо были подтверждены при анализе как первичных, так и ряда вторичных показателей эффективности, включавших частоту ответа по критериям Американской коллегии ревматологов, достижения низкой активности и ремиссии РА, динамику индексов активности РА и т.д. Нежелательные эффекты левалимаба были типичными для ингибиторов ИЛ-6. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что лечение ингибиторами ИЛ-6, в отличие от некоторых других противоревматических препаратов, прежде

всего ритуксимаба и глюкокортикостероидов в средних и высоких дозах, не ухудшает течение COVID-19 и не влияет на иммуногенность вакцинации против COVID-19. Соответственно, у больных, получающих левалимаб, предполагается отсутствие необходимости откладывать вакцинацию, подбирать сроки введения вакцины или менять схему лечения препаратом.

Ключевые слова. Ревматоидный артрит, ингибиторы интерлейкина-6, левалимаб, COVID-19.

За последние два десятилетия возможности лечения ревматоидного артрита (РА) значительно расширились благодаря разработке и внедрению в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), которые применяют при неэффективности стандартных БПВП. Доля пациентов с РА, получающих ГИБП, отличается в разных странах, однако она неуклонно увеличивается во всем мире. Первоначально препаратами выбора среди ГИБП считали ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, что отражало большой опыт изучения эффективности и безопасности длительной терапии этими лекарственными средствами не только в клинических исследованиях, но и в обычной клинической практике. Однако в последних рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) данное ограничение отсутствует, что позволяет врачу выбирать любой ГИБП или таргетный БПВП при необходимости в модификации базисной противовоспалитель-

тельной терапии [1]. Хотя препаратами первой линии в лечении РА остаются метотрексат, лефлуномид и/или сульфасалазин, тем не менее, более раннее назначение ГИБП обосновано при отсутствии ответа на лечение по крайней мере двумя стандартными БПВП и наличии неблагоприятных прогностических факторов, таких как сохранение умеренной или высокой активности РА, высокие титры ревматоидного фактора и/или антител к цитруллинированным пептидам, наличие ранних эрозий [1]. Необходимость в назначении ГИБП может диктоваться и плохой переносимостью стандартных БПВП или наличием противопоказаний к их применению. В частности, отмечается тенденция к увеличению доли пациентов, которые по тем или иным причинам получают монотерапию ГИБП, хотя такой подход к лечению РА не рекомендуется в современных руководствах [1].

Одним из ключевых медиаторов воспаления является интерлейкин (ИЛ)-6, который играет важную роль в патогенезе не только поражения суставов, но и внесуставных проявлений РА [2,3]. В настоящее время для лечения РА зарегистрированы несколько ингибиторов ИЛ-6, в том числе тоцилизумаб, сарилумаб и олокизумаб. Первые два представляют собой моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6, в то время как последний взаимодействует непосредственно с самим цитокином. Левилимаб (Илсира) – это новый оригинальный ингибитор рецепторов ИЛ-6, разработанный российской компанией ЗАО “БИОКАД”. Препарат является моноклональным антителом, которое подавляет развитие воспалительного каскада за счет блокады как растворимых, так и мембранных рецепторов ИЛ-6 и препятствует активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, избыточной продукции других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков [4]. В Российской Федерации левилимаб одобрен не только для лечения РА, но и патогенетической терапии COVID-19 [5].

Роль ИЛ-6 в патогенезе ревматоидного артрита

РА – это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся опуханием, болезненностью и деструкцией синовиальных суставов. У 20-40% пациентов с РА наблюдаются различные внесуставные проявления, в том числе ревматоидные узелки, васкулит, невропатия, плеврит, синдром Шегрена, поражение органа зрения, почек и легких [6]. Кроме того, РА ассоциируется с ускоренным развитием атеросклероза, тромбоэмболическими осложнениями, анемией, депрессией и другими психоневрологическими расстройствами, которые в зарубежной литературе обычно относят к системным проявлениям РА, хотя они не являются специфичными для этого заболевания и связаны с хроническим персистирующим воспалением [7]. К этой группе внесуставных проявлений можно отнести и АА-амилоидоз, развитие которого также связано со стойким воспалением, так как АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника SAA (serum amyloid

А) – острофазового белка, продуцируемого в значительных количествах при воспалительных процессах. У больных РА развитие АА-амилоидоза ассоциировалось с большей длительностью заболевания (>15 лет) и недостаточным контролем воспаления, характеризовавшимся стойким повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) >15 мг/л [8]. От системных проявлений РА необходимо отличать побочные эффекты медикаментозной терапии, например, интерстициальное поражение легких, вызванное метотрексатом, или нефропатию, которая развивается при применении нефротоксических препаратов, таких как Д-пеницилламин, циклоспорин или препараты золота. Следует отметить, что исключение последних из современных схем базисной терапии РА привело к значительному снижению доли лекарственной нефропатии в структуре поражения почек при РА, хотя многолетний прием нестероидных противовоспалительных препаратов может быть причиной развития интерстициального нефрита.

ИЛ-6 – это плеотропный провоспалительный цитокин, который взаимодействует со специфическими рецепторами, экспрессирующимися на мембранах различных клеток, и циркулирующими растворимыми рецепторами и вызывает воспалительный каскад за счет активации различных сигнальных систем, в частности янус-киназ [9]. ИЛ-6 не только способствует развитию воспаления и деструкции суставов, но и играет важную роль в патогенезе различных внесуставных проявлений РА [10]. Например, повышенные уровни ИЛ-6 ассоциируются с развитием депрессии и утомляемости, часто наблюдающихся у пациентов с РА. ИЛ-6 вызывает увеличение продукции в печени острофазовых белков, которые ускоряют атерогенез и повышают риск развития сердечно-сосудистых исходов [11]. В крупном исследовании выявлена четкая связь между содержанием С-реактивного белка и риском сердечно-сосудистых осложнений, которая подтверждает центральную роль воспаления в развитии и прогрессирования атеротромбоза [12]. Кроме того, как указано выше, один из белков острой фазы – SAA – является сывороточным предшественником АА-амилоида, поэтому длительное сохранение высокой воспалительной активности РА сопровождается увеличением риска развития АА-амилоидоза. ИЛ-6 может также вносить вклад в патогенез анемии при РА за счет нарушения образования гепцидина, который ингибирует всасывание железа в тонкой кишке и его высвобождение из макрофагов. ИЛ-6 усиливает транскрипцию гена, кодирующего гепцидин, в клетках печени [13]. Повышение экспрессии ИЛ-6 сопровождается образованием RANKL и активацией остеокластов, что приводит к усилению разрушения костной ткани и развитию остеопороза. Снижение минеральной плотности костной ткани при РА и других аутоиммунных заболеваниях преимущественно связано с длительной терапией глюкокортикостероидами, хотя у пациентов с РА риск переломов увеличивается независимо от применения препаратов этой группы [14].

Стойкое повышение содержания ИЛ-6 вызывает нарушение гомеостаза глюкозы и инсулинорезистентность в печени и жировой ткани [15]. Эти изменения могут привести к развитию сахарного диабета 2 типа, частота которого у больных РА значительно выше, чем в общей популяции [16].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что применение ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с РА может не только подавить активность воспаления и предупредить прогрессирование структурных изменений суставов, но и оказать благоприятное влияние на внесуставные проявления заболевания.

Клинические исследования левилимаба у пациентов с РА

Эффективность и безопасность левилимаба у пациентов с РА изучались в клиническом исследовании 2 фазы AURORA и исследовании 3 фазы SOLAR.

AURORA. Целью рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования AURORA было изучение эффективности и безопасности двух режимов дозирования левилимаба (162 мг подкожно один раз в одну или две недели) по сравнению с плацебо [17]. В исследование включали пациентов с активным РА, получавших метотрексат в стабильной дозе. При этом протокол исследования допускал применение других стандартных БПВП, глюкокортикостероидов, ГИБП (за исключением ингибиторов ИЛ-6/рецепторов ИЛ-6, а также ингибиторов янускиназы) в анамнезе. Первичным показателем эффективности была доля пациентов, ответивших на лечение через 12 недель по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР20). Кроме того, анализировали различные вторичные показатели эффективности, в том числе частоту ответа по критериям АКР50 и АКР70, частоту достижения низкой активности или ремиссии РА, изменения индексов активности и индекса HAQ-DI, динамику рентгенологических признаков прогрессирования деструкции суставов, а также безопасность, фармакокинетику, фармакодинамику и иммуногенность левилимаба. После оценки первичного показателя эффективности через 12 недель пациенты групп левилимаба продолжали прием препарата в ранее назначенных дозах, в то время как пациентов группы плацебо переводили на введение левилимаба в дозе 162 мг каждые 2 недели. Длительность исследования составляла 52 недели.

В многоцентровое исследование, проводившееся в Российской Федерации и Республике Беларусь, были включены 144 пациента, 105 из которых (82,9% женщин, медиана возраста около 50 лет) были рандомизированы на три равные группы и начали лечение левилимабом в двух дозах или плацебо. Группы сравнения были сопоставимы по клиническим и демографическим показателям. У большинства пациентов (82,9-97,4%) были выявлены антитела к цитруллинированным пептидам. Несмотря на лечение метотрексатом (медиана дозы 15 мг/нед) медиана DAS28-СРБ во всех

трех группах превышала 6,0. Каждый пятый пациент в прошлом получал ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, преимущественно инфликсимаб.

По частоте ответа по критериям АКР20 через 12 недель, который был первичной конечной точкой исследования, левилимаб в дозах 162 мг каждую неделю или каждые две недели (77,1% и 57,1%, соответственно) достоверно превосходил плацебо (17,1%) (рис. 1). Сходные результаты были получены при анализе частоты более выраженного ответа на лечение. Так, через 12 недель ответа по критериям АКР50 достигли 51,4% и 31,4% больных, получавших левилимаб каждую неделю или один раз в две недели, соответственно, а ответа по критериям АКР50 – 28,6% и 20,0% пациентов, в то время как в группе плацебо доля таких пациентов составляла всего 5,7% и 2,9%, соответственно. Частота достижения низкой активности РА при лечении левилимабом также достоверно превышала таковую при приеме плацебо (рис. 1). Эффективность левилимаба в обеих дозах подтверждалась более значительным снижением счета DAS28-СРБ и других индексов активности РА, в частности CDAI, который не предполагает оценку уровня СРБ, значительно снижающегося при введении ингибиторов рецепторов ИЛ-6.

При продолжении терапии левилимабом было отмечено постепенное нарастание ответа на лечение. Через 52 недели частота ответа по критериям АКР20 в группах левилимаба в дозах 162 мг каждую неделю или каждые две недели увеличилась до 91,4% и 80,0%, соответственно, АКР50 – до 74,3% и 65,7%, АКР70 – до 65,7% и 48,6%. Существенно возросла и частота достижения низкой активности РА (82,9% и 68,6% в двух группах, соответственно). Если через 12 недель доля больных, достигших ремиссии РА, была небольшой, то к концу исследования ремиссия определялась более чем у четверти пациентов, получавших левилимаб (28,6%). Как указано выше, после оценки первичного показателя эффективности через 12 недель всех больных группы плацебо переводили на подкожные инъекции левилимаба каждые 2 недели. Это привело к быстрому улучшению показателей эффективности терапии, которые к концу 52-недельного исследования соответствовали таковым в двух других группах (рис. 1). Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что введение ингибитора ИЛ-6 каждую неделю по эффективности имело преимущества перед его применением каждые две недели. Однако исследование не обладало статистической мощностью, достаточной для сравнения двух режимов введения левилимаба между собой, а выявленные различия между ними в большинстве случаев не достигли статистической значимости.

Сывороточная концентрация левилимаба перед следующим введением (C_{trough}) препарата при еженедельном применении была выше, чем при применении препарата каждые 2 недели. В качестве маркеров фармакодинамики левилимаба анализировали сывороточные концентрации СРБ, ИЛ-6 и его рецепторов. Левелимаб в обеих группах пациентов вызывал значи-

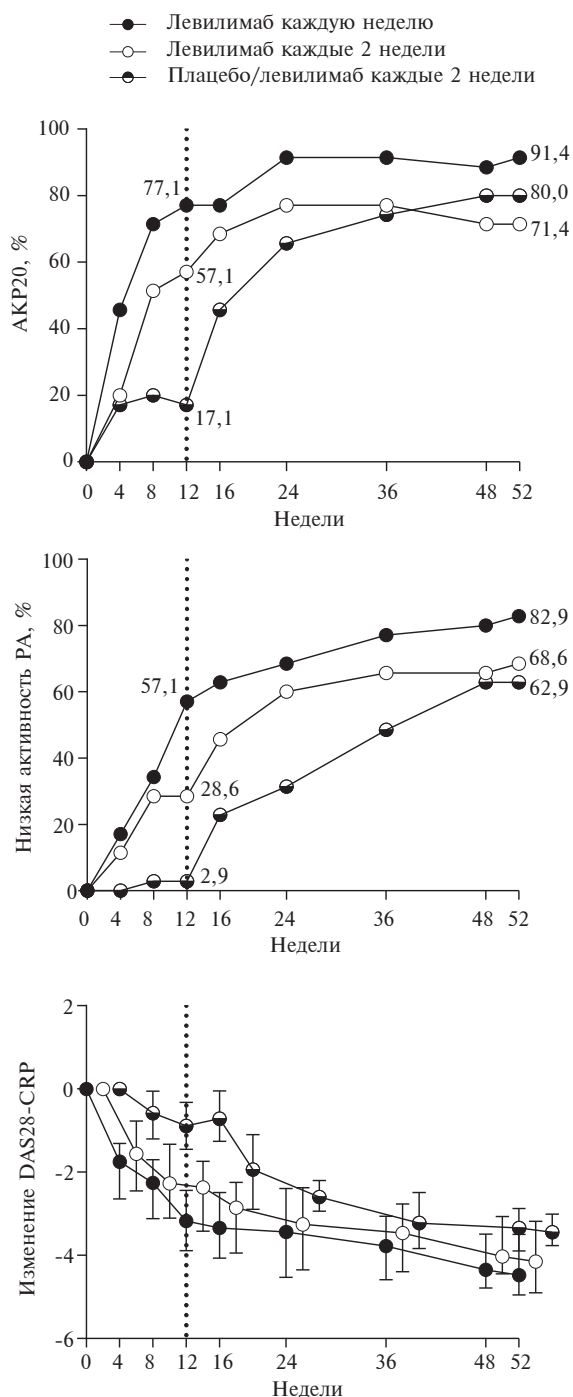


Рис. 1. Частота достижения ответа по критериям АКР20 и низкой активности РА и динамика индекса DAS28-СРБ при лечении левилимабом и плацебо в исследовании AURORA

тельное снижение уровня СРБ, причем минимальные его значения достигались быстрее при введении препарата каждую неделю. Повышение концентраций рецепторов ИЛ-6 и ИЛ-6 было отмечено только при применении левилимаба, а различия максимальной концентрации рецепторов ИЛ-6 между двумя группами

достигли статистической значимости ($p=0,01$). Антител к левилимабу во время исследования выявлено не было.

Переносимость левилимаба была хорошей, а профиль нежелательных реакций соответствовал таковому других ингибиторов ИЛ-6. Чаще всего регистрировали отклонения лабораторных показателей, включая нейтропению, повышение активности печеночных аминотрансфераз (в 1,5–2 раза по сравнению с исходной) и содержания липидов. Следует отметить, что случаев лекарственного повреждения печени, характеризовавшегося одновременным повышением активности АЛТ или АСТ по крайней мере в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и содержания общего билирубина по крайней мере в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, зарегистрировано не было. Повышение концентрации общего холестерина по сравнению с исходным уровнем наблюдалось примерно у 15–20% пациентов. Только у 6 из 105 пациентов, включенных в исследование, лечение было прекращено досрочно из-за нежелательных явлений. Через 12 недель после начала терапии в обеих группах левилимаба было отмечено увеличение средней концентрации гемоглобина на 8,7–10,1 г/л, в то время как при введении плацебо концентрация его снизилась на 2,2 г/л. Приведенные данные подтверждают, что применение левилимаба может уменьшить анемию хронических заболеваний, которая часто встречается при длительном течении РА.

SOLAR. В международное многоцентровое, сравнительное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование 3 фазы SOLAR, проводившееся в 19 российских центрах и 2 центрах в Республике Беларусь, включали пациентов с активным РА несмотря на монотерапию метотрексатом в стабильной дозе 15–25 мг/нед в течение по крайней мере 4 недель. Применение глюкокортикостероидов в дозе более 10 мг/сут в пересчете на преднизолон и ГИБП не допускалось в течение предыдущих 8 недель. Терапия ингибиторами ИЛ-6, рецепторов ИЛ-6 или янус-киназ в анамнезе была критерием невключения. После 4–6-недельного периода скрининга пациенты получали левилимаб в дозе 162 мг/нед или плацебо в сочетании с метотрексатом в течение 24 недель. После завершения двойного слепого периода пациентов группы плацебо переводили на еженедельные инъекции активного препарата. При этом всех пациентов продолжали наблюдать еще в течение 32 недель. Если через 12 недель не удавалось добиться уменьшения счета болезненных/припухших суставов по крайней мере на 20%, то допускалось применение глюкокортикостероидов, БПВП или нестероидных противовоспалительных препаратов, однако в этом случае пациентов считали не ответившими на исследуемую терапию.

Эффективность терапии оценивали на основании двух первичных показателей, в том числе (1) доли пациентов, достигших ответа по критериям АКР20 через 12 недель, и (2) доли пациентов с низкой активностью РА (DAS28-СРБ $<3,2$) через 24 недели. Кроме того, оценивали различные вторичные показатели эффективности,

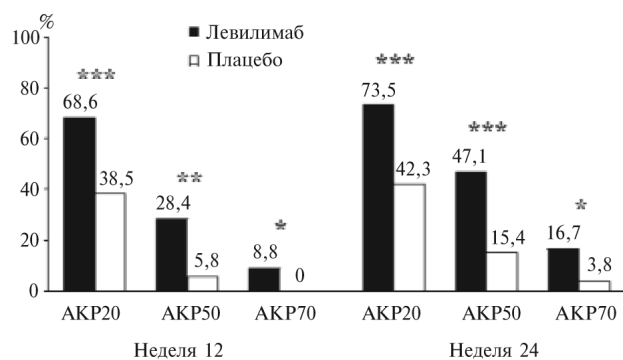


Рис. 2. Частота ответа по критериям АКР через 12 и 24 недели после начала лечения левилимабом или плацебо в исследовании SOLAR. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

такие как долю пациентов с удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR, частоту достижения низкой активности и ремиссии РА, изменения индексов активности РА (DAS28, CDAI, SDAI) и лабораторных показателей воспаления и динамику рентгенологических признаков деструкции суставов по методу Шарпа в модификации van der Heijde (mTSS).

К настоящему времени опубликованы результаты двойной слепой части исследования SOLAR [18]. На этапе скрининга были обследованы 246 пациентов с активным РА, 154 из которых были рандомизированы (2:1) на группы левилимаба ($n=102$) или плацебо ($n=52$). Две группы были сопоставимы по демографическим и исходным клиническим показателям. Большинство больных составили женщины, а средний возраст — около 50 лет. У всех пациентов определялась умеренная или высокая активность РА несмотря на лечение метотрексатом (средняя доза около 16 мг/нед). 148 больных завершили основной период исследования. Из-за нежелательных явлений выбыли только 2 (2,0%) пациентов из группы левилимаба и 1 (1,9%) больной из группы плацебо. В связи с неэффективностью терапии через 12 недель назначение дополнительных препаратов потребовалось 9 (8,8%) больным группы левилимаба и 9 (17,3%) пациентам группы плацебо.

По обоим первичным показателям эффективности левилимаб достоверно превосходил плацебо. Через 12 недель частота ответа по критериям АКР20 составила 68,6% и 38,5% в группах левилимаба и плацебо, соответственно ($p=0,0003$; рис. 2), а через 24 недели частота достижения низкой активности РА — 60,8% и 3,8% ($p < 0,0001$). При анализе частоты более выраженного ответа по критериям АКР (AKP50 и AKP70) левилимаб также имел статистически значимое преимущество перед плацебо как через 12, так и 24 недели после начала лечения (рис. 2). Подтверждением эффективности ингибитора ИЛ-6 послужила и более выраженная положительная динамика индексов активности РА, в частности DAS28-СРБ и CDAI, а также СОЭ и концентрации СРБ (рис. 3). Частота достижения низкой активности и ремиссии РА в обеих группах отлича-

лась в зависимости от выбранных критериев, тем не менее, при применении левилимаба она во всех случаях была достоверно выше, чем в группе плацебо (табл. 1). Кроме того, лечение левилимабом по сравнению с плацебо привело к уменьшению выраженности функциональной недостаточности (опросник HAQ-DI) и улучшению качества жизни (опросник EQ-5D-3L).

В целом частота нежелательных явлений достоверно не отличалась между группами левилимаба и плацебо. Как и в исследовании AURORA, в обеих группах чаще всего встречались отклонения лабораторных показателей. При лечении левилимабом была отмечена более высокая частота реакций в месте инъекции (7,8% и 1,9%, соответственно, в двух группах), хотя только 2

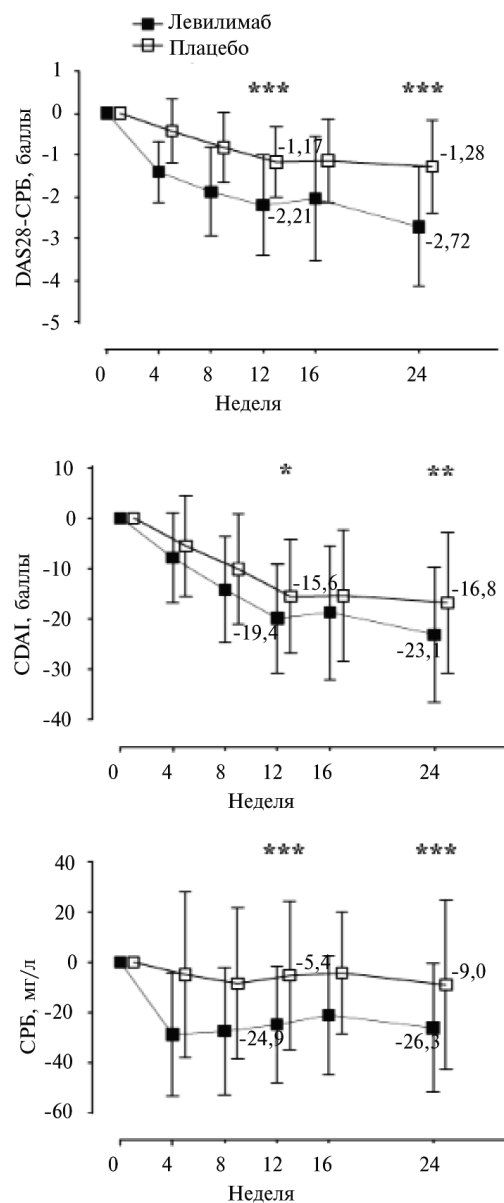


Рис. 3. Динамика показателей активности РА при лечении левилимабом и плацебо в исследовании SOLAR. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

ТАБЛИЦА 1. Частота достижения низкой активности или ремиссии РА через 24 недели в группах левелимаба и плацебо, %

Критерии оценки	Левелимаб	Плацебо	p
<i>Низкая активность РА</i>			
DAS28-СРБ<3,2	52,0	5,8	<0,0001
DAS28-СОЭ<3,2	60,8	3,8	<0,0001
СDAI≤10	35,3	5,8	0,0001
SDAI≤11	44,1	7,7	<0,0001
<i>Ремиссия РА</i>			
DAS28-СРБ<2,6	22,5	1,9	0,0008
DAS28-СОЭ<2,6	42,2	0	<0,0001
СDAI≤2,8	6,9	0	0,0960
SDAI≤3,3	9,8	0	0,0167
ACR/EULAR (2011)	6,9	0	0,0960

пациента, получавших активный препарат, были вынуждены прекратить лечение из-за гиперемии в месте его введения. В то же время частота инфекций в основной группе была даже ниже, чем в контрольной (6,9% и 11,5%, соответственно). Более выраженные нежелательные явления (3-4-й степени) чаще встречались при лечении левелимабом, однако они были в основном представлены отклонениями лабораторных показателей, такими как повышение активности аминотрансфераз, содержания холестерина/триглицеридов и общего билирубина. Случаев тяжелой лейкопении/нейтропении не регистрировали.

В целом результаты исследований 2 и 3 фаз подтвердили эффективность и благоприятный профиль безопасности левелимаба в лечении РА у пациентов, не ответивших на монотерапию метотрексатом. Ингибиторы ИЛ-6 не сравнивали друг с другом в рандомизированных клинических исследованиях, а сопоставление результатов разных исследований некорректно из-за различий выборок пациентов. Тем не менее, в регистрационных исследованиях разница частоты ответа на лечение другими ингибиторами рецепторов ИЛ-6 и плацебо соответствовала таковой в исследованиях левелимаба. Например, в исследовании SARIL-RA-MOBILITY частота ответа по критериям АКР20 при применении сарилумаба в зарегистрированной дозе 200 мг каждые 2 недели в сочетании с метотрексатом через 12 недель у пациентов с РА, не ответивших на монотерапию последним, составила 65%, а в группе плацебо — 46% [19]. Как указано выше, в исследовании SOLAR в те же сроки ответ по критериям АКР20 был достигнут у 68,6% и 38,5% больных группы левелимаба и плацебо, соответственно. Похожие результаты были получены и в исследовании BREVACTA, в котором сравнивали тоцилизумаб в дозе 162 мг подкожно каждые 2 недели и плацебо у пациентов с РА, не ответивших на БПВП [20]. Частота ответа по критериям АКР20 через 24 недели в двух группах составила 60,9% и 31,5%, соответственно ($p<0,0001$).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что левелимаб по эффективности в лечении РА не уступает другим моноклональным антителам, блокирующим рецепторы ИЛ-6, хотя подтвердить эту гипотезу можно

только в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Лечение ингибиторами ИЛ-6 во время пандемии COVID-19

Ингибиторы ИЛ-6 в настоящее время широко применяются для лечения больных со средне-тяжелым и тяжелым течением COVID-19 [5]. В Российской Федерации левелимаб одобрен для патогенетической терапии этого заболевания на основании результатов рандомизированного (1:1), двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования CORONA, в которое были включены 206 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, у которых имелся по крайней мере один показатель тяжести заболевания, такой как тахипноэ, снижение $SpO_2 \leq 93\%$, увеличение распространенности поражения легких более чем на 50% в течение 24-48 ч и др. [21]. Пациентам основной группы в дополнение к стандартной терапии вводили подкожно левелимаб в дозе 324 мг (две инъекции по 162 мг одновременно), в то время как больные контрольной группы получали плацебо и стандартное лечение. В обеих группах допускалось дополнительное введение левелимаба в дозе 324 мг открытым методом в случае ухудшения состояния пациентов. На 14-й день доля пациентов, состояние которых стабильно улучшилось без дополнительных инъекций левелимаба открытым методом (первичный показатель эффективности), в группе левелимаба достоверно превосходила таковую в группе плацебо (63,1% и 42,7%, соответственно; $p=0,0017$), а выявленные различия между двумя группами сохранялись на 21-й и 28-й дни наблюдения. Эффективность левелимаба у пациентов с COVID-19 подтверждалась также снижением потребности в дополнительном введении исследуемого препарата открытым методом (12,6% и 40,8% в основной и контрольной группах, соответственно), увеличением доли пациентов, не нуждавшихся в оксигенотерапии на 5-й день после включения в исследование (41,8% и 26,2%), и доли выписанных пациентов на 30-й день (84,5% и 55,3%) и снижением частоты перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (2,9% и 9,7%). Кроме того, лечение ингибитором рецепторов ИЛ-6 вызывало более быстрое улучшение лабораторных признаков воспаления. Летальность достоверно не отличалась между группами левелимаба и плацебо, однако она была низкой в обеих группах.

С одной стороны, сегодня не вызывает сомнения, что глюкокортикостероиды и ингибиторы ИЛ-6 улучшают исходы у части пациентов с COVID-19. С другой стороны, терапия любыми иммуносупрессивными препаратами у больных с аутоиммунными заболеваниями, включая РА, может, наоборот, способствовать развитию и более тяжелому течению новой коронавирусной инфекции за счет подавления противовирусного иммунного ответа. Анализ течения COVID-19 у 600 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, включенных в регистр COVID-19 Global

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТАБЛИЦА 2. Частота неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов с РА, получавших различные ГИБП или таргетные синтетические БПВП до развития вирусной инфекции, n (%)

Исходы	Все (n=2869)	Абатацепт (n=237)	Ритуксимаб (n=364)	Ингибиторы ИЛ-6 (n=317)	Ингибиторы JAK (n=563)	Ингибиторы ФНО (n=1388)
Госпитализация не потребовалась	2256 (78,6)	181 (76,4)	210 (57,7)	271 (85,5)	409 (72,6)	1185 (85,4)
Госпитализация, без оксигенотерапии	137 (4,8)	12 (5,1)	20 (5,5)	13 (4,1)	28 (5,0)	64 (4,6)
Госпитализация, необходимость в респираторной поддержке	319 (11,1)	26 (11,0)	80 (22,0)	24 (7,6)	86 (15,3)	1043 (7,4)
Смерть	157 (5,5)	18 (7,6)	54 (14,8)	9 (2,8)	40 (7,1)	36 (2,6)

Rheumatology Alliance, показал, что исходное применение глюкокортикостероидов в дозе ≥ 10 мг/сут повышает вероятность госпитализации в случае развития вирусной инфекции, в то время как у пациентов, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли альфа она снижалась [22]. J. Sparks и соавт. изучили влияние терапии различными ГИБП и таргетными БПВП на течение COVID-19 у 2869 пациентов с РА (средний возраст 56,7 лет, 80,8% женщин), которые были включены в тот же регистр с марта 2020 г. по апрель 2021 г. [23]. 237 из них до заражения новым коронавирусом получали абатацепт, 364 – ритуксимаб, 317 – ингибиторы рецепторов ИЛ-6, 563 – ингибиторы янус-киназы и 1388 – ингибиторы ФНО-альфа. Тяжесть течения COVID-19 оценивали по следующей шкале: (1) госпитализация не потребовалась; (2) госпитализация, но оксигенотерапия не проводилась; (3) госпитализация и необходимость в оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких; (4) смерть. Легкое течение COVID-19, не потребовавшее госпитализации, в целом было отмечено у 78,6% из 2869 больных РА (табл. 2). Доля таких пациентов была выше среди больных, получавших ингибиторы ИЛ-6 (85,5%) и ингибиторы ФНО-альфа (85,4%), и ниже при лечении ритуксимабом (57,7%). Подтверждением неблагоприятного влияния ритуксимаба на течение COVID-19 были также самые высокие частота респираторной поддержки в случае госпитализации и летальность. Те же показатели оказались самыми низкими в группах пациентов, получавших ингибиторы ИЛ-6 или ФНО-альфа. По влиянию на показатели тяжести течения COVID-19 абатацепт и ингибиторы янус-киназы занимали промежуточное положение между ритуксимабом и ингибиторами ИЛ-6 или ФНО-альфа. По данным многофакторного анализа, вероятность тяжелого течения COVID-19 при лечении ритуксимабом и ингибиторами янус-киназы была в 4,15 (95% доверительный интервал 3,40-4,80) и 2,06 (1,60-2,65) раза выше, соответственно, чем при лечении ингибиторами ФНО-альфа. Таким образом, в проведенном исследовании исходная терапия ритуксимабом или ингибиторами янус-киназы, в отличие от ингибиторов ИЛ-6 или абатацепта, способствовала более тяжелому течению COVID-19 по сравнению с ингибиторами ФНО-альфа. Полученные данные свидетельствуют о том, что во время пандемии COVID-19 нет необходимости как-то ограничивать применение ингибиторов ИЛ-6 для лечения РА.

Еще одной важной проблемой является возможное

влияние иммуносупрессивной терапии на эффективность вакцинации против COVID-19, которую считают необходимой пациентам с ревматическими заболеваниями [24]. V. Furer и соавт. в многоцентровом исследовании оценили иммуногенность и безопасность двухдозовой мРНК-вакцины BNT162b2 у 686 пациентов с РА и другими аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями [25]. 95,2% больных, включенных в это исследование, получали различные иммуносупрессивные препараты. Иммуногенность вакцины оценивали на основании титров нейтрализующих IgG антител к S-антигену SARS-CoV-2 через 2-6 недель после введения второй дозы. Иммунный ответ на вакцину был достигнут у всех больных, получавших ингибиторы ИЛ-6 как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом, в то время как частота серопозитивности при применении глюкокортикостероидов составила 66%, а при лечении ритуксимабом – всего 41%. По данным многофакторного анализа, факторы риска пониженной иммуногенности вакцины включали в себя пожилой возраст и применение глюкокортикостероидов, ритуксимаба, микофенолата мофетила и абатацепта. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов по вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями указано, что у больных, получающих ингибиторы рецепторов ИЛ-6, не следует откладывать вакцинацию, подбирать сроки введения вакцины или менять схему лечения препаратами этой группы [26].

Заключение

Левелимаб – это оригинальный отечественный ингибитор ИЛ-6, который представляет собой моноклональное антитело, блокирующее рецепторы цитокина. Эффективность и благоприятный профиль безопасности левелимаба в сочетании с метотрексатом были установлены в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролирующих исследованиях у пациентов с активным РА, не ответивших на монотерапию метотрексатом. В этих исследованиях левелимаб статистически значимо превосходил плацебо по первичным и различным вторичным показателям эффективности.

Конфликт интересов: нет.

- Smolen JS, Landew ORBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685–99.
- Srirangan S, Choy CH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2010;2(5):247–56.

3. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:15–24.
4. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2017;55(2):201–10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice* 2017;55(2):201–10 (In Russ.)].
5. Новиков П.И., Бровко М.Ю., Шоломова В.И. и др. Левилимаб в лечении COVID-19. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):67–75 [Novikov P, Brovko M, Sholomova V, et al. Levilimab, a monoclonal antibody to IL-6 receptors, in COVID-19. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):67–75 (In Russ.)].
6. Моисеев С.В., Новиков П.И., Чеботарева Н.В. и др. Внеуставные (системные) проявления ревматоидного артрита. *Клин фармакол тер* 2020;29(1):53–60 [Moiseev SV, Novikov PI, Chebotareva NV, et al. Extraarticular (systemic) manifestations of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(1):53–60 (In Russ.)].
7. Moreland LW, Curtis JR. Systemic nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis: focus on inflammatory mechanisms. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:132–43.
8. Саркисова И.А., Рамеев В.В., Козловская Л.В. Факторы риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом. *Нефрология и диализ* 2007;9(3):346 [Sarkisova IA, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Risk factors for development and progression of AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Nefrologiya i dializ* 2007;9(3):346 (In Russ.)].
9. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003;374:1–20.
10. Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: A comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther* 2020;7:473–516.
11. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Современная ревматология* 2013;3:25–32 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology* 2013;3:25–32 (In Russ.)].
12. Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:209–15.
13. Lee P, Peng H, Gelbart T, et al. The IL-6- and lipopolysaccharide-induced transcription of hepcidin in HFE-, transferrin receptor 2-, and beta 2-microglobulin-deficient hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:9263–5.
14. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3104–12.
15. Bastard J-P, Maachi M, van Nhieu JT, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2084–9.
16. Albrecht K, Luque Ramos A, Hoffmann F, et al. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:329–36.
17. Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Гайдукова И.З. и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология* 2021;59(2):141–51 [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice* 2021;59(2):141–51 (In Russ.)].
18. Мазуров В.И., Королев М.А., Пристром А.М. и др. Эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). *Современная ревматология* 2021;15(4):13–23 [Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom AM, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):13–23 (In Russ.)].
19. Huijzinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(9):1626–34.
20. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(11):1653–61.
21. Lomakin NV, Bakirov BA, Protosenko DN, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res* 2021; Sep 29:1–14. Epub ahead of print.
22. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79:859–66.
23. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, et al; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80(9):1137–46.
24. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации “Ассоциация ревматологов России”. *Научно-практическая ревматология* 2021;59(3):239–54 [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Rheumatology Science and Practice* 2021;59(3):239–54 (In Russ.)].
25. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2021;80(10):1330–8.
26. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jun 15. doi: 10.1002/art.41877.

Efficacy and safety of levilimab, a monoclonal antibody to interleukin-6 receptors, in patients with rheumatoid arthritis

P. Novikov, E. Shchegoleva, S. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Interleukin (IL)-6 is a proinflammatory cytokine contributing significantly to the pathogenesis of joint disease and systemic manifestations of rheumatoid arthritis (RA). Levilimab is a new original monoclonal antibody that blocks both soluble and membrane-bound IL-6 receptors. Efficacy and favorable safety profile of levilimab in combination with methotrexate were shown in two randomized double-blind placebo-controlled trials (AURORA and SOLAR) that included patients with active RA despite treatment with methotrexate alone. Both primary and multiple secondary efficacy endpoints including ACR response, low disease activity or remission rates, changes in RA activity scores, etc, confirmed a higher efficacy of levilimab compared to placebo. Profile of adverse events was typical for IL-inhibitors. Several observational studies suggested that unlike rituximab or medium or high dose glucocorticoids IL-6 receptors inhibitors do not worsen outcomes of COVID-19 and do not impair immunogenicity of vaccines against COVID-19. Therefore, patients treated with levilimab should not delay vaccination or modify the dosing regimen prior to vaccination.

Key words. *Rheumatoid arthritis, IL-6 inhibitors, levilimab, COVID-19.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S.Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Novikov P, Shchegoleva E, Moiseev S. Efficacy and safety of levilimab, a monoclonal antibody to interleukin-6 receptors, in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(4):36–43 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-4-36-43.