

Применение левелимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике

Е.В. Тавлуева¹, И.Г. Иванов^{2,3}, К.А. Лыткина⁴, П.А. Плесовский⁵, Т.В. Безуглая⁶, С.Р. Фридман⁷, Т.А. Мелешкевич^{1,8}, В.В. Стрижелецкий^{2,3}, Г.Г. Мелконян⁴, Г.Ю. Мелик-Оганджян⁴, М.А. Уянаева⁴, Е.А. Безуглая⁶, Д.Н. Хоботников⁷, В.В. Младов⁹, П.С. Пухтинская⁹

¹ГБУЗ "Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева", Москва; ²Санкт-Петербургское ГБУЗ "Городская больница Святого Великомученика Георгия", Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург; ⁴ГБУЗ "Городская клиническая больница №4 ДЗ Москвы", Москва; ⁵ГБУЗ РК "Коми республиканская клиническая больница", Сыктывкар; ⁶ГБУЗ Республики Коми "Республиканская инфекционная больница", Сыктывкар; ⁷Санкт-Петербургское ГБУЗ "Городская больница №40", Санкт-Петербург; ⁸ФГАУ ВО "Российский университет дружбы народов", Москва; ⁹ЗАО БИОКАД, Санкт-Петербург

Для корреспонденции: П.С. Пухтинская, 198515 г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А.

Для цитирования: Тавлуева Е.В., Иванов И.Г., Лыткина К.А. и др. Применение левелимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. Клин фармакол тер 2021;30(3):31-37. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37.

Цель. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности терапии COVID-19 левелимабом в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 и получивших патогенетическую терапию левелимабом в дозе 324 мг подкожно. Эффективность терапии оценивали на основании изменения статуса пациентов и клинико-лабораторных параметров. Для анализа безопасности терапии определяли частоту и профиль нежелательных явлений с оценкой причинно-следственной связи с применением препарата.

Результаты. В исследование были включены 273 пациента (медиана возраста 62,0 года, 62,3% мужчин). У 56,4% из них наблюдалось среднетяжелое течение COVID-19, у 43,2% — тяжелое. У 76,6% пациентов распространенность поражения легочной ткани соответствовала КТ-2-3. У 89,0% больных имелись сопутствующие заболевания. В результате терапии 253 (92,7%) из 273 пациентов были выписаны из стационара, в том числе 9 (3,3%) — после перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Умерли 17 (6,2%) больных, в том числе 9 (3,3%) — после перевода в ОРИТ. 3 (1,1%) пациента были потеряны из-под наблюдения в связи с переводом в другое лечебное учреждение по организационным причинам. У выписанных пациентов продемонстрированы снижение потребности в оксигенотерапии и положительная динамика клинико-лабораторных параметров с купированием лихорадки, снижением уровня СРБ, а также повышением сатурации кислорода и абсолютного количества лимфоцитов. Эффективность левелимаба была выше у пациентов с КТ-1-3 при назначении препарата в первые двое суток от момента госпитализации.

Раннее применение левелимаба сопровождалось существенным сокращением сроков госпитализации вне зависимости от объема поражения по КТ.

Заключение. Исследование свидетельствует о хорошей эффективности и благоприятном профиле безопасности левелимаба в лечении пациентов с осложненным COVID-19. Своевременное подкожное введение препарата у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания обеспечивает наилучшие клинические исходы и может способствовать оптимальному использованию ресурсов здравоохранения в условиях пандемии.

Ключевые слова. Левелимаб, ингибитор рецептора ИЛ-6, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

Оказание медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) является приоритетной задачей национального здравоохранения уже более года. У большинства пациентов (примерно у 80%) инфекция протекает бессимптомно или с легкими проявлениями, в то время как у 20% инфицированных развивается системная воспалительная реакция с осложнениями в виде тяжелого поражения легких, вплоть до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), нарушений коагуляции и полиорганной недостаточности. Наиболее важными факторами риска осложненного течения COVID-19 являются пожилой возраст (старше 60 лет), мужской пол и сопутствующие заболевания, в том числе ожирение, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др. [1].

Ключевые факторы патогенеза жизнеугрожающих осложнений, вызванных SARS-CoV-2, — развитие вирус-индуцированного

дисбаланса в иммунном ответе макроорганизма и гиперактивация врожденного и приобретенного иммунитета, а не прямое цитопатическое действие вируса [2]. При развитии воспалительной реакции в ответ на распознавание вируса происходит мощная индукция синтеза провоспалительных цитокинов — именно эта особенность иммунопатогенеза отличает новую корона-вирусную инфекцию от других сходных нозологий [3]. Гиперактивация врожденного иммунитета, проявляющаяся высоким уровнем провоспалительных цитокинов, определяет тяжесть клинических симптомов и летальность при COVID-19. В связи с тропностью SARS-CoV-2 к пневмоцитам органом-мишенью при данной инфекции являются легкие, а гипервоспалительный иммунный ответ может сопровождаться как ограниченным поражением ткани легких, так и развитием фатальной дыхательной недостаточности [2].

Ведущую роль в патогенезе COVID-19 играет интерлейкин-6 (ИЛ-6), высокий уровень которого связан с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции [4], выраженными структурными изменениями легких, обуславливающими потребность в респираторной поддержке, а также риском летального исхода при COVID-19 [5,6]. В связи с этим ингибирование рецепторов ИЛ-6 рассматривается как один из основных аспектов патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции [7,8].

Левелимаб — рекомбинантное оригинальное моноклональное антитело к α -субъединице рецептора ИЛ-6. Препарат блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6, что позволяет купировать развитие провоспалительного каскада, препятствуя активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, избыточной продукции других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков [9,10]. Левелимаб зарегистрирован в качестве препарата патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при COVID-19 и внесен во Временные методические рекомендации Минздрава РФ, начиная с 8 версий от 03.09.2020 [11].

Целью исследования было провести ретроспективный анализ эффективности и безопасности терапии левелимабом у пациентов с COVID-19 в реальной клинической практике.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ случаев применения левелимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым COVID-19, госпитализированных с ноября 2020 г. по февраль 2021 г. в следующие лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ): ГБУЗ Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева (г. Москва), ГБУЗ “Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения Москвы”, Санкт-Петербургское ГБУЗ “Городская больница Святого Великомученика Георгия”, ГБУЗ РК “Коми республиканская клиническая больница”, ГБУЗ Рес пуб - лики Коми “Республиканская инфекционная больница”, Санкт-Петербургское ГБУЗ “Городская больница №40”.

Диагноз COVID-19 подтверждали с помощью выявления

рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 с применением методик амплификации нуклеиновых кислот или определения иммуноглобулинов классов М, G, A (IgM, IgG, IgA) и/или на основании эпидемиологического анамнеза и типичных клинических проявлений с характерными изменениями в легких на компьютерной томограмме (КТ), результаты которой оценивали по “эмпирической” визуальной шкале [11].

Согласно текущей версии Временных методических рекомендаций [11] помимо левелимаба пациенты получали противовирусную терапию, антибактериальные препараты, глюкокортикостероиды и антикоагулянты.

Левелимаб вводили в дозе 324 мг в виде двух подкожных инъекций в соответствии с Временными методическими рекомендациями МЗ РФ [11] и инструкцией по медицинскому применению препарата [12].

Для оценки эффективности терапии определяли статус пациентов по семикатегориальной шкале, предложенной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) [13], начиная с дня, предшествующего введению левелимаба, и до дня достижения клинического исхода (выписки из стационара или летальный исход). Рассчитывали частоту клинических исходов и долю пациентов, нуждавшихся в различных вариантах респираторной поддержки, а также в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Дополнительно оценивали динамику клинико-лабораторных показателей, в том числе температуры тела, уровня сатурации кислорода, С-реактивного белка (СРБ) и абсолютного числа лимфоцитов.

Оценка безопасности терапии левелимабом проводилась путем определения числа и доли пациентов с нежелательными явлениями (НЯ), профиля выявленных НЯ, а также причинно-следственной связи с применением препарата.

В анализ не включали пациентов, у которых выписка из стационара или летальный исход наступили в день введения левелимаба. При подкожном применении терапевтические концентрации и эффект препарата достигаются в течение двух-трех суток, что не позволяет оценить эффективность его применения у этих пациентов.

С учетом ретроспективного анализа и проведения терапии в рамках действующих рекомендаций этическая экспертиза не проводилась. Все пациенты при поступлении в стационар подписывали информированное согласие на проведение лечебно-диагностических мероприятий.

Статистический анализ. Анализ данных проводился с помощью языка программирования для статистических расчетов R v.4.0.5. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей на основе результатов оценки соответствия полученных распределений нормальному закону с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения подгрупп по этим показателям использовали критерий Манна-Уитни (*Wilcoxon rank-sum test*). Частотные показатели представлены в виде количества и доли пациентов с наличием или отсутствием анализируемого признака. Сравнительный анализ частот проводился с помощью отношения рисков (ОР) и его 95% доверительного интервала (ДИ) или точного критерия Фишера. Для оценки наличия зависимости между переменными проводили регрессионный анализ на основе обобщенной линейной модели (*general linear model*). В зависимости от типа анализируемого исхода применяли логистическую или линейную регрессию.

Результаты

Исходная характеристика пациентов. В ретроспективное исследование были включены 273 больных, демо-

графические и клинические показатели которых на момент введения левелимаба представлены в табл. 1. В исследуемой популяции преобладали мужчины (62,3%). Медиана возраста составила 62 года, при этом большинство пациентов (93,0%) были старше 40 лет, а наиболее многочисленной (49,1%) была возрастная группа 60-79 лет.

У 254 (93,0%) пациентов этиология заболевания подтверждена лабораторным исследованием на наличие РНК SARS-CoV-2 и/или положительным результатом на IgM, IgG, IgA к SARS-CoV-2, у 19 (7,0%) был диагностирован вероятный COVID-19 в соответствии с клиническими проявлениями, эпидемиологическим анамнезом и данными КТ.

Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19 на момент госпитализации были лихорадка, кашель и одышка (рис. 1). Доля пациентов с одышкой возрастала по мере увеличения объема поражения легких: от 66,7% при КТ-1 до 95,2% при КТ-4. В соответствии с классификационными критериями [11] около половины (56,4%) пациентов были госпитализированы в состоянии средней тяжести, у 43,2% констатировано тяжелое течение COVID-19, один пациент поступил в стационар в критическом состоянии с потребностью в инвазивной вентиляции легких (ИВЛ).

У большинства (76,6%) пациентов отмечен средний или значительный (КТ-2 или КТ-3) объем изменений легких, у 14,3% применение левелимаба осуществлялось на фоне минимального объема поражения (КТ-1), у 8,1% – субтотального (КТ-4).

Медиана срока госпитализации пациентов в стационаре

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемой популяции (N = 273)

Показатели	Значения
Мужчины, n (%)	170 (62,3)
Медиана возраста, лет	62,0 (51,0-69,0)
Возраст, лет, n (%)	
до 40	19 (7,0)
40-59	99 (36,2)
60-79	134 (49,1)
80 и старше	21 (7,7)
Объем поражения легких по КТ, n (%)	
КТ-1 (0-25%)	39 (14,3)
КТ-2 (25-50%)	140 (51,3)
КТ-3 (50-75%)	69 (25,3)
КТ-4 (>75%)	22 (8,1)
Нет данных	3 (1,1)
Потребность в оксигенотерапии, n (%)	
Не требуется	23 (8,4)
Низкопоточная оксигенация	176 (64,5)
Высокопоточная оксигенация или НИВЛ	73 (26,7)
ИВЛ или ЭКМО	1 (0,4)
Жизненно-важные показатели	
Температура тела, °С*	38,0 (37,0-38,7)
Сатурация, %*	93 (90-94)
Лабораторные показатели	
С-реактивный белок, мг/мл*	87,0 (48,0-132,7)
Лимфоциты, $\times 10^9/л^*$	0,9 (0,6-1,2)

Примечание: *указаны наиболее отклоняющиеся от нормы значения за сутки на момент введения левелимаба. НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ – инвазивная вентиляция легких, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

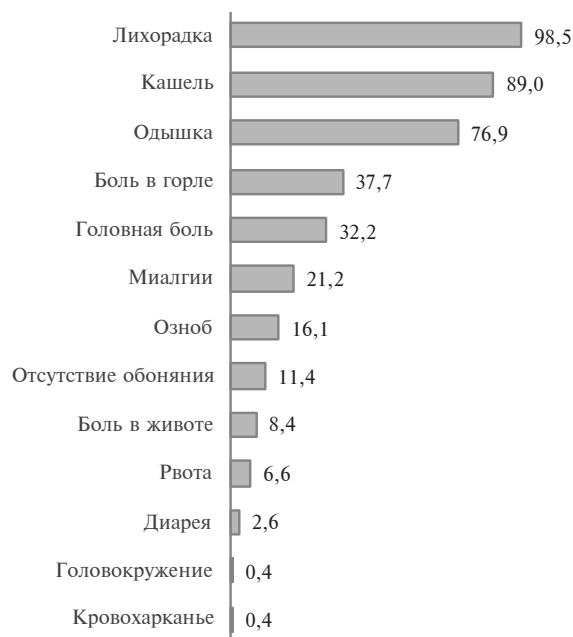


Рис. 1. Частота (%) клинических симптомов при поступлении

нар от момента появления симптомов заболевания составила 7 (5–9) суток. Взаимосвязи между объемом поражения легких и сроком госпитализации не выявлено.

У большинства (89,0%) пациентов имелись сопутствующие хронические заболевания, в том числе у 56,6% – два и более. Чаще всего отмечались сердечно-сосудистые заболевания (79,5%), ожирение (25,6%) и сахарный диабет (22,4%), реже – хронические заболевания почек (14,6%) и легких (11,0%).

Наряду с левелимабом 92% пациентов получали антикоагулянты, 85% – глюкокортикостероиды, 82% – антибактериальные препараты, 64% – фавипиравир, 30% – гидроксихлорохин.

Терапия левелимабом. Левелимаб применяли в составе комплексной терапии согласно актуальным клиническим рекомендациям и подходам, принятым в ЛПУ. Препарат вводили в интервале от 1 до 13 суток после госпитализации (медиана 3 суток [2–5]). У пациентов с КТ-4 решение о назначении препарата врачи принимали в более короткий срок – 2 (1–6) суток. В течение первых двух суток пребывания в стационаре левелимаб получили 104 (38,1%) пациента.

Медиана срока введения левелимаба от момента появления первых симптомов COVID-19 составила 11 (8–13) суток, при этом у 18,7% пациентов патогенетическая терапия левелимабом проведена через 14 и более дней после начала заболевания.

Оценка эффективности. Частота клинических исходов приведена в табл. 2. 253 (92,7%) из 273 пациентов были выписаны из стационара, в том числе 9 (3,3%) –

Таблица 2. Клинические исходы пациентов, получивших терапию левелимабом, n (%)

Исходы	КТ-1 (N=39)	КТ-2 (N=140)	КТ-3 (N=69)	КТ-4 (N=22)	Все пациенты (N=273)
Выписка	39 (100)	131 (93,6)	65 (94,2)	15 (68,2)	253 (92,7)
Без перевода в ОРИТ	38 (97,4)	131 (93,6)	60 (87,0)	13 (59,1)	244 (89,4)
После перевода в ОРИТ	1 (2,6)	0	5 (7,2)	2 (9,1)	9 (3,3)
Летальный исход	0	6 (4,3)	4 (5,8)	7 (31,8)	17 (6,2)
Без перевода в ОРИТ	0	3 (2,1)	1 (1,4)	4 (18,2)	8 (2,9)
После перевода в ОРИТ	0	3 (2,1)	3 (4,3)	3 (13,6)	9 (3,3)
Перевод в другое ЛПУ	0	3 (2,1)	0	0	3 (1,1)

после перевода в ОРИТ. Умерли 17 (6,2%) пациентов, в том числе 9 (3,3%) — после перевода в ОРИТ. Клинический исход у 3 (1,1%) пациентов оценить не удалось в связи с их переводом в другое ЛПУ по организационным причинам. К моменту перевода пациенты достигли клинического улучшения. Этим пациентов не учитывали при анализе эффективности терапии в связи с отсутствием информации о клиническом исходе.

Возраст и пол пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, а также срок госпитализации в стационар не оказывали статистически значимого влияния на клинический исход. В то же время частота выписки пациентов без перевода в ОРИТ была статистически значимо ниже у пациентов с высоким исходным уровнем СРБ и низкой сатурацией кислорода ($p < 0,01$).

Эффективность терапии левелимабом была сопоставимой у пациентов с КТ-1, КТ-2 и КТ-3 и значительно ниже у больных с КТ-4 ($p < 0,01$). На лечение ответили 93,5% (229/245) пациентов с КТ-1-3 и 59,1% (13/22) пациентов с КТ-4. Таким образом, риск комбинированного неблагоприятного исхода (перевод в ОРИТ и/или смерть) при подкожном введении левелимаба у пациентов с КТ 1-3 был на 84,0% ниже, чем у пациентов с КТ-4 (ОР 0,16; 95% ДИ 0,08–0,32).

Соблюдение подходов по выбору антицитокиневой терапии, прописанных в клинических рекомендациях [11], и минимальных сроков с момента поступления в стационар до введения препарата обеспечивало сниже-

ние риска неблагоприятного исхода. Так, среди пациентов с КТ-1-3, которым левелимаб был введен в первые двое суток госпитализации, перевод в ОРИТ и/или летальный исход наблюдались у 2,3% (2/87), а при отсроченном введении препарата (спустя 3 и более суток) и/или у пациентов с КТ-4 (вне зависимости от времени введения) — у 13,1% (24/183). Таким образом, при раннем введении препарата у пациентов с КТ-1-3 риск комбинированного неблагоприятного исхода снизился на 82,0% (ОР 0,18; 95% ДИ 0,04–0,73).

Медиана длительности госпитализации у выписанных пациентов составила 11 (9–14) суток. Она была максимальной у пациентов с КТ-4 — 18 (14–23) суток. Пациенты, которым не потребовался перевод в ОРИТ, были выписаны через 7 (6–9) суток, а пациенты, переведенные в ОРИТ, — через 16 (14–19) суток от момента подкожной инъекции левелимаба. У пациентов с недостаточной эффективностью препарата перевод в ОРИТ происходил через 1 (1–4) сутки, летальный исход — через 9 (6–14) суток от момента введения.

Применение левелимаба в первые двое суток от момента поступления в стационар сопровождалось статистически значимым сокращением длительности госпитализации по сравнению с его отсроченным введением (спустя 3 и более суток) вне зависимости от степени поражения легких ($p < 0,01$). Наиболее существенное сокращение медианы длительности госпитализации отмечено у пациентов с КТ-4: с 22,0 (15,0–25,7)

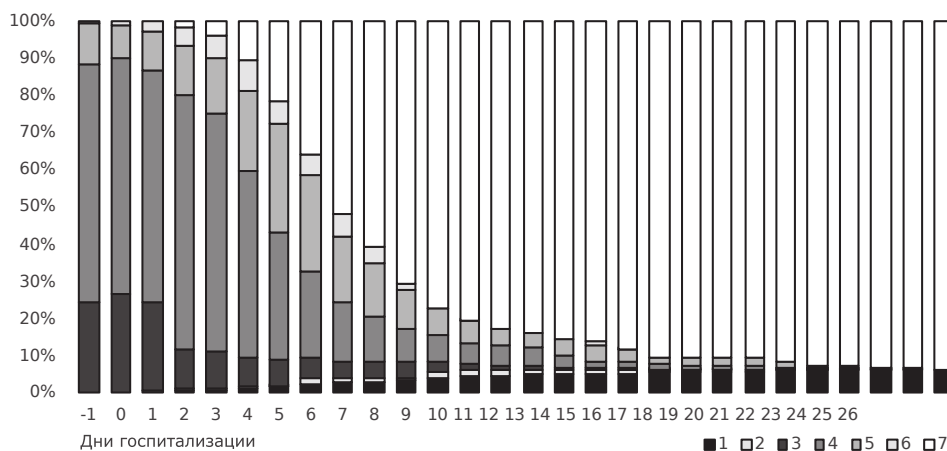


Рис. 2. Динамика статуса пациентов по семикатегориальной шкале. 1 — смерть, 2 — необходима ИВЛ/ЭКМО, 3 — необходима НИВЛ, 4 — необходима оксигенотерапия, 5 — необходима другая медицинская помощь, 6 — находится под наблюдением, 7 — выписан из стационара. День 0 — подкожное введение левелимаба.

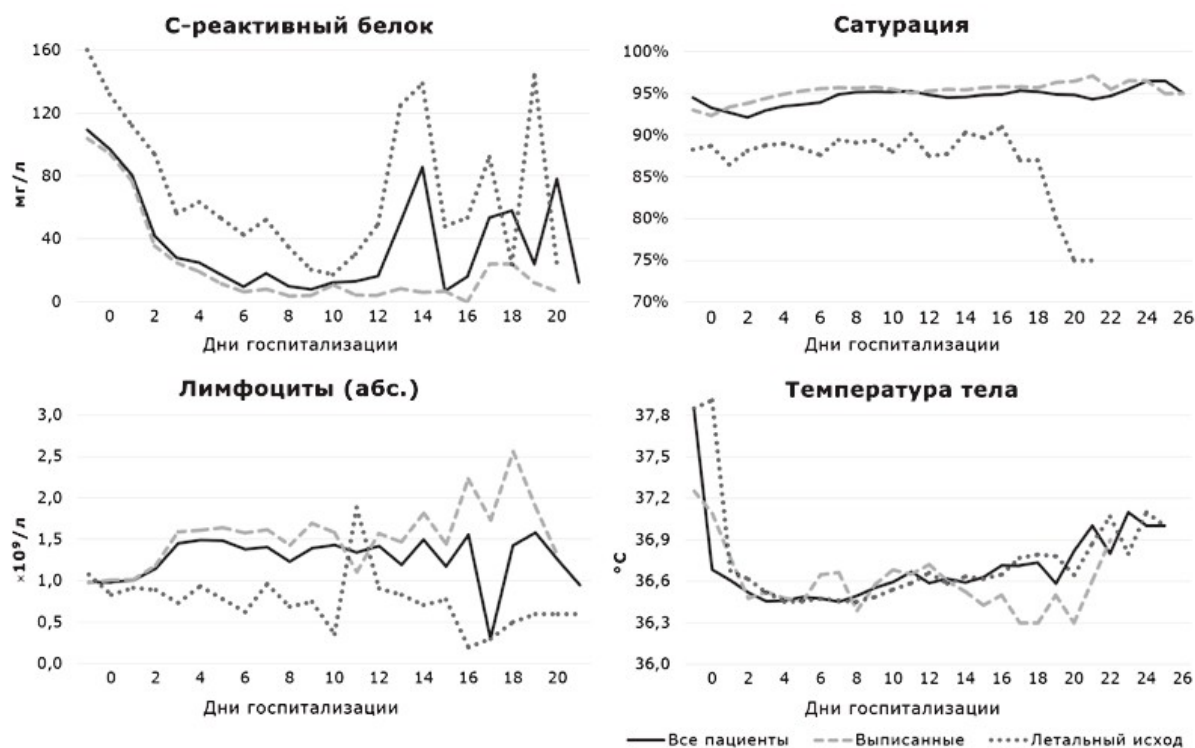


Рис. 3. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии левелимабом. День 0 - подкожное введение левелимаба.

до 12,0 (9,7-18,3) суток. У пациентов с КТ 1-3 при раннем введении препарата длительность госпитализации сокращалась с 12,0 (10,0-15,0) до 9,0 (7,0-11,0) суток. Время от момента появления симптомов до госпитализации в стационар также негативно влияло на последующую длительность пребывания в стационаре ($p < 0,01$).

Динамика статуса пациентов по семикатегориальной шкале FDA представлена на рис. 2. Число пациентов, нуждающихся в различных вариантах оксигенотерапии, прогрессивно снижалось, начиная с третьих суток после введения препарата. Доля пациентов, выписанных из стационара, значимо увеличивалась уже с конца первой недели и через 14 дней после подкожного введения левелимаба составила 86,0%.

Динамика клинико-лабораторных показателей у всех включенных пациентов и в подгруппах в зависимости от клинического исхода представлена на рис. 3. На фоне терапии левелимабом наблюдалось купирование лихорадки, снижение уровня СРБ, а также повышение сатурации кислорода и абсолютного количества лимфоцитов. В подгруппе умерших пациентов значимая динамика сатурации и абсолютного числа лимфоцитов отсутствовала. Снижение температуры тела и концентрации СРБ наблюдалось у всех пациентов, однако в подгруппе с летальным исходом, начиная с конца второй недели, отмечена отрицательная динамика этих параметров, что в большинстве случаев можно объяснить развитием вторичной бактериальной инфекции

в условиях ОРИТ.

Оценка безопасности. Доля пациентов с клинически значимыми нежелательными явлениями (НЯ) составила 4,8% (13/273). Чаще всего – у 6 (2,2%) пациентов – отмечалось повышение активности aminотрансфераз (АЛТ и АСТ). Стоит отметить, что пациенты с клинически значимым повышением АСТ/АЛТ помимо левелимаба получали противовирусные и антибактериальные препараты (прежде всего фавипиравир и фторхинолоны), которые часто вызывают повышение активности печеночных ферментов.

Развитие вторичной бактериальной инфекции наблюдалось у 7 (2,6%) пациентов, 5 (1,8%) из которых умерли. До момента возникновения этого осложнения пациенты были переведены в ОРИТ, где им проводилась неинвазивная или инвазивная вентиляция легких.

У 1 (0,3%) пациента развилась сегментарная односторонняя тромбоэмболия легочной артерии с благоприятным исходом. В качестве ключевой причины была рассмотрена гиперкоагуляция, вызванная SARS-CoV-2. Связь данного НЯ с левелимабом расценена исследователем как маловероятная.

У 1 (0,3%) пациента с сопутствующей хронической почечной недостаточностью на вторые сутки после введения левелимаба наблюдалось повышение сывороточного содержания креатинина со 143 до 498 мкмоль/л и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с 48,2 до 10,9 мл/мин/1,73 м². Через двое суток значения показателей функции почек вернулись к исходным.

Обсуждение

Применение ингибиторов рецепторов ИЛ-6 рассматривается как один из основных компонентов терапии пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением COVID-19 [8,11,14,15]. Несмотря на противоречивые данные рандомизированных и наблюдательных исследований, последние метаанализы свидетельствуют о том, что применение этих препаратов у пациентов с COVID-19 приводит к снижению летальности, риска перевода в ОРИТ и потребности в инвазивной вентиляции легких [14,15]. Развитие патологической реакции иммунной системы в виде гипервоспаления имеет стадийный характер, поэтому своевременное подавление ИЛ-6-зависимого провоспалительного каскада, способствует предупреждению жизнеугрожающих состояний и осложнений [16,17]. Данный подход был определен как “упреждающая терапия” и отражен во Временных методических рекомендациях Минздрава РФ еще в 2020 году [11].

Проведенный нами анализ показал, что при применении левилимаба доля выписанных из стационара пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 составила 92,7%. При этом уже с третьих суток после введения препарата констатированы снижение потребности в кислородотерапии и активной выписки пациентов из стационара, что может способствовать эффективному использованию коечного фонда и других ресурсов лечебного учреждения. Наилучшие исходы определялись у пациентов с КТ-1-3, которым левилимаб вводили в первые 2 суток после поступления в стационар, что подтверждает целесообразность и эффективность упреждающего подхода в противовоспалительной патогенетической терапии.

Важно, что эффективность терапии левилимабом не зависела от пола, возраста и профиля сопутствующей патологии, которые не являются ограничивающими факторами при выборе данного препарата в качестве терапии COVID-19.

Среди пациентов, у которых лечение оказалось неэффективным, имелись лица, для которых выбор подкожного введения левилимаба не был оптимальным ввиду субтотального поражения легких и быстро развивающихся гиперцитокиновых реакций. Эта ситуация имела место по причине сложностей лекарственного обеспечения в пиковые периоды пандемии и в ряде случаев рассматривалась как терапия отчаяния. В настоящий момент тактика использования левилимаба пересмотрена экспертами: помимо подкожного применения предлагается альтернативный внутривенный путь введения стандартных доз, а также эскалационная схема с двойной дозой 648 мг внутривенно капельно для купирования “цитокинового шторма” при недостаточности других антицитокиновых препаратов с внутривенным путем введения [11]. Учитывая, что в инструкции по медицинскому применению левилимаба зарегистрирован исключительно подкожный путь введения, для принятия решения о внутривенном приме-

нении препарата целесообразно проведение врачебной комиссии с указанием необходимости данной тактики.

Профиль безопасности левилимаба при терапии COVID-19 в целом расценен как благоприятный и сопоставимый с таковым при его использовании для продолжительной терапии ревматоидного артрита [10], а также с профилем безопасности других ингибиторов рецепторов ИЛ-6. С учетом одновременного назначения противовирусных и антибактериальных препаратов у части пациентов можно ожидать повышения активности печеночных аминотрансфераз, однако по нашему опыту оно не сопровождалось повышением содержания билирубина и нарушением функции печени. Хотя инфекционные осложнения являются одним из частых побочных эффектов всех ингибиторов рецепторов ИЛ-6, в проанализированной нами популяции пациентов развитие вторичной бактериальной инфекции наблюдалось в единичных случаях у больных, которые получали терапию в условиях ОРИТ, где предполагается большой объем инвазивных процедур и в целом выше риск инфекций. По отношению к времени введения левилимаба данное осложнение развивалось отсрочено, на фоне ухудшения функции легких и проведения НИВЛ и ИВЛ. Этот факт подчеркивает важность своевременной блокады гипервоспаления с предупреждением потребности в реанимационной поддержке.

Установленный нами факт более поздней госпитализации у пациентов, имевших неблагоприятный исход терапии, актуализирует задачу активного информирования населения о необходимости своевременного обращения за медицинской помощью и готовности лечебных учреждений госпитализировать лиц с осложненным течением COVID-19, особенно имеющих факторы риска неблагоприятного исхода.

Фармакокинетические особенности левилимаба в дозе 324 мг определяют развитие терапевтического эффекта препарата в течение 2-3 суток после его подкожного введения [12], в связи с чем оперативное принятие решения о его назначении в ближайшие двое суток с момента госпитализации у пациентов с КТ-1-3 позволяет получить лучшие клинические результаты.

Ограничением проведенного анализа являются ретроспективный подход и отсутствие группы сравнения, однако полученные данные позволяют судить о месте левилимаба в терапии осложненного течения новой коронавирусной инфекции и преимуществах его подкожного введения у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Эффективность и безопасность внутривенного введения левилимаба у пациентов с COVID-19, которое находит применение в обычной клинической практике в соответствии с Временными методическими рекомендациями [11], требуют дополнительного анализа.

Своевременное применение левилимаба в соответствии с текущими рекомендациями позволяет снизить риск неблагоприятных исходов в виде потребности в реанимационной поддержке и летального исхода более чем на 80% и, таким образом, обеспечить эффективное

оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19 в условиях пандемии.

Заключение

Левелимаб в качестве патогенетической терапии осложненного течения COVID-19 демонстрирует хороший клинический эффект с высокой долей выписанных пациентов на фоне благоприятного профиля безопасности. Своевременное подкожное введение препарата у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции обеспечивает наилучшие клинические исходы и может способствовать оптимальному использованию ресурсов здравоохранения в условиях пандемии.

Конфликт интересов: В.В. Младов и П.С. Пухтинская являются сотрудниками компании ЗАО «БИОКАД». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):420–2.
- Abdulmir A, Hafidh R. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly and children. *Electron J Gen Med* 2020;17:em202.
- García LF. Immune Response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:1441.
- Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;71(8):1937–42.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
- Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.03.30.200448058
- Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies *Front Med* 2020;14(2):117–25.
- Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология 2020;58(3):245–61 [Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6. *Rheumatology Science and Practice* 2020;58(3):245–61. (In Russ.)].
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2017;55(2):201–10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice* 2017;55(2):201–10. (In Russ.)].
- Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Гайдукова И.З. и др. Эффективность и безопасность применения левелимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. Научно-практическая ревматология 2021;59(2):141–51 [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Rheumatology Science and Practice* 2021;59(2):141–51. (In Russ.)].
- https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19 (дата доступа 20.07.2021)
- Инструкция по медицинскому применению препарата Илсира http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3003f770-1557-4b3b-98bf-47f3a95eafeb&t= (дата доступа 20.07.2021)
- COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance. Guidance for Industry, May 11 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention> (дата доступа 18.07.2021)
- Avni T, Leibovici L, Cohen I, et al. Tocilizumab in the treatment of COVID-19 – a meta-analysis. *QJM* 2021 May 19;hcab142.
- Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB. Interleukin-6 (IL-6) inhibitors as therapeutic agents for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Jun 15]. *J Infect Public Health* 2021;14(8):1001–9.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
- Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. *Front Med* 2020;14(2):117–25.

Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice

E.V. Tavlueva¹, I.G. Ivanov^{2,3}, K.A. Lytkina⁴, P.A. Plesovskiy⁵, T.V. Bezuglaya⁶, S.R. Fridman⁷, T.A. Meleshkevich⁸, V.V. Strizheletskiy^{2,3}, G.G. Melkonyan⁹, G.Yu. Melik-Ogandzhanyan⁴, M.A. Uyanaeva⁴, E.A. Bezuglaya⁴, D.N. Khabotnikov⁷, V.V. Mladov⁹, P.S. Pukhtinskaia⁹

¹Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia, ²Saint George the Martyr Municipal Hospital, St-Petersburg, Russia, ³Saint Petersburg State University, St-Petersburg, Russia, ⁴City Clinical Hospital #4, Moscow, Russia, ⁵Komi Republican Clinical Hospital, Syktyvkar, Russia, ⁶Republican Infectious Hospital, Syktyvkar, Russia, ⁷City Hospital #40, St-Petersburg, Russia, ⁸RUDN University, Moscow, Russia, ⁹JSC BIOCAD, St-Petersburg, Russia

Aim. To evaluate the efficacy and safety of levilimab in COVID-19 patients in the real-life clinical practice.

Material and methods. In a retrospective study, we enrolled 273 hospitalized patients (median age 62.0 years, 62.3% males) with moderately severe or severe COVID-19 who were treated with levilimab at a dose of 324 mg subcutaneously. To assess the efficacy of treatment we studied the changes in the status of patients and the clinical and laboratory parameters. The analysis of the safety included the frequency and profile of drug-related adverse reactions.

Results. Moderately severe COVID-19 was diagnosed in 56.4% of patients and severe disease in 43.2% of patients. Most patients (76.6%) presented with bilateral pneumonia involving 25% up to 75% of lung tissue. 89% of patients had concomitant chronic diseases. At the end of follow-up, 92.7% (253/273) of patients were discharged from the hospital, including 9 (3.3%) patients who were admitted to the intensive care unit (ICU). 6.2% of patients (17/273) died, including 9 (3.3%) who were transferred to the ICU. 3 (1.1%) patients were lost from follow-up due to transfer to another hospital for organizational reasons.

Conclusion. Levilimab as a pathogenetic therapy for the complicated course of COVID-19 demonstrates a good clinical effect with a high proportion of discharged patients and favorable safety profile. Timely subcutaneous administration of levilimab in patients with moderate to severe COVID-19 provides the best clinical outcomes.

Keywords. *Levilimab, IL-6 receptor inhibitor, new coronavirus infection, COVID-19.*

Conflict of interest: V.V. Mladov and P.S. Pukhtinskaia are employees of JSC BIOCAD. Other authors declared no conflict of interest.

Correspondence to: P.S. Pukhtinskaia. Svyazi str., 34a, Strelna, St-Petersburg 198515, Russia.

To cite: Tavlueva 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.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37.