

Эффективность применения левелимаба на амбулаторном этапе для снижения тяжести COVID-19 и профилактики госпитализаций

Т.Н. Ниженко, Ж.М. Сизова, В.Н. Дроздов, Е.В. Ших

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции:
Т.Н. Ниженко. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
dr.nizhenko@gmail.com.

Для корреспонденции:
Ниженко Т.Н., Сизова Ж.М., Дроздов В.Н., Ших Е.В. Эффективность применения левелимаба на амбулаторном этапе для снижения тяжести COVID-19 и профилактики госпитализаций. *Клин фармакол тер* 2024;33(1): 38-42 [Nizhenko TN, Sizova ZM, Drozdov VN, Shikh EV. Efficacy of levilimab for prevention of hospitalizations in the outpatients with COVID-19. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024; 33(1):38-42 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-38-42.

Цель. Оценка эффективности амбулаторного применения левелимаба у пациентов с COVID-19 для снижения риска тяжелого течения заболевания и госпитализации.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 120 пациентов с COVID-19, получавших стандартную терапию. В исследуемую группу больных, получивших 2 инъекции левелимаба, были включены 47 мужчин и 29 женщин (средний возраст 46,7 года), контрольную группу составили 21 мужчина и 23 женщины (средний возраст 46,3±2 года), не получавшие ингибитор рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Результаты. В основной группе была отмечена более быстрая динамика температуры тела, насыщения крови кислородом, объема поражения легких при компьютерной томографии и лабораторных показателей активности воспаления, в том числе содержания С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. Факторами риска госпитализации были артериальная гипертензия (отношение рисков [ОР] 1,49; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,8-2,8; $p=0,123$); индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² (1,96; 1,52-3,2; $p=0,007$) и распространенность поражения легких 25-50% (8,37; 2,37-29,3; $p=0,0009$). В группе левелимаба частота госпитализаций была достоверно ниже, чем в контрольной группе (17,1% и 36,4%, соответственно; ОР 0,47; 95% ДИ 0,25-0,88; $p=0,019$), в том числе среди пациентов с факторами риска более тяжелого течения COVID-19 (23,8% и 50,0%; ОР 0,47; 95% ДИ 0,24-0,94; $p=0,033$).

Заключение. Применение левелимаба в амбулаторных условиях у пациентов с COVID-19 способствует снижению тяжести заболевания и риска госпитализации.

Ключевые слова. COVID-19, левелимаб, риск госпитализации, эффективность.

Левелимаб (Илсира®, АО «БИОКАД», Россия) — это отечественный ингибитор как растворимых, так и мембран-

ных рецепторов интерлейкина (ИЛ)-6, который разрешен к медицинскому применению при COVID-19. Молекула левелимаба содержит переменные фрагменты легких и тяжелых цепей и константные домены с полностью человеческой последовательностью.

К настоящему времени накоплены данные о пользе противовоспалительной иммуномодулирующей терапии препаратами моноклональных антител к ИЛ-6 и его рецепторам у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Наиболее крупными исследованиями, в которых проводилась оценка эффективности и безопасности тоцилизумаба при COVID-19, были RECOVERY ($n=4116$) и REMAP-CAP ($n=803$) [1,2]. В исследовании RECOVERY пациенты с COVID-19 и дыхательной недостаточностью различной степени тяжести (от кислородотерапии до механической вентиляции легких, что соответствует 5-9 категории по классификации ВОЗ) при наличии признаков воспаления (содержание С-реактивного белка более 75 мг/л) были рандомизированы на группы тоцилизумаба 400-800 мг/сут внутривенно и стандартной терапии. Показатель 28-дневной летальности составил 31% в группе тоцилизумаба и 35% в группе стандартной терапии ($p=0,0028$). Статистические значимые различия данного показателя сохранялись в различных подгруппах пациентов, в частности получавших терапию системными глюкокортикостероидами. В подгруппе пациентов, которым не требовалось проведение механической вентиляции легких на момент включения в исследование, назначение тоцилизумаба привело к статистически значимому снижению частоты достижения комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть или необходимость в интубации. Ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб и левелимаб) и ИЛ-6 (олокизумаб) широко используются у

пациентов с COVID-19 для патогенетической терапии “цитокинового шторма”, который лежит в основе тяжелого течения заболевания.

У пациентов с COVID-19 тяжелого течения не было выявлено достоверной разницы в эффективности тоцилизумаба, левелимаба и олокизумаба [3]. В многоцентровом открытом обсервационном клиническом исследовании было показано, что включение левелимаба в стандартную схему терапии у больных с тяжелым течением COVID-19 оказывает значимое противовоспалительное действие и снижает вероятность прогрессирования поражения легочной ткани. При этом левелимаб и другие ингибиторы ИЛ-6 не влияют на эффективность противовирусного ответа и клиренс SARS-CoV-2 и не повышают риск более тяжелого течения инфекционного процесса [4].

Применение ингибиторов ИЛ-6, в том числе левелимаба, предусмотрено во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронарновирусной инфекции, однако эффективность их раннего применения не изучена.

Целью исследования была оценка эффективности амбулаторного применения левелимаба у пациентов с COVID-19 для снижения риска тяжелого течения заболевания и госпитализации.

Материал и методы

В открытое проспективное исследование, проводившееся в одном центре, включали амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с COVID-19 легкой или средней степени тяжести, подтвержденным методом полимеразной цепной реакции. Исследование проводилось с ноября 2021 года по февраль 2022 года. Критериями невключения были противопоказания к введению левелимаба, другие клинически значимые активные инфекции, беременность и период грудного вскармливания.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации “Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей” (1964 г., с последующими дополнениями) и отраженных в ГОСТ Р 52379-2005 “Надлежащая клиническая практика”, правилами ICH GCP и действующими нормативными требованиями.

Все пациенты получали стандартную терапию согласно временным методическим рекомендациям “Профилактика, диагностика и лечение новой коронарновирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)”, действовавшим на момент проведения исследования [5]. Пациентам основной группы вводили подкожно левелимаб в дозе 162,0 мг в день включения в исследование и на 7-й день наблюдения. Распределение пациентов на исследуемую (левелимаб + стандартная терапия) и контрольную (только стандартная терапия) группу проводилось методом “конвертов”.

Всем пациентам проводили медицинский осмотр, измерение температуры тела и степени насыщения крови кислородом (SpO_2), компьютерную томографию легких (КТ), общий анализ крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ), ферритина (ФР), фибриногена, D-димера, ИЛ-6 и проадреномедулина в крови (про-АДМ). Концентрацию про-АДМ измеряли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора Human MR

pro-ADM ELISA Kit (FineTest, Китай).

Клиническое наблюдение осуществлялось ежедневно дистанционно. Больные ежедневно в одно и то же время утром проводили термометрию, оценивали по предлагаемым опросникам выраженность кашля, слабости и давали общую оценку своему состоянию. Осмотр больных с регистрацией температуры тела медицинским персоналом и пульсоксиметрией проводили на 7-й день, а повторные лабораторные исследования – на 14-й день от начала лечения.

Конечной точкой исследования была госпитализация пациента в случае ухудшения тяжести течения заболевания. В случае госпитализации наблюдение за пациентом прекращали.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Medcalc®, версия 19.8. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении результаты представляли в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (s). При наличии нормального распределения использовали критерий Стьюдента (t) или парный критерий (t) для парных выборок. При отсутствии нормального распределения использовали U тест Манна–Уитни и для парных выборок. Достоверность разницы по распределению качественных признаков в группах оценивали по критерию χ^2 . Для оценки риска конечных точек проводили однофакторный регрессионный анализ.

Результаты

В исследование были включены 120 пациентов с подтвержденным COVID-19, которые были распределены на две группы: основную – 76 пациентов (47 мужчин, средний возраст 46,7 лет), которые получали левелимаб на фоне стандартной терапии, и контрольную – 44 пациента (21 мужчина, средний возраст 46,3 лет), которым проводили только стандартную терапию. По возрасту, половому составу, частоте сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать более тяжелому течению COVID-19, распространенности поражения легких по данным КТ, длительности заболевания пациенты двух групп статистически значимо не отличались (табл. 1). Также не было обнаружено значимых отличий в стандартной фармакотерапии. Как в основной, так и в контрольной группе пациенты получали противовоспалительную терапию (нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол), противовирусные средства (фавипиравир, триазаверин), антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан) и антибиотики (табл. 1).

До начала исследования не выявлено статистически значимых различий между основной и контрольной группами по частоте лихорадки ($>38,0^\circ\text{C}$), снижения $SpO_2 < 95\%$ и распространенности поражения легких по данным КТ (рис. 1). На 7-й день после включения в исследование частота лихорадки в основной группе (без учета госпитализированных больных, которые выбывали из исследования) была достоверно ниже, чем в контрольной (3,9% и 20,5%, соответственно; $p < 0,05$), а на 14-й день температура тела у всех пациентов, оставшихся под наблюдением, нормализовалась. На 7-й день доля пациентов с $SpO_2 < 95\%$ в основной группе

ТАБЛИЦА 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатели	Основная группа (n=76)	Контрольная группа (n=44)
Средний возраст, лет	46,7±10,8	46,3±11,2
Мужчины, n (%)	47 (61,8)	21 (47,7)
Дни от появления первых симптомов заболевания	6,4±2,0	6,4±2,9
Сопутствующие заболевания, n (%)		
Артериальная гипертония	18 (23,7)	10 (22,7)
Сахарный диабет	2 (2,6)	0
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	22 (28,9)	16 (36,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (2,6)	2 (4,5)
Стабильная стенокардия	2 (2,6)	2 (4,5)
Инсульт в анамнезе	3 (3,9)	3 (6,8)
Курение, n (%)	8 (10,5)	2 (4,5)
КТ легких, n (%)		
Без изменений	4 (5,3)	1 (2,3)
КТ 1 (от 0 до 25%)	65 (85,5)	39 (88,6)
КТ 2 (от 25 до 50%)	7 (9,2)	4 (9,1)
Стандартная терапия, n (%)		
Парацетамол	21 (27,6)	11 (25,0)
НПВП	55 (72,4)	33 (75,0)
Противовирусные препараты		
Фавипиравир	56 (73,7)	32 (72,7)
Триазавирин	20 (26,3)	12 (27,3)
Антикоагулянты		
Ривароксабан 10 мг	61 (80,3)	38 (86,4)
Апиксабан 2,5 мг	11 (14,5)	6 (13,6)
Не принимали	4 (5,2)	0
Антибиотики		
Ко-амоксициллин 875/125 мг	25 (32,9)	20 (45,5)
Азитромицин 250 мг/сут	13 (17,1)	4 (9,1)
Левифлоксацин 500 мг/сут	34 (44,7)	16 (36,4)
Не принимали	4 (5,3)	4 (9,1)
Вакцинация от COVID-19, n (%)	28 (36,8)	10 (22,7)

также была достоверно ниже, чем в контрольной (2,6% и 18,0%; $p < 0,05$), а через 14 дней частота гипоксемии достоверно не отличалась между группами. В течение 14 дней доля пациентов с распространенностью поражения легких, соответствующей КТ2, в основной группе уменьшилась с 9,2% до 3,2%, а в контрольной группе увеличилась с 9,1 до 28,5% ($p < 0,05$).

При анализе лабораторных показателей в начале исследования не было обнаружено существенных различий между основной и контрольной группами (табл. 2). На 14-й день наблюдения в обеих группах пациентов наблюдалось статистически значимое увеличение количества лейкоцитов, которое было значительно выше в контрольной группе. Кроме того, в контрольной группе наблюдалось увеличение количества нейтрофилов, в то время как в исследуемой группе оно снизилось и на 14-й день было статистически значимо ниже, чем у пациентов, не получавших левелимаба. В обеих группах наблюдалось статистически значимое повышение количества эозинофилов и лимфоцитов, которое на 14-й день было сопоставимым в дух группам.

Снижение содержания СРБ в течение 14 дней в исследуемой группе было более выраженным (с 26,2 до 1,8 мг/л), чем в контрольной (с 31,5 до 16,2 мг/л). Через 14 дней уровень СРБ в группе левелимаба был статистически значимо ниже, чем в конт-

рольной группе. Аналогичная динамика выявлена и при анализе содержания фибриногена в двух группах. Уровень ИЛ-6 у больных контрольной группы статистически значимо снизился, а в группе левелимаба не изменился. Содержание ферритина и про-АДМ не изменилось в обеих группах.

За время наблюдения из-под наблюдения выбыли в связи с госпитализацией 29 (24%) больных. Причинами госпитализации были сохраняющаяся лихорадка ($>38,0^{\circ}\text{C}$) к 7-му дню заболевания у 12 (41,2%) пациентов, снижение $\text{SpO}_2 < 95\%$ у 10 (34,5%), увеличение распространенности поражения легких по данным КТ у 6 (21,3%), желудочно-кишечное кровотечение у 1 (3,5%). Факторами риска госпитализации служили артериальная гипертония (ОР 1,49; 95% ДИ 0,8-2,8; $p = 0,123$), индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² (1,96; 1,52-3,2; $p = 0,007$) и распространенность поражения легких 25-50% на момент включения в исследование (8,37; 2,37-29,3; $p = 0,0009$). Хотя бы один фактор риска из перечисленных выше имелся у 64 из 120 пациентов. Среди пациентов с факторами риска были госпитализированы 21 (32,8%) из 64, а среди пациентов без факторов риска – 8 (14,3%) из 56. Относительный риск (ОР) госпитализации при наличии хотя бы одного фактора риска составил 2,26 (95% ДИ 1,08-4,68; $p = 0,03$).

В основной и контрольной группах были госпитализированы 13 (17,1%) из 76 пациентов и 16 (36,4%) из 44 пациентов ($p = 0,018$). Таким образом, применение левелимаба привело практически к двукратному снижению риска госпитализации (ОР 0,47; 95% ДИ 0,25-0,88; $p = 0,019$). Сходные результаты были получены среди пациентов с факторами риска. Среди них были госпитализированы 10 (23,8%) из 42 пациентов группы левелимаба и 11 (50,0%) из 22 пациентов контрольной группы (ОР 0,47; 05% ДИ 0,24-0,94; $p = 0,033$).

Тенденция к снижению риска госпитализации была также отмечена у 38 пациентов, которые были ранее вакцинированы от COVID-19. Среди вакцинированных были госпитализированы 5 (13,2%) из 38 пациентов, а

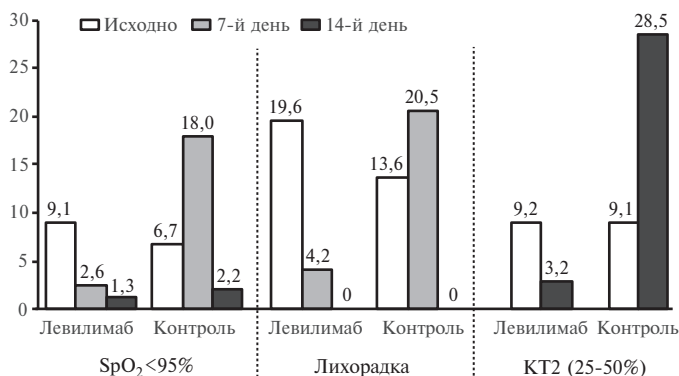


Рис. 1. Процент пациентов с $\text{SpO}_2 < 95\%$, лихорадкой ($>38,0^{\circ}\text{C}$) и поражением легких, соответствующим КТ2, в группе левелимаба и контрольной группе

ТАБЛИЦА 2. Динамика лабораторных показателей в исследуемой и контрольной группе пациентов

Показатели	Основная группа		Контрольная группа		p для разницы между группами	
	Исходно (n=76)	14-й день (n=63)	Исходно (n=44)	14-й день (n=28)	Исходно	14-й день
Гемоглобин, г/л	149,1±13,7	148,8±14,9	147,5±12,5	142,1±13,8* ²	0,525	0,046
Интерлейкин-6, пг/мл	23,7±20,7	30,1±18,1	27,6±28,8	7,8±10,4* ⁴	0,143	<0,0001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,1±1,7	5,8±1,6* ²	5,8±2,4	7,1±2,8* ²	0,082	0,008
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,3±1,4	2,9±1,5	3,8±2,1	4,1±2,3	0,154	0,007
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,1±0,2	0,2±0,1* ⁴	0,1±0,1	0,2±0,1* ⁴	0,421	0,387
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,4±0,5	2,0±0,6* ²	1,4±0,6	2,0±0,6* ²	0,525	0,562
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,4±0,2	0,5±0,5	0,6±1,0	0,7±0,9	0,151	0,112
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	188,8±57,4	281,4±90,8* ²	202,2±59,2	326,7±93,6* ²	0,225	0,032
СОЭ, мм/ч	28,5±20,9	14,7±14,3* ²	30,0±17,8	36,8±28,8	0,541	<0,0001
Д-димер, FEU/мл	0,47±0,20	0,51±0,32	0,57±0,50	0,51±0,49	0,127	0,957
Фибриноген, г/л	4,48±1,00	2,87±0,74* ²	4,70±0,90	4,57±1,47	0,231	<0,0001
СРБ, мг/л	26,2±28,5	1,8±3,0* ⁴	31,5±37,0	16,2±28,0* ⁴	0,363	<0,0001
Ферритин, мкг/л	357,8±285,6	342,5±236,5	379,7±330,3	357,6±363,4	0,732	0,791
про-АДМ, нмоль/л	0,55±0,33	0,54±0,26	0,53±0,27	0,57±0,22	0,332	0,571

Примечание: * достоверность разницы в группе между исходным показателем и показателем на 14-й день (p<0,05). ¹критерий t Стьюдента, ²парный критерий t Стьюдента, ³критерий Манна-Уитни, ⁴критерий Уилкоксона

среди невакцинированных – 24 (29,3%) из 82 пациентов (ОР 0,45; 95% ДИ 0,19-1,10; p=0,076).

Обсуждение

Результаты исследования подтверждают клиническую эффективность левелимаба в лечении пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе. Эти результаты согласуются с данными рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования CORONA [6]. У пациентов, получавших левелимаб, наблюдался более быстрый регресс симптомов инфекции, таких как повышение температуры тела, снижение степени насыщения крови кислородом и патологические изменения в легких. Важным результатом исследования является снижение частоты тяжелых форм инфекции, требующих госпитализации, при лечении левелимабом на амбулаторном этапе, которое отмечалось также среди пациентов с факторами риска более тяжелого течения COVID-19, такими как ожирение, распространенность поражения легких и артериальная гипертензия. Полученные результаты указывают на потенциальное снижение риска госпитализации среди вакцинированных больных.

Заключение

Применение левелимаба на ранней стадии COVID-19 значительно ускоряет регресс симптомов и снижает тяжесть воспалительной реакции и частоту госпитализации, в том числе у пациентов с факторами риска более тяжелого течения заболевания. Полученные результаты указывают на целесообразность раннего введения левелимаба для эффективного лечения COVID-19 и предотвращения его тяжелого течения.

Конфликт интересов: нет.

1. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637–45.
2. 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.
3. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н. и др. Сравнительная эффектив-

ность 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, Protsenko DN, et al. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Retrospective cohort study. *Annals of Critical Care* 2021;1:69–76 (In Russ.)].

4. Zhou Z, Price CC. Overview on the use of IL-6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2020;29(12):1407–12.
5. Минздрав России. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)».
6. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko 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;70(10-12):1233–46.

Efficacy of levilimab for prevention of hospitalizations in the outpatients with COVID-19

T.N. Nizhenko, Z.M. Sizova, V.N. Drozdov, E.V. Shikh

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Aim. To evaluate the efficacy of early administration of levilimab for prevention of hospitalizations in outpatients with COVID-19.

Material and methods. 120 outpatients with COVID-19 were enrolled in the prospective study. 76 patients (47 males, mean age 46.7 years) from the study group were treated with two subcutaneous injections of levilimab (162 mg) on top of the standard therapy, whereas 44 patients (21 males, mean age 46.3 years) from the control group were treated only with standard agents.

Results. Two groups were similar in demographic and clinical characteristics. Patients who received outpatient therapy with levilimab showed more rapid improvement of fever, blood oxygen saturation, the extent of lung involvement on computed tomography and laboratory parameters of inflammation, that is, C-reactive protein and fibrinogen. In the study population, the risk of hospitalization was associated with arterial hypertension (relative risk [RR] 1.49; 95% confidence interval [CI] 0.8-2.8; p=0.123), body mass index >30 kg/m² (1.96; 1.52-3.20; p=0.007) and the extent of lung involvement 25-50% (8.37; 2.37-29.3; p=0.0009). Among patients treated

with levilimab, the hospitalization rate was significantly lower than in the control group (17.1% and 36.4%, respectively; RR 0.47; 95% CI 0.25-0.88; $p=0.019$). Early administration of levilimab resulted also in a lower risk of hospitalization among patients with at least one risk factor for severe COVID-19 (23.8% and 50.0%, respectively; RR 0.47, 95% CI 0.24-0.94; $p=0.033$).

Conclusion. Early use of levilimab in the outpatient setting may reduce the severity of COVID-19 and the risk of hospitalization.

Keywords: *COVID-19, levilimab, risk of hospitalization, severity, efficacy.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: T.N. Nizhenko; 8/2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia. dr.nizhenko@gmail.com.

To cite: Nizhenko TN, Sizova ZM, Drozdov VN, Shikh EV. Efficacy of levilimab for prevention of hospitalizations in the outpatients with COVID-19. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):38-42 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-38-42.