



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Левелимаб в лечении COVID-19

П.И. Новиков, М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова, Л.А. Акулкина,
В.Б. Надточеева, 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@yahoo.com

Для цитирования:
Новиков П.И., Бровко М.Ю., Шоломова В.И. и др. Левелимаб 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. Klinicheskaia farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):67-75 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-67-75.

Левелимаб — это новый ингибитор интерлейкина (ИЛ)-6, разработанный фармацевтической компанией ЗАО “БИОКАД” и недавно зарегистрированный для патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении COVID-19. Препарат представляет собой моноклональное антитело, блокирующее как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6. Эффективность и безопасность левелимаба были установлены в рандомизированном, двойном слепом исследовании CORONA, в которое были включены 206 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, у которых имелся по крайней мере один критерий тяжести заболевания, такой как увеличение частоты дыханий более 30 в минуту, снижение $SpO_2 \leq 93\%$ или $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст., увеличение распространенности поражения легких более чем на 50% в течение 24-48 ч и др. Первичным критерием эффективности в этом исследовании была доля пациентов, состояние которых стабильно улучшилось по шкале ВОЗ (без дополнительных инъекций левелимаба открытым методом) на 14-й день после введения исследуемого препарата. По этому показателю левелимаб достоверно превосходил плацебо (63,1% и 42,7%, соответственно; $p=0,0017$), а разница между группами сохранялась до конца 30-дневного наблюдения. Эффективность левелимаба подтверждалась и результатами анализа ряда вторичных показателей эффективности, таких как потребность в дополнительном введении ингибитора ИЛ-6 открытым методом и частота перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Увеличения риска развития оппортунистических инфекций при введении левелимаба отмечено не было. В статье на основании случая успешного применения левелимаба у пациента с COVID-19 разбираются

практические аспекты использования ингибиторов ИЛ-6 при этом заболевании.

Ключевые слова. COVID-19, синдром выделения цитокинов, лечение, ингибиторы ИЛ-6, левелимаб.

С.В. Моисеев. Несмотря на ограничительные меры, которые принимаются по всему миру, и продолжающуюся вакцинацию число больных с COVID-19 продолжает увеличиваться, а во многих странах, включая Россию, периодически регистрируются подъемы заболеваемости, которые связывают с появлением мутировавших штаммов вируса и/или недостаточным охватом населения вакцинацией. Очевидно, что последняя не позволяет исключить возможность COVID-19, хотя значительно снижает риск развития инфекции и тяжесть ее течения [1]. В клинических исследованиях изучаются многочисленные лекарственные средства, которые обладают потенциальной активностью в отношении SARS-CoV-2, однако противовирусные препараты, характеризующиеся доказанной эффективностью в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19, по-прежнему отсутствуют. В нашей стране для лечения SARS-CoV-2 инфекции широко используется фавипиравир, который в рандомизированном клиническом исследовании вызывал более быстрое улучшение состояния пациентов по сравнению со стандартной терапией [2], однако остается неясным, снижает ли этот препарат риск прогрессирования COVID-19 и, соответственно, частоту перевода на искусственную вентиляцию легких и смерти больных. При оценке перспектив лечения SARS-CoV-2 инфекции необходимо учитывать, что эффекта от противовирусной терапии следу-



ет ждать только в случае раннего ее назначения (например, в первые 1-3 дня), когда у пациента продолжается репликация вируса и еще нет признаков чрезмерного воспалительного ответа, который определяет тяжесть течения заболевания. Следует отметить, что распространенная в нашей стране практика назначения антибиотиков пациентам с COVID-19 с первых дней инфекции не имеет какого-либо обоснования и смысла, так как антибактериальные средства не обладают противовирусной активностью, а риск вторичных бактериальных инфекций при COVID-19 не так велик, особенно при легком течении заболевания. При этом широкое применение антибиотиков сопровождается распространением резистентности среди бактериальных возбудителей, может привести к различным побочным эффектам, включая диарею и псевдомембранозный колит, и вынуждает чаще использовать резервные антибиотики на госпитальном этапе в случае присоединения бактериальной инфекции. Для подавления гипериммунного воспалительного ответа, вызванного SARS-CoV-2, в настоящее время применяют глюкокортикостероиды, прежде всего дексаметазон, и “антицитокиновые” препараты, в частности ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-6, первые сообщения об эффективности которых при COVID-19 были опубликованы уже вскоре после начала пандемии в Китае и Италии, а затем и в других странах. Препараты этой группы представляют собой моноклональные антитела, которые взаимодействуют с рецепторами ИЛ-6 (тоцилизумаб и сарилумаб) или непосредственно с цитокином (олокизумаб). Российской компанией ЗАО “БИОКАД” разработан еще один ингибитор ИЛ-6 – левилимаб (Илсира), который блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6. Эффективность и безопасность левилимаба изучаются у пациентов с ревматоидным артритом, а в Российской Федерации он был недавно одобрен для патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении COVID-19. Что послужило основанием для регистрации левилимаба по этому показанию?

П.И. Новиков. Эффективность и безопасность левилимаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 изучались в рандомизированном (1:1), двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CORONA, которое проводилось в 12 российских центрах, включая репрофилированные клиники Первого МГМУ им. И.М. Сеченова [3]. В исследование включали взрослых пациентов (18 лет и старше) с SARS-CoV-2 инфекцией, подтвержденной с помощью полимеразной цепной реакции, у которых имелись признаки пневмонии на компьютерной томограмме (КТ) органов грудной клетки и по крайней мере один показатель тяжести заболевания, в том числе увеличение частоты дыханий более 30 в минуту, снижение $SpO_2 \leq 93\%$ или $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст., увеличение распространенности поражения легких более чем на 50% в течение 24-48 ч и др. Необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) была критерием исключения из исследования,

т.е. в него не включали пациентов, находившихся в критическом состоянии. Протокол исследования не допускал применение других моноклональных антител для лечения COVID-19. Пациентам основной группы в дополнение к стандартной терапии вводили подкожно левилимаб в дозе 324 мг (две инъекции по 162 мг одновременно), в то время как больные контрольной группы получали плацебо и стандартное лечение. В случае ухудшения состояния больных в обеих группах разрешалось дополнительное введение левилимаба в дозе 324 мг открытым методом. Исследование не обладало статистической мощностью, достаточной для сравнительного анализа летальности пациентов, поэтому первичным критерием эффективности было стойкое улучшение по шкале ВОЗ на 14-й день после введения исследуемого препарата. Эта шкала предполагает распределение больных с COVID-19 на 7 категорий: 1 – не госпитализировался/выписан, 2 – госпитализирован, но не требуется введение кислорода или другая медицинская помощь, 3 – госпитализирован, введение кислорода не требуется, но проводится другая терапия, 4 – госпитализирован, требуется введение кислорода, 5 – госпитализирован, требуются высокопоточная кислородотерапия или неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), 6 – госпитализирован, требуются ИВЛ или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), 7 – смерть. Критерием стойкого улучшения было снижение категории по шкале по крайней мере на 2 (например, перевод пациента с ИВЛ на введение увлажненного кислорода через канюли или отсутствие необходимости в респираторной поддержке у больного, находившегося на НИВЛ) или достижение категорий 1 или 2 (выписка из стационара или отсутствие необходимости в кислородотерапии и другой медицинской помощи). Кроме того, изучались различные вторичные критерии эффективности, в том числе частота других исходов по указанной шкале, частота перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность лихорадки и госпитализации, изменения лабораторных признаков воспаления.

С апреля по август 2020 г. были рандомизированы 206 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией. Группы левилимаба и плацебо были сопоставимы по среднему возрасту (58,5 и 58,2 года, соответственно), хотя доля пациентов в возрасте ≥ 75 лет была достоверно выше в группе левилимаба (11,7% и 3,9%). Доля мужчин в двух группах составляла 56,3% и 49,5%, соответственно. В обеих группах практически все пациенты относились к категории 4 (58,3% и 61,2%, соответственно) или 3 (38,8% и 37,9%), т.е. получали увлажненный кислород или не нуждались в какой-либо респираторной поддержке. Доля пациентов, принимавших глюкокортикостероиды в обеих группах была очень низкой (4,9% и 8,7%, соответственно), так как исследование проводилось в начале пандемии, когда польза назначения препаратов этой группы вызывала сомнение. Увеличение содержания С-реактивного белка (СРБ), которое в настоящее время является одним из основных

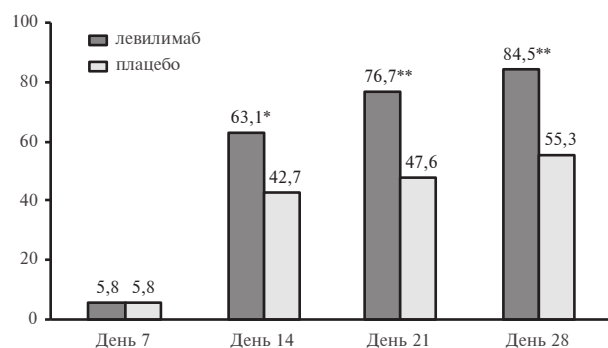


Рис. 1. Доля пациентов (%), состояние которых стабильно улучшилось по клинической шкале (без дополнительного введения левелимаба), в исследовании CORONA. * $p=0,0017$, ** $p<0,0001$

показаний к назначению ингибиторов ИЛ-6, не учитывалось при отборе пациентов в исследование CORONA, однако медиана этого показателя была высокой как в группе левелимаба, так и плацебо (39,8 и 46,0 мг/л, соответственно). При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать тот факт, что 13 (12,6%) и 42 (40,8%) больным двух групп, соответственно, вводился левелимаб открытым методом в связи с ухудшением состояния в качестве “терапии спасения”. Пациентов, получивших повторное введение левелимаба, считали не ответившими на терапию, а для оценки эффективности проводили анализ “non-responder imputation”. Таким образом, значительная часть пациентов группы плацебо также получили инъекцию ингибитора ИЛ-6, что могло способствовать улучшению результатов терапии в контрольной группе и несколько нивелировать эффективность исследуемого препарата.

На 14-й день доля пациентов, состояние которых стабильно улучшилось (без дополнительных инъекций левелимаба открытым методом), в группе левелимаба достоверно превосходила таковую в группе плацебо (63,1% и 42,7%, соответственно; $p=0,0017$). Таким образом, исследование CORONA подтвердило преимущество ингибитора ИЛ-6 перед контролем по первичному критерию эффективности. Выявленные различия между группами сохранялись на 21-й и 28-й дни наблюдения (рис. 1). Эффективность левелимаба подтверждалась и трехкратным снижением потребности в дополнительном введении исследуемого препарата открытым методом, а также результатами анализа ряда вторичных показателей эффективности. Например, на 5-й день доля пациентов, не нуждавшихся в оксигенотерапии, в основной группе была значительно выше, чем в группе плацебо (41,8% и 26,2%, соответственно; $p=0,0186$), а на 30-й день в группе левелимаба было выявлено значительное увеличение доли выписанных пациентов (84,5% и 55,3%, $p<0,0001$). При этом частота перевода пациентов в ОРИТ в основной группе была достоверно ниже, чем в группе плацебо (2,9% и 9,7%, соответственно; $p=0,0449$). Летальность в обеих группах была низ-

кой и достоверно не отличалась между ними (1,9% и 1,0%, соответственно). Лабораторные признаки воспаления, в частности СОЭ и уровень СРБ, постепенно уменьшились в обеих группах, однако после введения левелимаба их динамика была более быстрой (рис. 2). Лечение ингибитором ИЛ-6 было относительно безопасным, в частности системные/оппортунистические инфекции в обеих группах встречались в единичных случаях, а тяжелая нейтропения или реакции гиперчувствительности зарегистрированы не были.

С.В. Моисеев. Таким образом, клиническое исследование CORONA подтвердило, что введение левелимаба в дополнение к стандартной терапии по эффективности превосходит плацебо и вызывает улучшение клинического состояния у части больных COVID-19 ассоциированной пневмонией. Благоприятный эффект препарата проявлялся в течение первой недели после его введения и сохранялся до конца 30-дневного периода наблюдения. Примером успешного применения левелимуба у пациента с тяжелым течением COVID-19 может служить следующее наблюдение.

В.Б. Надточеева. Пациентка С., 56 лет, страдающая сахарным диабетом 2 типа, госпитализирована в отделение для лечения больных коронавирусной инфекцией клиники им. Е.М. Тареева 2 июля 2021 г. на седьмой день болезни с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией (в мазке из носа и ротоглотки выявлена РНК вируса методом полимеразной цепной реакции). Заболела остро: повышение температуры тела до 39,1 °С, резкая слабость, аносмия, малопродуктивный кашель. Амбулаторно получала фавипиравир, апиксабан (в дозе 2,5 мг два раза в сутки) и парацетамол, однако лихорадка и другие симптомы заболевания сохранялись. На 6-й день болезни появилась нарастающая одышка, в связи с чем пациентка была доставлена в клинику машиной скорой помощи.

При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 38,8С. SpO₂ в покое 91%. После незначительной физической нагрузки SpO₂ снижалась до 86-88%. При компьютерной томографии в обоих легких

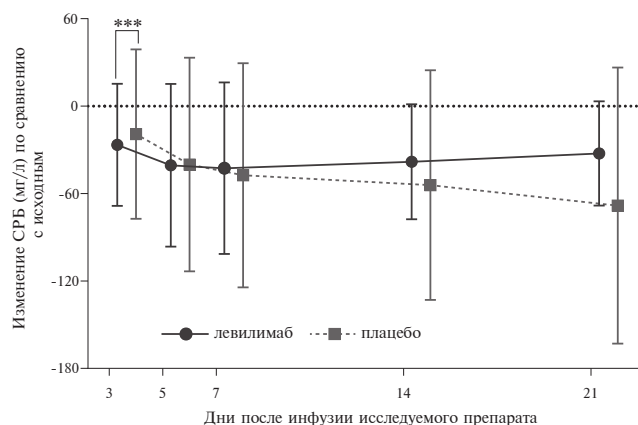


Рис. 2. Динамика содержания СРБ после введения левелимаба и плацебо в исследовании CORONA. * достоверные различия**

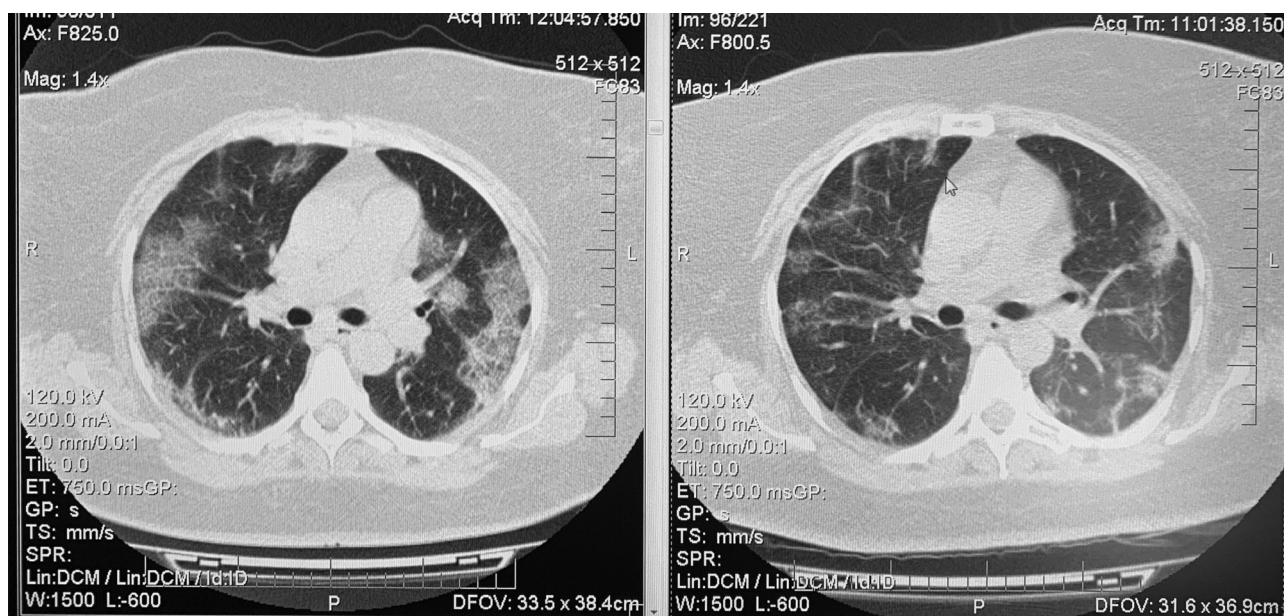


Рис. 3. КТ органов грудной клетки исходно и после лечения. Отмечено уменьшение распространенности интерстициально-го поражения легких

определялись множественные участки уплотнения легочной ткани от степени “матового стекла” до консолидации, ретикулярные изменения, утолщение междолькового интерстиция по типу “булыжной мостовой” (высокая вероятность COVID-19; КТ-3 степени). В отделении проводилось введение увлажненного кислорода через носовые канюли (10-12 л/мин). Начата терапия дексаметазоном в дозе 20 мг/сут внутривенно капельно, продолжен прием апиксабана. На второй день госпитализации температура тела 38,5 °С. В общем анализе крови лейкоцитоз (12100 в мл), снижение количества лимфоцитов (450 в мл) и повышение СОЭ (37 мм/ч). Кроме того, выявлено увеличение содержания СРБ (337 мг/л) и ферритина (949 мкг/л) и активности ЛДГ (707 ед/л).

Учитывая нарастание дыхательной недостаточности, наличие высокой воспалительной активности и неэффективность глюкокортикостероидов в высокой дозе, пациентке однократно введен левелимаб в дозе 324 мг подкожно. В течение суток температура тела нормализовалась, а содержание СРБ снизилось до 260 мг/л, ферритина до 846 мкг/л. В течение последующих 3-5 дней отмечено нарастание SpO₂ до 96% на воздухе, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, а также нормализация содержания СРБ (1,6 мг/л), снижение активности ЛДГ (365 ед/л), концентрации ферритина (336 мкг/л), числа лейкоцитов (9600 в мл) и увеличение количества лимфоцитов (1400 в мл). Через неделю выявлена положительная динамика при компьютерной томографии органов грудной клетки в виде уменьшения зон “матового стекла” (до КТ-2 степени) (рис. 3). Пациентка выписана через 10 дней.

С.В. Моисеев. У пациентов, включенных в исследование CORONA, летальность в группах сравнения

оказалась низкой. Это не позволило изучить эффективность препарата в профилактике смерти пациентов с COVID-19 от прогрессирующего поражения легких. Что известно о влиянии других ингибиторов ИЛ-6 на риск неблагоприятных исходов SARS-CoV-2 инфекции?

М.Ю. Бровко. Первые случаи успешного применения тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19 были описаны в начале пандемии и послужили основанием для проведения большого числа неконтролируемых и контролируемых исследований препаратов этой группы. Хотя польза назначения ингибиторов ИЛ-6 представлялась очевидной, тем не менее, результаты клинических исследований оказались противоречивыми. Нерандомизированные исследования в основном демонстрировали эффективность тоцилизумаба [4,5]. Например, в ретроспективном американском исследовании STOP-COVID эффективность тоцилизумаба изучали у 3924 пациентов с COVID-19, поступивших в ОРИТ (62,8% мужчин, медиана возраста 62 года) [6]. 433 (11,0%) из них получили тоцилизумаб в течение первых 2 дней после госпитализации в ОРИТ. Лечение ингибитором ИЛ-6 ассоциировалось с достоверным снижением риска смерти на 29% по сравнению с контролем (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,56-0,92). В то же время эффективность тоцилизумаба в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19 ассоциированной пневмонии не была подтверждена в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях [7-9]. Так, в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, проводившемся в США, эффективность тоцилизумаба изучали у 243 больных средне-тяжелой COVID-19 пневмонией (медиана возраста 59,8 лет) [9]. 84% из них получали оксигенотерапию. В течение 28 дней частота перевода

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

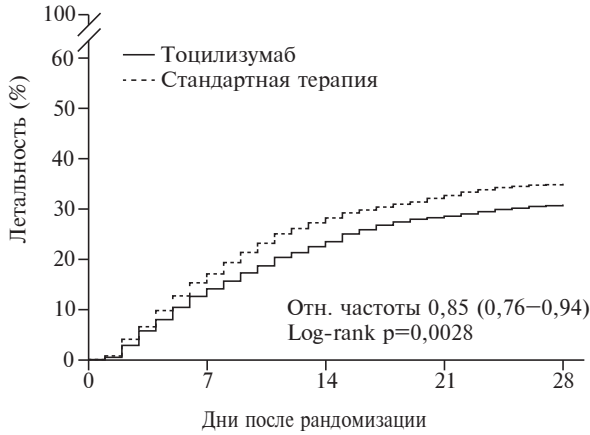


Рис. 4. Летальность в группах больных, получавших тоцилизумаб или только стандартную терапию, в исследовании RECOVERY

на ИВЛ или смерти достоверно не отличалась между группами тоцилизумаба и плацебо (10,6% и 12,5%, соответственно). Лечение тоцилизумабом не привело также к уменьшению риска ухудшения состояния больных или сокращению длительности оксигенотерапии.

Тем не менее, опубликованы результаты нескольких крупных рандомизированных исследований, которые показали эффективность ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 на основании анализа “твердых” конечных точек, таких как необходимость в ИВЛ и летальность. В исследовании EMPACTA у 389 рандомизированных госпитализированных больных с COVID-19 лечение тоцилизумабом привело к достоверному сни-

жению риска интубации или смерти на 44% по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,56; 95% ДИ 0,33-0,97) [10]. В исследовании REMAP-CAP у 803 больных с COVID-19, находившихся в ОРИТ в критическом состоянии, лечение тоцилизумабом или сарилумабом сопровождалось достоверным увеличением выживаемости в течение 90 дней по сравнению со стандартной терапией [11]. И, наконец, в самое крупное рандомизированное исследование RECOVERY, проводившееся в Великобритании, были включены 4116 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, сопровождавшейся гипоксией и увеличением содержания СРБ ≥ 75 мг/л, которые получали тоцилизумаб (n=2022) или только стандартную терапию (n=2094) [12]. Частота применения глюкокортикостероидов составила в целом 82%, т.е. протокол стандартной терапии в этом исследовании соответствовал сложившейся к настоящему времени практике лечения госпитализированных пациентов с COVID-19. На момент рандомизации у 14% больных проводилась ИВЛ, у 41% – неинвазивная респираторная поддержка, включая высокопоточную оксигенотерапию и НИВЛ, а 45% пациентов нуждались только во введении кислорода. Во всей выборке лечение тоцилизумабом привело к достоверному снижению летальности пациентов на 15% (p=0,0028; рис. 4). 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). Результаты лечения были в целом сходными в различных выборках пациентов, выделенных в зависимости от демографических и клинических показателей (рис. 5), однако обращает на себя

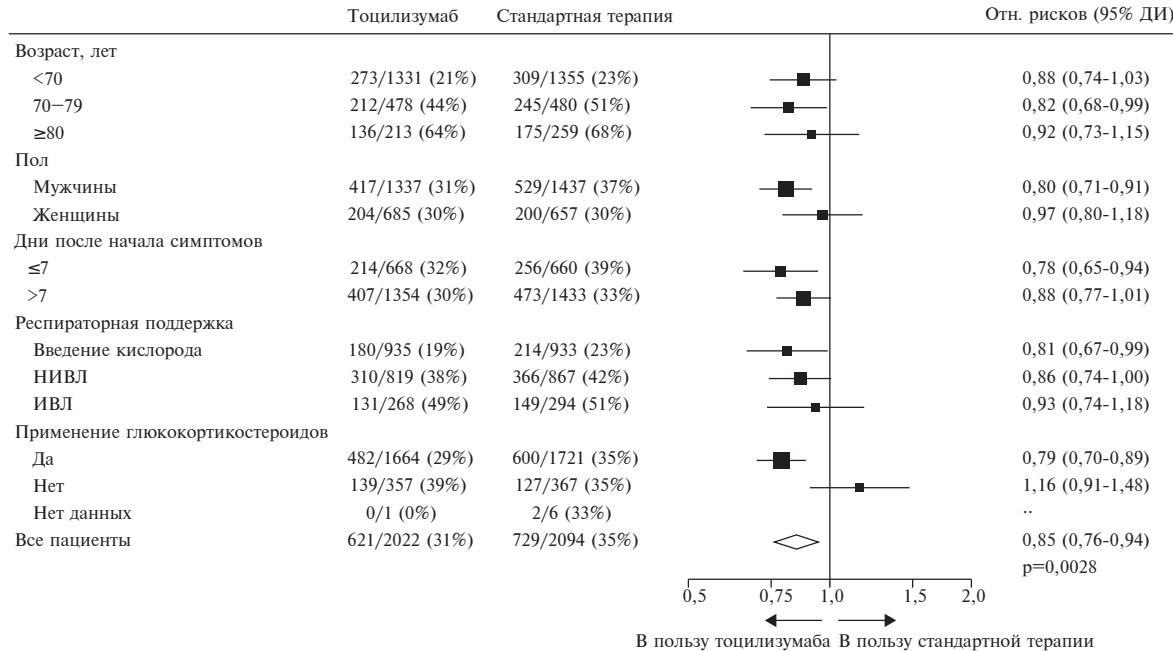


Рис. 5. Отношение рисков смерти (95% ДИ) при введении тоцилизумаба или только стандартной терапии в различных выборках пациентов в исследовании RECOVERY

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. Приведенные данные могут указывать на более высокую эффективность комбинированной терапии ингибиторами ИЛ-6 и глюкокортикостероидами, хотя протокол исследования RECOVERY не предполагал изучение этого вопроса.

С.В. Моисеев. Применение ингибиторов ИЛ-6, включая левилимаб, предусмотрено во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронариврусной инфекции, которые постоянно обновляются Минздравом Российской Федерации на протяжении пандемии. В июне 2021 г. назначение тоцилизумаба для лечения COVID-19 было одобрено Американской администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) у взрослых пациентов и детей, получающих системные глюкокортикостероиды и нуждающихся в оксигенотерапии, НИВЛ, ИВЛ или ЭКМО. В каких случаях и когда следует применять левилимаб или другие ингибиторы ИЛ-6 у пациентов с COVID-19?

Л.А. Акулкина. В последнее время увеличилось количество пациентов с COVID-19, которые самостоятельно или по рекомендации врача начинают прием иммуносупрессивных препаратов, прежде всего глюкокортикостероидов, уже с первых дней инфекции. Подобная практика опасна, так как подавление иммунного ответа при продолжающейся репликации вируса может привести к прогрессированию заболевания. Данную гипотезу подтверждают результаты исследования RECOVERY, в котором изучались различные препараты, в том числе дексаметазон, у пациентов с COVID-19. В этом исследовании лечение дексаметазоном привело к достоверному снижению 28-дневной летальности ($p < 0,001$) госпитализированных пациентов [13]. Благоприятный эффект препарата на выживаемость наблюдался у пациентов, находившихся на ИВЛ или получавших оксигенотерапию, но отсутствовал у больных, не нуждавшихся в респираторной поддержке, а также у пациентов, у которых симптомы инфекции сохранялись менее 7 дней. Таким образом, слишком раннее введение дексаметазона в этом исследовании не улучшало прогноз у пациентов с COVID-19. Это объясняется тем, что воспаление, в том числе вызванное увеличением выброса провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли альфа, является нормальным ответом хозяина на вирусную инфекцию, который необходим для элиминации вируса. Однако у части больных, инфицированных SARS-CoV-2, вирус вызывает чрезмерный воспалительный ответ, который напоминает синдром выделения цитокинов, или “цитокиновый шторм”, описанный при первичном и вторичном гемофагocитарном лимфогистиоцитозе и синдроме активации макрофагов, а также при CAR-T-клеточной терапии онкологических заболеваний [14]. Следует отметить, что при тяжелом течении COVID-19

концентрации циркулирующих цитокинов могут быть значительно ниже, чем при “классическом” синдроме выделения цитокинов или остром респираторном дистресс синдроме другой этиологии [15]. Предложенные ранее критерии диагностики синдрома выделения цитокинов не вполне пригодны для диагностики этого состояния при COVID-19. Например, к числу критериев, включенных в HScore, отнесены двух- или трехстрочковые цитопении (снижение содержания гемоглобина $< 9,2$ г/дл, числа лейкоцитов ≤ 5000 в мл и/или тромбоцитов ≤ 110000 в мл) [16], которые при SARS-CoV-2 инфекции встречаются относительно редко [17,18], хотя лимфопения является одним из ключевых проявлений заболевания. Более того, при COVID-19 часто отмечается нейтрофильный лейкоцитоз, который ассоциировался с более тяжелым течением инфекции [19]. Соответственно, увеличение числа нейтрофилов при этом заболевании далеко не всегда является признаком присоединения бактериальной инфекции и основанием для назначения антибиотиков.

К настоящему времени различными группами авторов разработаны более специфичные для COVID-19 критерии диагностики синдрома выброса цитокинов, хотя общепринятые критерии по-прежнему отсутствуют. R. Sacischi и соавт. предложили использовать три группы критериев, отражающих (1) воспаление (увеличение содержания ферритина, СРБ, нейтрофилов) (2) гибель клеток и повреждение ткани (повышение активности печеночных аминотрансфераз, ЛДГ, D-димера, тропонина) и (3) преренальные электролитные нарушения (снижение анионного разрыва, увеличение содержания хлоридов, калия, креатинина) [20]. Использование указанных критериев позволило выделить пациентов с более тяжелым течением COVID-19, которое характеризовалось необходимостью в более длительной госпитализации и более высоким риском смерти. Кстати, увеличение абсолютного количества нейтрофилов более 11400 в мл авторы расценили как один из критериев диагностики синдрома выделения цитокинов при COVID-19.

V. Webb и соавт. при обследовании 299 госпитализированных пациентов с COVID-19 разработали шкалу sHIS, предназначенную для диагностики гипервоспалительного синдрома на основании анализа 6 критериев: лихорадка, активация макрофагов (гиперферритинемия), гематологические нарушения (увеличение отношения количества нейтрофилов и лимфоцитов), повреждение печени (активность ЛДГ или АСТ), коагулопатия (D-димер) и цитокинемия (СРБ, ИЛ-6 или триглицериды) [21]. Наличие по крайней мере двух из перечисленных критериев ассоциировалось с увеличением риска смерти или интубации.

На практике оценить целесообразность введения ингибиторов ИЛ-6 пациентам с COVID-19 часто несложно и без использования каких-либо шкал. Необходимость в назначении антицитокиновых препаратов обычно наблюдается на 6-9-й день болезни, если у пациента с КТ-признаками COVID-19 ассоциирован-

ной пневмонии сохраняется лихорадка и/или отмечается нарастание лабораторных признаков воспаления, в том числе содержания С-реактивного белка (до 100-400 мг/л и более), ферритина, фибриногена, ИЛ-6, а также D-димера, особенно в сочетании со снижением $SpO_2 \leq 93\%$. Дополнительным доводом в пользу назначения ингибитора ИЛ-6 в подобных случаях может служить наличие факторов риска неблагоприятного течения COVID-19, таких как пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца [22,23].

В.Б. Надточьева. Показания к введению ингибиторов ИЛ-6 иллюстрирует приведенное выше наблюдение. У 56-летней пациентки в конце первой недели болезни выявлена COVID-19 ассоциированная пневмония (КТ-3), сопровождавшаяся гипоксией (снижением SpO_2 до 91% на воздухе), выраженной лимфопенией и высокой воспалительной активностью, в частности содержание СРБ увеличилось до 337 мг/л. Сохранение лихорадки после введения дексаметазона в дозе 20 мг/сут указывало на недостаточную эффективность глюкокортикостероида. На повышенный риск дальнейшего прогрессирования поражения легких при COVID-19 указывало наличие сахарного диабета 2 типа. Однократное подкожное введение левилимаба в дозе 324 мг уже в течение суток привело к нормализации температуры тела и улучшению состояния пациентки, а в течение последующих нескольких дней увеличилось SpO_2 , восстановилось количество лимфоцитов в крови и снизились лабораторные признаки воспаления. Умеренный лейкоцитоз мы расценивали как признак бактериальной инфекции, а воспаления, поэтому лечение антибиотиками не проводилось. Снижение количества лейкоцитов на фоне противовоспалительной терапии подтверждало правильность выбранной тактики лечения.

С.В. Моисеев. В настоящее время во всем мире для лечения COVID-19 широко применяют глюкокортикостероиды. Какова должна быть тактика назначения препаратов этой группы и ингибиторов ИЛ-6? С чего лучше начинать лечение?

В.И. Шоломова. В рандомизированных клинических исследованиях возможные варианты стратегии применения противовоспалительных препаратов у пациентов с COVID-19 не сравнивали. Данных о сравнительной эффективности глюкокортикостероидов и ингибиторов ИЛ-6 в профилактике неблагоприятных исходов заболевания также нет. Тем не менее, не вызывает сомнения, что глюкокортикостероиды обладают широким спектром противовоспалительной активности и дают необходимый эффект у значительной части пациентов с признаками синдрома выделения цитокинов. Глюкокортикостероиды подавляют экспрессию различных провоспалительных цитокинов и повышают выделение цитокинов, обладающих противовоспалительной активностью [24], поэтому их также можно считать антицитокиновыми препаратами, как и генно-инженерные биологические препараты или ингибиторы янус-

киназ. Основным недостатком глюкокортикостероидов являются различные побочные эффекты, однако они чаще встречаются при длительном лечении препаратами этой группы и не представляют особой проблемы при кратковременном применении глюкокортикостероидов, особенно в небольших дозах, у пациентов с COVID-19. Лечение дексаметазоном или другими глюкокортикостероидами может привести к декомпенсации сахарного диабета, однако гликемический профиль обычно улучшается после снижения дозы или отмены этих препаратов. Соответственно, с этих препаратов обычно и начинают лечение. Кстати, в исследовании RECOVERY, в котором изучался тоцилизумаб, практически все пациенты на момент рандомизации уже получали дексаметазон или другие глюкокортикостероиды. Введение ингибитора ИЛ-6 необходимо при отсутствии быстрого ответа на введение глюкокортикостероида и, тем более, при продолжающемся нарастании воспалительного ответа и/или появлении признаков гипоксии. У пациентов со сниженной SpO_2 , а также у больных, относящихся к группе риска, как в нашем наблюдении, лучше не ждать ответа на глюкокортикостероиды, а одновременно с ними сразу вводить ингибитор ИЛ-6.

С.В. Моисеев. В Российской Федерации для подавления чрезмерного воспалительного ответа у пациентов с COVID-19 рекомендуется применение не только глюкокортикостероидов и ингибиторов ИЛ-6, но и других антицитокиновых препаратов, в том числе ингибиторов янус-киназ (барицитиниба и тофацитиниба), ингибитора ИЛ-17 (нетакимаба) и ингибитора ИЛ-1 (канакинумаба), хотя назначение последнего мало реально в связи с очень высокой стоимостью препарата. Да и ингибиторы ИЛ-6 отличаются по механизму действия: левилимаб, тоцилизумаб и сарилумаб блокируют рецепторы ИЛ-6, а олокизумаб взаимодействует с самим цитокином. Обосновано ли комбинированное применение различных препаратов?

М.Ю. Бровко. Если исходить из концепции “цитокинового шторма” как основы прогрессирования COVID-19, то блокада действия различных цитокинов выглядит оправданной, хотя эффективность такого подхода в контролируемых исследованиях не изучалась и, соответственно, не доказана. При ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, опыта комбинированной терапии различными генно-инженерными биологическими препаратами и/или ингибиторами янус-киназ также нет. Речь, конечно, не идет о глюкокортикостероидах, которые, как указано выше, сегодня являются компонентом терапии у большинства госпитализированных пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением COVID-19. Иногда комбинированная терапия является вынужденной мерой, например, в случае ухудшения состояния пациента, не ответившего на пероральный прием ингибитора янус-киназ, необходимо вводить ингибитор ИЛ-6. Различия механизмов действия ингибиторов ИЛ-6, по-видимому, не имеют большого значения, поэтому комбинированное применение разных препаратов этой группы, вряд ли, приве-

дет к усилению эффекта по сравнению с таковым при введении одного и того же препарата. В исследовании CORONA, как и в других исследованиях ингибиторов ИЛ-6, допускалось повторное введение левилимаба открытым методом в случае отсутствия ответа на первую инъекцию исследуемого препарата двойным слепым методом. Как указано выше, доля пациентов, которым потребовалось повторное введение левилимаба, в основной группе составила около 12% и была в 3 раза меньше, чем в группе плацебо. Таким образом, почти в 90% случаев исследователи были удовлетворены результатами однократного введения ингибитора ИЛ-6. Конечно, этот показатель в достаточной мере условный и может существенно отличаться в разных выборках, так как результаты лечения любыми противовоспалительными препаратами в значительной степени зависят от тяжести течения COVID-19.

С.В. Моисеев. Необходимо ли измерять содержание ИЛ-6 при оценке показаний к введению ингибиторов этого цитокина?

М.Ю. Бровко. ИЛ-6 – это один из основных медиаторов воспаления. По данным нескольких мета-анализов, повышение концентрации этого цитокина ассоциировалось с более тяжелым течением и неблагоприятными исходами COVID-19, такими как госпитализация в ОРИТ и смерть [25-27]. Например, в одном из таких исследований у пациентов с осложненным течением COVID-19 содержание ИЛ-6 было почти в 3 раза выше, чем у больных с неосложненными формами заболевания [25]. По нашему опыту, увеличение содержания ИЛ-6 может предшествовать росту других лабораторных признаков воспаления, таких как СРБ, но на короткое время. Однако возможность планового определения концентрации ИЛ-6 имеется не во всех лечебных учреждениях, особенно при наличии большого потока пациентов с COVID-19. Да и измерение содержания этого цитокина не является обязательным, так как оценить необходимость во введении ингибиторов ИЛ-6 можно на основании клинической картины и изменений более доступных лабораторных маркеров, таких как СРБ и количество лимфоцитов в периферической крови. Как и другие лабораторные показатели, уровень ИЛ-6 является неспецифичным и повышается при воспалении любой природы, т.е. он не позволяет дифференцировать синдром выделения цитокинов при COVID-19 от бактериальной инфекции. Измерение содержания ИЛ-6 после введения левилимаба не имеет смысла, так как этот препарат блокирует рецепторы цитокина и не влияет на его содержание, которое обычно остается повышенным несмотря на положительную динамику других маркеров воспаления, в частности содержания СРБ или ферритина.

С.В. Моисеев. Тоцилизумаб выпускается в виде двух лекарственных форм – для внутривенного и подкожного введения, в то время как все остальные ингибиторы ИЛ-6 предназначены только для подкожного применения. Имеет ли значение путь введения этих препаратов при COVID-19?

П.И. Новиков. Однозначно ответить на этот вопрос сложно. С одной стороны, среди ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 лучше всего изучен тоцилизумаб внутривенно, который применялся в большинстве рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований. С другой стороны, всем больным с COVID-19, нуждающимся в ингибиторах ИЛ-6, вводить тоцилизумаб внутривенно нереально, учитывая дефицит этого препарата, который неизбежно усиливается во время подъемов заболеваемости, когда число госпитализированных пациентов быстро увеличивается. К настоящему времени накоплен опыт внутривенного введения подкожных форм ингибиторов ИЛ-6, хотя мы в своей практике чаще вводили их в соответствии с инструкцией по применению. В рандомизированных контролируемых исследованиях эффективность внутривенного и подкожного введения тоцилизумаба не сравнивали, а результаты нерандомизированных исследований оказались противоречивыми [4,28]. С.С. Бобкова и соавт. сопоставили результаты внутривенного (n=114) и подкожного (n=86) введения тоцилизумаба и подкожного применения левилимаба (n=100) и олокизумаба (n=100) у 400 пациентов с COVID-19 [29]. 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 тоцилизумаб не имел преимуществ перед ингибиторами ИЛ-6 для подкожного применения. Доводом в пользу возможности подкожного введения левилимаба служат и результаты рандомизированного исследования CORONA, которое подтвердило преимущество препарата перед плацебо у пациентов с COVID-19. При выборе пути введения необходимо учитывать состояние больного. В более тяжелых случаях, особенно при быстром нарастании гипоксии, вероятно, имеет смысл отдать предпочтение внутривенному введению.

С.В. Моисеев. Тактика медикаментозного лечения средне-тяжелых и тяжелых форм COVID-19 по-прежнему вызывает много вопросов, однако все же в этом направлении удалось достичь существенного прогресса, который прежде всего связан с применением глюкокортикостероидов и ингибиторов ИЛ-6. Потребность в последних в российских лечебных учреждениях остается высокой, поэтому расширение арсенала ингибиторов ИЛ-6 благодаря появлению левилимаба, разработанного российской фармацевтической компанией, имеет очень важное значение. Необходимо подчеркнуть, что эффективность левилимаба в лечении COVID-19 была установлена в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, в то время как многие лекарственные средства, которые в свое время использовали или пытались использовать при SARS-CoV-2 инфекции (гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир и др.), не выдержали этого испытания.

Конфликт интересов: нет.

1. Nogrady B. Mounting evidence suggests Sputnik COVID vaccine is safe and

- effective. *Nature* 2021 Jul 6. doi: 10.1038/d41586-021-01813-2. Epub ahead of print. PMID: 34230663.
2. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Эффективность и безопасность применения фапиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2020;9(4):26-38 [Ruzhentsova TA, Chukhlyayev PV, Khavkina DA, et al. Efficacy and safety of favipiravir in a complex therapy of mild to moderate COVID-19. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* 2020;9(4):26-38 (In Russ.)].
 3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04397562?term=levilimab&draw=2&rank=1>.
 4. Guaraldi G, Meschiaro M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e474-8.
 5. Menzella F, Fontana M, Salvarani C, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. *Crit Care* 2020;24:589.
 6. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):41-51.
 7. 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.
 8. 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.
 9. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;10.1056/NEJMoa2028836. doi:10.1056/NEJMoa2028836.
 10. 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.
 11. 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.
 12. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45.
 13. 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.
 14. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020;383(23):2255-73.
 15. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med* 2020;383(23):2255-73.
 16. Fardet L, Galicier L, Lambotte O. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2613-2620.
 17. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol* 2020;105(5):540-6.
 18. Cheung CKM, Law MF, Lui GY, Wong SH, Wong RSM. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A haematologist's perspective. *Acta Haematol* 2021;144(1):10-23.
 19. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic value of leukocytosis and lymphopenia for Coronavirus Disease severity. *Emerg Infect Dis* 2020;26(8):1839-41.
 20. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(1):88-95.
 21. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e754-6.
 22. 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.)].
 23. 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.)].
 24. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nature Rev Rheumatol* 2020;16(3):133-44.
 25. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2020;30(6):1-9.
 26. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(1):35-7.
 27. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92(11):2283-5.
 28. Kaminski MA, Sunny S, Balabayova K, et al. Tocilizumab therapy for COVID-19: A comparison of subcutaneous and intravenous therapies. *Int J Infect Dis*. 2020;101:59-64.
 29. 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, Protsenko 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.)].

Levilimab, a monoclonal antibody to IL-6 receptors, in COVID-19

P.I. Novikov, M.Yu. Brovko, V.I. Sholomova,
L.A. Akulkina, V.B. Nadtocheeva, S.V. Moiseev

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

Levilimab, a monoclonal antibody interacting with soluble and membrane bound IL-6 receptors, was recently approved in Russia for the treatment of acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients. Efficacy and favorable safety profile of levilimab were shown in the randomised double-blind placebo controlled CORONA trial in 206 patients with COVID-19 associated pneumonia, who had at least one criteria of the disease severity, that is, increased respiration rate, reduced SpO₂ (≤93%) or PaO₂/FiO₂ (≤300 mm Hg), progressive lung disease, etc. The primary end-point of this study was the percentage of patients with stable improvement by ordinal scale (without a need in rescue levilimab injection) at day 14. Stable improvement was achieved in 63.1% and 42.7% of patients in the levilimab and placebo groups, respectively (p=0.0017), and this difference was consistent at the end of 30-day follow-up. Analysis of various secondary end-points, such as a need in rescue open-label levilimab or admission to ICU, confirmed efficacy of IL-6 inhibitor in patients with COVID-19. IL-6 inhibition was not associated with a higher risk of opportunistic infections. The authors present the case of successful levilimab administration in hospitalized patient with hypoxia and systemic inflammation and discuss the practical issues of IL-6 inhibitors use in COVID-19 patients.

Key words. COVID-19, cytokine release syndrome, treatment, IL-6 inhibitors, levilimab.

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, 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.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-67-75.