

# Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов

П.И. Новиков<sup>1</sup>, М.Ю. Бровко<sup>1</sup>, Л.А. Акулкина<sup>1</sup>, В.Б. Надточеева<sup>2</sup>,  
П.П. Потапов<sup>1,2</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,  
<sup>2</sup>Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова

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

**Для цитирования:**  
Новиков П.И., Бровко М.Ю., Акулкина Л.А. и др. Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов. Клин фармакол тер 2022;32(2):51-56 [Novikov P, Brovko M, Akulkina L, et al. Efficacy and safety of olokizumab, interleukin-6 inhibitor, in hospitalized patients with COVID-19. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022; 31(2):51-56 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-51-56.

Олокизумаб — оригинальный отечественный ингибитор интерлейкина (ИЛ)-6, который, в отличие от других препаратов этой группы, взаимодействует не с рецептором, а непосредственно с самим цитокином. Разрабатывался для лечения ревматоидного артрита, но в Российской Федерации одобрен также для лечения синдрома гипервоспаления, развивающегося у пациентов с COVID-19. В клиническом разборе на примере двух наблюдений обсуждаются показания к назначению олокизумаба у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией.

**Ключевые слова.** COVID-19, синдром гипервоспалительного ответа, цитокиновый шторм, ингибиторы ИЛ-6, олокизумаб.

**С.В. Моисеев.** В первой половине 2022 года во многих странах мира, включая Россию, были отмечены снижение заболеваемости COVID-19 и, что самое главное, частоты госпитализаций и смертности больных с новой коронавирусной инфекцией. Улучшение исходов SARS-CoV-2 инфекции объясняют, с одной стороны, увеличением охвата вакцинацией, а, с другой стороны, появлением и быстрым распространением штамма В.1.1.52 вируса (омикрон). По сравнению с дельта вариантом (В.1.617.2) этот штамм ассоциируется с увеличением риска повторных инфекций и снижением защитного эффекта вакцин, но более легким течением вызванной им инфекции. В Дании в наблюдательное когортное исследование были включены 188980 пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, зарегистрированных в ноябре-декабре 2021 г. [1]. У 38669 (20,5%) из них был выявлен штамм омикрон, а у остальных — дельта вариант. Наличие инфекции, вызванной новым штаммом вируса, сопровождалось снижением риска госпитализации на 36% (отношение рисков 0,64; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,56-0,76) по сравнению с таковым при инфекции, обусловленной дельта вариантом.

Частота госпитализаций пациентов, инфицированных штаммами омикрон и дельта, составила 0,6% и 1,5%, соответственно, и была существенно ниже доли госпитализированных пациентов с COVID-19 в Российской Федерации. Необходимо учитывать, что в Дании за указанный период на SARS-CoV-2 было протестировано около 25% населения, поэтому у значительной части включенных в исследование пациентов наблюдалось бессимптомное течение инфекции. Более легкое течение инфекции, вызванной штаммом омикрон, отмечено и в других странах, в частности в Южной Африке, где был впервые выявлен этот вариант вируса [2]. С эпидемиологической точки зрения меньшая патогенность штамма омикрон может нивелироваться его более быстрым распространением, хотя даже на фоне резкого увеличения числа случаев инфекции в странах Европы, например, во Франции, Великобритании или Италии, в начале 2022 г. удалось избежать перегрузки системы здравоохранения. Тем не менее, постепенное улучшение эпидемической ситуации не означает завершение пандемии COVID-19 и не исключает возможность новых волн заболеваемости, в том числе связанных с появлением новых мутантных вариантов вируса, что определяет необходимость продолжения изучения и разработки эффективных стратегий борьбы с SARS-CoV-2 инфекцией.

Для профилактики и лечения COVID-19 сегодня применяют вакцины, противовирусные препараты и патогенетические средства, подавляющие гипервоспалительный иммунный ответ, который часто называют “цитокиновым штормом”. К противовирусным препаратам относятся различные человеческие моноклональные антитела, взаимодействующие со спайковым белком SARS-CoV-2, в том числе бектеловимаб и тиксагевимаб/цилгавимаб, сохраняющие активность в отношении штамма омикрон

(последний препарат в двукратной дозе). Кроме того, применяются различные низкомолекулярные синтетические средства, блокирующие репликацию вируса, такие как фавипиравир, молнупиравир и нирматрелвир/ритонавир. Наиболее убедительно доказана эффективность последнего препарата. В двойном слепом, рандомизированном исследовании EPIC-HR у 2246 невакцинированных амбулаторных пациентов с COVID-19, у которых имелись факторы риска прогрессирования инфекции, применение нирматрелвира/ритонавира, начатое в первые 3 дня после появления симптомов заболевания, привело к снижению риска госпитализации или смерти в течение 28 дней на 89% по сравнению с плацебо [3].

Любые противовирусные препараты эффективны только в случае раннего назначения (в первые несколько дней после появления симптомов COVID-19), когда продолжается активная репликация вируса. В связи с этим они мало пригодны для лечения госпитализированных больных с COVID-19, тяжесть состояния которых определяется развитием синдрома гипервоспалительного иммунного ответа, вызванного вирусом. В таких случаях обосновано назначение препаратов, обладающих иммуносупрессивной и противовоспалительной активностью, таких как глюкокортикостероиды и ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-6. Каковы результаты рандомизированных контролируемых исследований ингибиторов ИЛ-6 в лечении COVID-19?

**Л.Ю. Акулкина.** Ингибиторы ИЛ-6 применяют для лечения COVID-19 у госпитализированных пациентов с самого начала пандемии, т.е. на протяжении уже более двух лет. Их эффективность и безопасность изучались в десятках неконтролируемых и контролируемых исследований, которые проводились в разных странах, включая Россию [4-6]. Следует отметить, что значение неконтролируемых исследований в изучении ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 ограничено, так как подобные исследования позволяют оценить симптоматическое действие этих препаратов, но не дают возможность подтвердить их эффективность в профилактике неблагоприятных исходов заболевания, хотя именно предупреждение прогрессирования дыхательной недостаточности и смерти больных и является главной целью любой терапии COVID-19. Результаты рандомизированных контролируемых исследований ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 оказались противоречивыми. Некоторые из них не подтвердили благоприятное влияние препаратов этой группы на течение COVID-19 [7-9], в то время как в других был получен прямо противоположный результат. Например, в рандомизированном контролируемом исследовании EMPACTA тоцилизумаб по сравнению с плацебо вызывал достоверное снижение риска интубации или смерти на 44% у госпитализированных больных с COVID-19 [10]. Увеличение выживаемости больных с COVID-19 при лечении тоцилизумабом или сарилумабом по сравнению со стандартной терапией было отмечено и в исследовании REMAP-CAP, в которое включали паци-

ентов, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии [11].

Важное значение имеют результаты самого крупного рандомизированного контролируемого исследования RECOVERY, в которое были включены 4116 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, сопровождавшейся гипоксией и увеличением содержания СРБ  $\geq 75$  мг/л. Больные были рандомизированы на две сопоставимые группы и получали тоцилизумаб или только стандартную терапию, включая глюкокортикостероиды, которые применяли у большинства участников этого исследования (82%) [12]. Последний факт важен, так как сегодня ингибиторы ИЛ-6 преимущественно назначают в сочетании с глюкокортикостероидами, нередко в случае недостаточной их эффективности или неэффективности. Во всей выборке исследования RECOVERY лечение тоцилизумабом привело к достоверному снижению 28-дневной летальности пациентов на 15% ( $p=0,0028$ ). При интерпретации этого результата необходимо учитывать неоднородность выборки исследования, которая включала в себя пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (14%), нуждавшихся в неинвазивной респираторной поддержке, в том числе высокопоточной оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких (41%), или получавших кислород через канюли (45%). Как и следовало ожидать, наибольшее снижение риска смерти (на 19%) при лечении тоцилизумабом было отмечено у пациентов последней группы. Среди больных, которые исходно не нуждались в ИВЛ, в группе тоцилизумаба было выявлено достоверное снижение риска интубации или смерти на 16% по сравнению с контролем ( $p<0,0001$ ). Польза более раннего назначения ингибитора рецепторов ИЛ-6 была продемонстрирована и при анализе его эффективности в зависимости от срока, прошедшего после появления первых симптомов COVID-19. В выборке больных, получивших тоцилизумаб в течение первой недели после начала заболевания, риск смерти снизился на 22%, а при более позднем применении препарата – на 12%. Кроме того, обращало на себя внимание достоверное снижение риска смерти при лечении тоцилизумабом на 21% у пациентов, получавших глюкокортикостероиды, и отсутствие подобного эффекта у больных, которым не проводилась терапия препаратами этой группы. Этот результат обосновывает сложившуюся практику применения ингибиторов рецептора ИЛ-6 в комбинации с глюкокортикостероидами. Снижение риска смерти на 15-20% при лечении тоцилизумабом может показаться относительно небольшим, однако оно было достигнуто по сравнению со стандартной терапией, включавшей в себя глюкокортикостероиды, которые достоверно увеличивают выживаемость больных с COVID-19.

**П.И. Новиков.** Во время пандемии COVID-19 потребность в ингибиторах рецептора ИЛ-6, прежде всего тоцилизумабе, резко увеличилась, что привело к дефициту этого препарата. В связи с этим в нашей стране для лечения COVID-19 широко применяют отечествен-

ные препараты этой группы, в частности олокизумаб – оригинальный ингибитор ИЛ-6, который, в отличие от тоцилизумаба, представляет собой моноклональное антитело, взаимодействующее не с рецепторами ИЛ-6, а с самим цитокином. Олокизумаб разрабатывался для лечения ревматоидного артрита, а его эффективность и безопасность при этом заболевании были установлены в программе 3 фазы CREDO, состоящей из нескольких международных рандомизированных клинических исследований [13]. На основании полученных данных олокизумаб был зарегистрирован под торговым наименованием Артлегиа для лечения пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли. В Российской Федерации олокизумаб одобрен также для лечения гипервоспалительного синдрома у пациентов с COVID-19. Эффективность олокизумаба при этом состоянии иллюстрирует следующее клинической наблюдение.

**В.Б. Надточеева.** Пациент Б., 74 лет, страдает субкомпенсированным сахарным диабетом 2 типа, ожирением 2 степени (индекс массы тела – 36,7 кг/м<sup>2</sup>), постоянной формой фибрилляции предсердий. Пять лет назад перенес острый инфаркт миокарда и стентирование коронарной артерии. Не вакцинирован от COVID-19. Госпитализирован в отделение для лечения больных коронавирусной инфекцией клиники им. Е.М. Тареева в июле 2021 г. на пятый день болезни с COVID-19, подтвержденным с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Заболел остро: повышение температуры тела до 37,7°C, anosmia, общая слабость, малопродуктивный кашель. Со второго дня заболевания, после получения положительного результата ПЦР, на амбулаторном этапе начата терапия фавипиравиром. Продолжал также прием апиксабана в дозе 5 мг два раза в сутки, который был назначен три года назад в связи фибрилляцией предсердий. Несмотря на противовирусную терапию, сохранились признаки интоксикации, а температура тела повышалась до 38,5°C, в связи с чем пациент был госпитализирован нарядом скорой медицинской помощи. При компьютерной томографии, выполненной при поступлении в клинику, в обоих легких определялись немногочисленные участки уплотнения легочной ткани (“матовое стекло”). Диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии (КТ-1). Насыщение крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) на воздухе составляло 95%. С первого дня госпитализации начата терапия ремдесивиром внутривенно капельно в дозе 200 мг в первые сутки и 100 мг в последующем. Апиксабан заменен на эноксапарин в дозе 40 мг один раз в сутки подкожно. При обследовании выявлено увеличение содержания СРБ (18,2 мг/л), ферритина (182 мкг/л) и ЛДГ (420 ед/л). Количество лейкоцитов в крови – 6,8 × 10<sup>9</sup>/л, лимфоцитов – 1,5 × 10<sup>9</sup>/л. На второй день после госпитализации введен подкожно олокизумаб в дозе 64 мг. На следующий день

после введения препарата температура тела нормализовалась, улучшилось общее самочувствие. Содержание СРБ снизилось до 1,7 мг/л. В последующие дни состояние оставалось стабильным, температура тела стойко нормальная, признаков гипоксии не было. Через 5 дней выявлено разрешение пневмонии при компьютерной томографии органов грудной клетки. Выписан из клиники на шестой день.

**П.И. Новиков.** Хотя SARS-CoV-2 инфекция может привести к нарастающей гипоксии и смерти больных от острого респираторного дистресс-синдрома, тем не менее, у большинства инфицированных людей, особенно прошедших полную вакцинацию, инфекция не сопровождается какими-либо серьезными осложнениями и заканчивается выздоровлением. Это подтверждается опытом изучения течения COVID-19 в странах с широким охватом населения тестированием и вакцинацией. Как указано выше, в Дании даже среди пациентов, инфицированных дельта вариантом SARS-CoV-2, частота госпитализаций составила всего 1,5% [1]. В этом исследовании были вакцинированы 65,8% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а введение двух доз вакцины привело к снижению риска госпитализации на 76% по сравнению с таковым у лиц, которые не были вакцинированы или получили только одну дозу вакцины.

При выборе тактики лечения пациентов с COVID-19 важно учитывать не только состояние пациента на момент осмотра, но и риск его ухудшения. Еще в самом начале пандемии стало очевидным, что COVID-19 характеризуется более тяжелым течением у мужчин, людей пожилого и старческого возраста и пациентов с некоторыми сопутствующими заболеваниями [14,15]. Например, среди более 3480 пациентов с COVID-19, госпитализированных в перепрофилированные клиники Сеченовского Университета в апреле-мае 2020 г., факторами риска смерти были возраст, мужской пол, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, хронические заболевания сердца и деменция [16]. В американском когортном исследовании более чем у 1270000 взрослых пациентов с COVID-19 факторы риска смерти включали в себя старческий возраст, мужской пол, ожирение (индекс массы тела ≥40 кг/м<sup>2</sup>), хронические заболевания легких и сердца, сахарный диабет, рак легкого, выраженное нарушение функции легких, инсульт/деменцию, другие неврологические заболевания, трансплантацию органа и другие состояния, сопровождающиеся подавлением иммунитета [17]. Наибольшее неблагоприятное значение имел старческий возраст: у пациентов в возрасте ≥80 лет риск смерти увеличился примерно в 13 раз по сравнению с таковым у лиц в возрасте 50-59 лет. Сегодня при оценке риска прогрессирования COVID-19 следует учитывать и статус вакцинации, в том числе количество введенных доз (одна или две), срок, прошедший после введения вакцины, наличие бустерной вакцинации.

Учитывая отсутствие распространенного поражения легких, потребности во введении кислорода и явных

признаков гипервоспалительного синдрома (содержание СРБ – 18,2 мг/л), на первый взгляд в представленном наблюдении не было оснований для назначения ингибитора ИЛ-6. Тем не менее, обращали на себя внимание стойкая лихорадка, выраженная интоксикация и повышение содержания СРБ, что в сочетании с несколькими факторами риска (сахарный диабет 2 типа, ожирение, коронарная болезнь сердца, а также пожилой возраст и мужской пол) у невакцинированного 74-летнего пациента позволяло предсказать высокую вероятность ухудшения состояния. При этом наличие гипергликемии препятствовало назначению глюкокортикоидов. Подкожное введение олокизумаба привело к быстрому снижению температуры тела и нормализации содержания СРБ и других лабораторных показателей.

**С.В. Моисеев.** Результаты исследования RECOVERY свидетельствуют о том, что раннее применение ингибиторов ИЛ-6 более эффективно, чем позднее. Что это означает на практике?

**М.Ю. Бровко.** У больных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, особенно нуждающихся в ИВЛ, эффективность патогенетической терапии ограничена, поэтому назначать ингибиторы ИЛ-6 по возможности следует на более раннем этапе. Однако применять любые иммуносупрессивные препараты в первые дни заболевания, даже при наличии факторов риска, не только нецелесообразно, но и опасно, так как подобная тактика может способствовать усилению репликации вируса и прогрессированию инфекции. Косвенно это предположение подтверждается результатами исследования RECOVERY, в котором изучались различные лекарственные препараты, используемые для лечения COVID-19. В этом исследовании введение дексаметазона привело к достоверному снижению 28-дневной летальности ( $p < 0,001$ ) госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартной терапией [18]. В то же время в выборке пациентов, у которых симптомы инфекции сохранялись менее 7 дней, лечение дексаметазоном не сопровождалось снижением летальности. Более того, она недостоверно увеличилась по сравнению с контролем. Синдром гипервоспалительного ответа обычно развивается в конце первой недели COVID-19, хотя признаки его могут появиться и ранее или, наоборот, позже. Соответственно, при определении тактики ведения больных следует ориентироваться на клинические (сохранение лихорадки более 5 дней или ее возобновление после нормализации/снижения температуры тела, снижение  $SpO_2$ ) и лабораторные (прежде всего нарастание содержания СРБ) проявления и учитывать факторы риска прогрессирования заболевания. Кроме того, нейтрофильный лейкоцитоз может быть проявлением синдрома выделения цитокинов при COVID-19, поэтому его наличие далеко не всегда указывает на присоединение бактериальной инфекции [19].

**С.В. Моисеев.** В отличие от тоцилизумаба, олокизумаб не блокирует рецепторы ИЛ-6, а взаимодействует

непосредственно с самим цитокином. При COVID-19 он может применяться как подкожно, так и внутривенно. Имеют ли клиническое значение отличия механизмов действия ингибиторов ИЛ-6, а также путь их введения при лечении COVID-19?

**П.И. Новиков.** В рандомизированных контролируемых исследованиях эффективность различных ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с COVID-19, а также ревматоидным артритом или другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями не сравнивали. Как указано выше, эффективность и безопасность олокизумаба были установлены в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом. В 24-недельное многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование CREDO были включены 428 пациентов с активным ревматоидным артритом, не ответивших на монотерапию метотрексатом. Они были рандомизированы на три группы и получали олокизумаб в дозе 64 мг подкожно каждые 2 или 4 недели в сочетании с метотрексатом или плацебо с метотрексатом [20]. Через 12 недель частота ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 20), которая была первичной конечной точкой исследования, в обеих группах олокизумаба была достоверно выше (63,6% и 70,4%, соответственно), чем в группе плацебо (25,9%;  $p < 0,0001$  для обоих сравнений). Олокизумаб в обеих дозах достоверно превосходил плацебо и по ряду вторичных показателей эффективности. Хотя эти данные, конечно, нельзя экстраполировать на лечение COVID-19, тем не менее, они не позволяют усомниться в противовоспалительной и иммуносупрессивной активности олокизумаба и его эффективности при ревматоидном артрите.

В опубликованных рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с COVID-19 тоцилизумаб вводили внутривенно, однако в России накоплен большой опыт подкожного применения различных ингибиторов ИЛ-6 для лечения синдрома гипервоспалительного ответа, вызванного SARS-CoV-2. С.С. Бобкова и соавт. сравнили результаты внутривенного ( $n=114$ ) введения тоцилизумаба и подкожного применения тоцилизумаба ( $n=86$ ), левилимаба ( $n=100$ ) и олокизумаба ( $n=100$ ) у 400 пациентов с COVID-19 [4]. Все изученные ингибиторы ИЛ-6 вызывали сопоставимое снижение содержания СРБ через 24 ч после введения, а достоверных различий летальности между группами не выявили. Таким образом, в этом исследовании олокизумаб по эффективности не уступал тоцилизумабу, предназначенному как для внутривенного, так и подкожного применения.

Как и за рубежом, в нашей стране имеется опыт внутривенного введения подкожных форм ингибиторов ИЛ-6, в том числе олокизумаба, для лечения COVID-19. Внутривенное введение этого препарата оправданно в случае быстрого ухудшения состояния больного, прежде всего нарастания гипоксии, что демонстрирует следующее наблюдение.

**П.П. Потапов.** Пациентка А., 63 лет, длительно стра-



дает артериальной гипертонией. От COVID-19 не вакцинировалась. Госпитализирована в отделение для лечения больных коронавирусной инфекцией клиники им. Е.М. Тареева в мае 2021 г. на восьмой день болезни с подтвержденной с помощью ПЦР коронавирусной инфекцией. Заболела остро. С первого дня заболевания повышение температуры тела до 38,5°C, в дальнейшем присоединились слабость, насморк, малопродуктивный кашель, одышка при физической нагрузке. С четвертого дня, после получения положительного результата ПЦР на COVID-19, на амбулаторном этапе начата терапия фавипиравиром в сочетании с ривароксабаном в дозе 10 мг/сут и муколитиком. Тем не менее, лихорадка сохранялась, нарастала одышка, в связи с чем пациентка госпитализирована нарядом скорой медицинской помощи. При компьютерной томографии при поступлении в обоих легких определялись множественные участки уплотнения легочной ткани от степени “матового стекла” до консолидации, ретикулярные изменения, утолщение междолькового интерстиция по типу “булыжной мостовой”. Диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии (КТ-3). SpO<sub>2</sub> на воздухе составляло 88%, в связи с чем начато введение увлажненного кислорода через носовые канюли (10-12 л/мин). При обследовании определялась выраженная воспалительная активность (ЛДГ – 982 ед/л, СРБ – 125 мг/л, ферритин – 1212 мкг/л). Количество лейкоцитов в крови – 3,2 × 10<sup>9</sup>/л, лимфоцитов – 0,7 × 10<sup>9</sup>/л. Начато лечение дексаметазоном в дозе 12 мг/сут внутривенно и эноксапарином в дозе 40 мг/сут подкожно. Выполнено внутривенное введение олокизумаба в дозе 128 мг. На следующий день отмечена положительная динамика в виде снижения температуры тела до 37,5°C, содержания СРБ до 75 мг/л и ферритина до 732 мкг/л. Однако на третий день госпитализации сохранялась дыхательная недостаточность и субфебрилитет (температура тела – 37,7°C), количество лимфоцитов в крови снизилось до 0,4 × 10<sup>9</sup>/л и замедлились темпы снижения содержания СРБ (64 мг/л). В связи с этим повторно внутривенно капельно введен олокизумаб в дозе 128 мг. На следующий день температура тела нормализовалась, достигнуто снижение потока кислорода до 6-8 л/мин, содержание СРБ снизилось до 31 мг/л. В течение 3-5 дней SpO<sub>2</sub> увеличилось до 96% на воздухе, в связи с чем введение кислорода прекращено. Отмечалась положительная динамика лабораторных показателей: нормализация содержания СРБ (2,3 мг/л), снижение активности ЛДГ (465 ед/л) и содержания ферритина (237 мкг/л), повышение количества лейкоцитов в крови до 8,6 × 10<sup>9</sup>/л и лимфоцитов до 1,8 × 10<sup>9</sup>/л. При компьютерной томографии через неделю выявлено уменьшение зон “матового стекла” (КТ-2). Выписана из клиники через 12 дней.

**П.И. Новиков.** В отличие от предыдущего наблюдения, в данном случае у невакцинированной пациентки пожилого возраста имела картина “развернутого” синдрома гипервоспалительного ответа: стойкая лихорадка, распространенное поражение легких (КТ-3),

гипоксия (SpO<sub>2</sub> – 88%), потребовавшая оксигенотерапии, повышение содержания СРБ (125 мг/л) и ферритина, лимфопения. Повторное внутривенное введение олокизумаба в сочетании с дексаметазоном позволило достичь быстрой нормализации температуры тела и лабораторных показателей и постепенного восстановления функции дыхания.

**С.В. Моисеев.** Протоколы клинических исследований ингибиторов ИЛ-6 у больных с COVID-19 допускали их повторное введение в случае недостаточного ответа на первую дозу. Если пациент не ответил на первое введение олокизумаба, имеет ли смысл заменить его на блокатор рецепторов ИЛ-6 при повторном применении?

**П.И. Новиков.** Уровень блокады ИЛ-6 (рецептор или сам цитокин), вряд ли, имеет принципиальное значение при лечении синдрома выделения цитокинов, вызванного SARS-CoV-2. У части больных с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом однократное введение любых ингибиторов ИЛ-6 оказывается недостаточным для достижения эффекта. В таких случаях эти препараты вводят повторно на фоне продолжения внутривенного введения глюкокортикостероидов в высоких дозах. При этом заменять один ингибитор ИЛ-6 на другой препарат этой группы смысла нет.

**С.В. Моисеев.** На третьем году пандемии COVID-19 эпидемиологическая ситуация изменилась. С одной стороны, во многих странах, включая Россию, значительная часть населения иммунизирована против SARS-CoV-2 за счет вакцинации/ревакцинации и/или перенесенной инфекции. С другой стороны, в этиологической структуре SARS-CoV-2 инфекции преобладает штамм омикрон, который фактически вытеснил другие штаммы, прежде всего дельта вариант, доминировавший в середине прошлого года. Влияют ли эти изменения на тактику лечения COVID-19 у госпитализированных пациентов?

**М.Ю. Бровко.** Сегодня стало очевидным, что наличие защитного иммунитета, обусловленного вакцинацией или перенесенной ранее инфекцией, не исключают заражение вирусом и развитие COVID-19, в том числе тяжелого течения. Этому способствуют многочисленные мутации штамма омикрон, которые позволяют ему “избежать” сформировавшегося у человека иммунного ответа. Тем не менее, частота госпитализаций пациентов с COVID-19 снижается или по крайней мере не увеличивается даже при резком увеличении числа инфицированных за счет более легкого течения инфекции, вызванной штаммом омикрон. Однако в апреле 2022 г. в Российской Федерации ежедневно госпитализировались около 1500 человек, инфицированных SARS-CoV-2, т.е. около 50000 за месяц, что не позволяет говорить о завершении пандемии COVID-19. Патогенность вируса гипотетически может отразиться на сроках развития синдрома выделения цитокинов, в то время как его механизмы, факторы риска, клинические проявления и подходы к лечению не зависят от варианта вируса. В связи с этим нет оснований ожидать

снижения эффективности глюкокортикостероидов и ингибиторов ИЛ-6 по мере появления и распространения новых штаммов SARS-CoV-2, чего нельзя сказать об эффективности вакцин или моноклональных антител, взаимодействующих с определенными эпитопами вируса. Некоторые препараты моноклональных антител, такие как бамланивимаб/этесевимаб или касиривимаб/имдевимаб, оказались неактивными в отношении штамма омикрон. Однако, в отличие от ингибиторов ИЛ-6, эти препараты предназначены для подавления репликации вируса, а не лечения синдрома гипервоспалительного ответа.

**С.В. Моисеев.** Наряду с глюкокортикостероидами ингибиторы ИЛ-6 остаются ведущими средствами в лечении синдрома гипервоспалительного ответа у госпитализированных пациентов с COVID-19. За время пандемии накоплен большой опыт клинического применения этих препаратов, подтверждающий их эффективность и безопасность. Важное значение имеют разработка и внедрение в клиническую практику отечественных препаратов этой группы, таких как олокизумаб, которые позволили обеспечить возросшую потребность в ингибиторах ИЛ-6 на фоне большого количества госпитализаций больных с COVID-19.

#### Конфликт интересов: нет.

- Bager P, Wohlfahrt J, Bhatt S, et al; Omicron-Delta study group. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2022 Apr 22;S1473-3099(22)00154-2.
- Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant COVID-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. *Int J Infect Dis* 2022;116:38–42.
- Hammond J, Leister-Tebbe H, et al; EPIC-HR Investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386(15):1397–408.
- Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова 2021;1:69–76 [Bobkova SS, Zhukov AA, Protchenko DN, et al. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. *Annals of Critical Care* 2021;1:69–76 (In Russ.)].
- Тавлуева Е.В., Иванов И.Г., Лыткина К.А. и др. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):31–7 [Tavluueva EV, Ivanov IG, Lytkina KA, et al. Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):31–37 (In Russ.)].
- 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.)].
- Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al; for the RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of tocilizumab vs standard of care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):24–31.
- Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al; for the CORIMUNO-19 Collaborative Group. 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.
- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(24):2333–44.
- Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(1):20–30.
- REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491–502.

- 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.
- Насонов Е.Л., Лисицына Т.А., Зоннова Е.В., Кузькина С.М. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология* 2021;59(1):62–9 [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):62–9 (in Russ.)].
- 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.)].
- 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.)].
- Munblit D, Nekliudov NA, Bugaeva P, et al. StopCOVID cohort: An observational study of 3,480 patients admitted to the Sechenov University hospital network in Moscow city for suspected COVID-19 infection. *Clin Infect Dis* 2021;73(1):1–11.
- Chen U-I, Xu H, Krause TM, et al. Factors Associated With COVID-19 Death in the United States: Cohort Study. *JMIR Public Health and Surveillance* 2022. 01/04/2022:29343.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693–704.
- Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis* 2021 80(1):88–95.
- Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis* 2022;81(4):469–79.

#### Efficacy and safety of olokizumab, interleukin-6 inhibitor, in hospitalized patients with COVID-19

P. Novikov<sup>1</sup>, M. Brovko<sup>1</sup>, L. Akulkina<sup>1</sup>, V. Nadtocheeva<sup>2</sup>, P. Potapov<sup>1,2</sup>, S. Moiseev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, Moscow State University, Moscow

Olokizumab is a new humanised monoclonal antibody targeting interleukin 6 ligand. Olokizumab was developed for treatment of rheumatoid arthritis. In Russia, it was also approved for treatment of COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome. This article presents two case reports of COVID-19 patients and reviews the indications for olokizumab administration.

**Key words.** COVID-19, hyperinflammatory syndrome, cytokine storm, IL-6 inhibitors, olokizumab.

**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, Brovko M, Akulkina L, et al. Efficacy and safety of olokizumab, interleukin-6 inhibitor, in hospitalized patients with COVID-19. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(2):51–56 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-51-56.