

Опыт упреждающей терапии ингибиторами рецептора ИЛ-6 и перспективы ее применения в рамках эволюции COVID-19

18 июня 2022 г., Санкт-Петербург
Резолюция

Экспертный совет

В.П. Чуланов¹, Б.А. Бакиров², Н.Н. Везикова³, В.Н. Городин⁴, М.В. Журавлева⁵, А.И. Загребнева^{6,7}, И.Г. Иванов^{8,9}, Н.В. Ломакин^{10,11}, Г.В. Лукина^{12,13}, Д.А. Мойсова⁴, З.Ю. Мутовина^{6,11}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Миннауки и ВО России, Петрозаводск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁵ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

¹¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

¹²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Председатель совета – проф. В.П. Чуланов

Аннотация

18 июня 2022 г. в Санкт-Петербурге состоялся Экспертный совет под председательством главного внештатного специалиста по инфекционным болезням Минздрава России профессора В.П. Чуланова.

Цель. Рассмотрение следующих вопросов:

- 1) анализ опыта применения препарата левелимаб в качестве патогенетической противовоспалительной терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов;
- 2) обсуждение результатов применения и перспектив упреждающей терапии левелимабом на догоспитальном этапе медицинской помощи с определением оптимальных критериев назначения препарата.

Результаты. С учетом проанализированных данных по клинической эффективности и безопасности экспертами предложены рекомендации по применению препарата левелимаб на стационарном и догоспитальном этапах медицинской помощи при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, противовоспалительная терапия, ингибирование рецептора интерлейкина-6, левелимаб

Для цитирования: Чуланов В.П., Бакиров Б.А., Везикова Н.Н., Городин В.Н., Журавлева М.В., Загребнева А.И., Иванов И.Г., Ломакин Н.В., Лукина Г.В., Мойсова Д.А., Мутовина З.Ю. Опыт упреждающей терапии ингибиторами рецептора ИЛ-6 и перспективы ее применения в рамках эволюции COVID-19. Экспертный совет. Резолюция. Терапевтический архив. 2022;94(8):1028–1035. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201788

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лукина Галина Викторовна** – д-р мед. наук, проф., зав. научно-исследовательским отд. ревматологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(916)675-96-02; e-mail: gvl3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7958-5926

Чуланов Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф., председатель Экспертного совета, зам. дир. по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ ФПИ, гл. внештат. специалист Минздрава России по инфекционным болезням. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Бакиров Булат Ахатович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-3297-1608

Везикова Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф., гл. внештат. специалист по терапии (Республика Карелия), зав. каф. госпитальной терапии медицинского фак-та ФГБОУ ВО ПетрГУ. ORCID: 0000-0002-8901-3363

Городин Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., гл. внештат. специалист по инфекционным болезням Минздрава России в Южном Федеральном округе, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии фак-та повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0003-3062-7595

✉ **Galina V. Lukina.** E-mail: gvl3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7958-5926

Vladimir P. Chulanov. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Bulat A. Bakirov. ORCID: 0000-0002-3297-1608

Natalia N. Vezikova. ORCID: 0000-0002-8901-3363

Vladimir N. Gorodin. ORCID: 0000-0003-3062-7595

Experience of anticipatory therapy with IL-6 receptor inhibitors and perspectives for its use in the evolution of COVID-19

Vladimir P. Chulanov¹, Bulat A. Bakirov², Natalia N. Vezikova³, Vladimir N. Gorodin⁴, Marina V. Zhuravleva⁵, Alena I. Zagrebneva^{6,7}, Igor G. Ivanov^{8,9}, Nikita V. Lomakin^{10,11}, Galina V. Lukina^{12,13}, Diana L. Moysova⁴, Zinaida Iu. Mutovina^{6,11}

¹National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;

⁴Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁵Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia;

⁶City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia;

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁸City Hospital of St. George the Great Martyr, Saint Petersburg, Russia;

⁹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

¹¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

¹²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

¹³Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

The Advisory Board chaired by the chief specialist in infectious diseases of the Ministry of Health of Russian Federation, Professor V.P. Chulanov was held on June 18, 2022 in Saint Petersburg.

Aim. The main purpose of the Board was following discussion:

- 1) the analysis of the real-world data of levilimab as an anticipatory therapy for COVID-19 in hospitalized patients;
- 2) the review of the experience and perspectives of levilimab as an anticipatory anti-inflammatory option for outpatient patients who meet defined clinical and laboratory criteria.

Results. The analyzed data on clinical efficacy and safety formed the basis of recommendations proposed by experts for the use of levilimab in the inpatient and outpatient medical care for COVID-19.

Keywords: COVID-19, anti-inflammatory therapy, interleukin-6 receptor inhibition, levilimab

For citation: Chulanov VP, Bakirov BA, Vezikova NN, Gorodin VN, Zhuravleva MV, Zagrebneva AI, Ivanov IG, Lomakin NV, Lukina GV, Moysova DL, Mutovina ZI. Experience of anticipatory therapy with IL-6 receptor inhibitors and perspectives for its use in the evolution of COVID-19. Expert Council. Resolution. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):1028–1035. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201788

Журавлева Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф., гл. внештат. специалист – клинический фармаколог Департамента здравоохранения г. Москвы, зам. дир. центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: 0000-0002-9198-8661

Загребнева Алена Игоревна – канд. мед. наук, гл. внештат. специалист-ревматолог Департамента здравоохранения г. Москвы, зав. отд-нием ревматологии ГБУЗ «ГКБ №52», врач-ревматолог высшей категории, доц. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3235-1425

Иванов Игорь Григорьевич – врач-кардиолог высшей квалификационной категории, зам. глав. врача по медицинской части, рук-ль Центра диагностики и лечения артериальной гипертензии и атеросклероза СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», ассист. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0003-3040-4009

Ломакин Никита Валерьевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием неотложной кардиологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», гл. специалист-кардиолог УД Президента РФ, доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0001-8830-7231

Мойсова Диана Леонидовна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии фак-та повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0003-3920-5997

Мутovina Зинаида Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ревматологии ГБУЗ «ГКБ №52», доц. каф. общей терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0001-5809-6015

Marina V. Zhuravleva. ORCID: 0000-0002-9198-8661

Alena I. Zagrebneva. ORCID: 0000-0002-3235-1425

Igor G. Ivanov. ORCID: 0000-0003-3040-4009

Nikita V. Lomakin. ORCID: 0000-0001-8830-7231

Diana L. Moysova. ORCID: 0000-0003-3920-5997

Zinaida Iu. Mutovina. ORCID: 0000-0001-5809-6015

Актуализация проблемы

Особенностью осложненного течения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 является патологическая гиперактивация иммунной системы с бесконтрольной выработкой провоспалительных цитокинов и развитием жизнеугрожающих последствий в виде острого респираторного дистресс-синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также цитокин-опосредованного повреждения тканей и органов [1–3]. При этом интерлейкин (ИЛ)-6 является ключевым провоспалительным цитокином, реализующим свое действие классическим путем активации клеток, экспрессирующих мембранный рецептор ИЛ-6, а также оказывающим плейотропное влияние на большую часть клеток организма через растворимые рецепторы и транс-сигнальный путь [3]. Высокий уровень ИЛ-6 ассоциирован с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и выраженным повреждением органов и тканей, а также высокой вероятностью развития острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса и наступления летального исхода [4, 5]. Ингибция рецептора ИЛ-6 рассматривается в качестве основной патогенетической терапевтической опции, продемонстрировавшей снижение 28–30-дневной смертности, риска перевода в реанимацию и потребности в инвазивных вариантах оксигенотерапии, а также сокращение продолжительности госпитализации [6–11].

Представителем класса ингибиторов рецептора ИЛ-6 является препарат левелимаб (Илсира®, АО «БИОКАД», Россия) – оригинальное рекомбинантное моноклональное антитело с пептидной последовательностью, максимально приближенной к IgG1 человека. Препарат зарегистрирован для терапии COVID-19 и ревматоидного артрита*. Особенностью молекулы левелимаба является глубокая модификация Fab и Fc фрагментов, которая нацелена на повышение аффинности к мишени, улучшение фармакокинетических параметров с удлинением периода полувыведения и снижение явлений цитотоксичности с улучшением переносимости терапии [12], что обусловило его клиническую эффективность и безопасность у пациентов с осложненным течением COVID-19 и ревматоидным артритом.

Опыт применения левелимаба в качестве патогенетической противовоспалительной терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов

Эксперты рассмотрели результаты применения препарата левелимаб как в рамках клинической разработки, так и в условиях реальной клинической практики. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании CORONA на популяции больных с тяжелым течением COVID-19, не требующих механической вентиляции легких [13], показано, что в 1,5 раза большее число пациентов достигают устойчивого клинического улучшения и выписываются из стационара к 14-му дню после однократного подкожного введения 324 мг левелимаба и в 3,3 раза снижается потребность в медицинской помощи в условиях реанимации по сравнению со стандартной терапией (СТ). Пациенты, исходно получившие левелимаб, в 3 раза реже требовали его дополнительного введения в открытом режиме в качестве «терапии спасения», что свидетельствует о лучшем кон-

троле клинических симптомов на фоне лечения левелимабом и большем клиническом эффекте при раннем введении препарата. Важно, что более раннее назначение левелимаба сопровождалось меньшим сроком госпитализации по сравнению с отсроченным его применением в качестве «терапии спасения»: $12,0 \pm 5,78$ сут vs $15,0 \pm 6,01$ сут ($p=0,0391$). В ходе исследования продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата Илсира®. Повышения частоты значимых бактериальных инфекций не наблюдалось, а частота развития нежелательных лекарственных реакций при однократном и повторном введении левелимаба оказалась сопоставимой. Наиболее часто в качестве нежелательных реакций регистрировали повышение активности аспартат- и аланинаминотрансферазы преимущественно легкой и умеренной степени тяжести по СТСАЕ 5.0 (Common Toxicity Criteria for Adverse Events – Общие критерии токсичности для нежелательных явлений). Таким образом, раннее применение левелимаба в качестве упреждающей терапии может способствовать предотвращению развития цитокинового шторма и полиорганного поражения при COVID-19, а также сокращению длительности госпитализации и потребности в реанимационной поддержке, что позволит оптимизировать использование коечного фонда и улучшить прогнозы для пациентов с новой коронавирусной инфекцией. С учетом полученных клинических данных в июне 2020 г. левелимаб стал первым в Российской Федерации препаратом моноклональных антител, который получил регистрацию в качестве патогенетической терапии осложненного течения новой коронавирусной инфекции* и в дальнейшем был внесен в схемы терапии всех вариантов течения COVID-19 согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России [14].

Результаты, полученные в ходе клинического исследования, нашли подтверждение в реальной клинической практике, когда левелимаб использовали как с целью упреждения, так и для купирования цитокинового шторма при COVID-19. Экспертами продемонстрированы данные по клинической эффективности и безопасности подкожного и внутривенного применения левелимаба в лечении среднетяжелого и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [15, 16], в том числе у коморбидных пациентов. В проанализированных когортах успешно выписывались из стационара от 93,8 до 100% пациентов, получивших терапию левелимабом. Наилучшие результаты продемонстрированы у лиц с меньшим объемом поражения легких при раннем назначении препарата. Так, у пациентов со степенью поражения легких по результатам компьютерной томографии (КТ) 1–3, получивших лечение в первые 2 сут госпитализации, наблюдали снижение риска неблагоприятного исхода в виде перевода в реанимацию, и/или летального исхода, и/или поздней выписки из стационара более чем на 80% (отношение рисков 0,18; 95% доверительный интервал 0,04–0,73). Эксперты отметили отсутствие значимых нежелательных реакций при терапии новым ингибитором рецептора ИЛ-6. При этом упреждающее применение левелимаба без дополнительного назначения глюкокортикостероидов имело сопоставимую эффективность и лучший профиль безопасности по сравнению с комбинированной терапией. Это особенно актуально для пациентов с сопутствующей патологией, ограничивающей назначение глюкокортикостероидов.

*Инструкция по медицинскому применению препарата ИЛСИРА®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3003f770-1557-4b3b-98bf-47f3a95eafeb&t=. Ссылка активна на 03.08.2022 [Инструкция по медицинскому применению препарата ИЛСИРА®. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3003f770-1557-4b3b-98bf-47f3a95eafeb&t=. Accessed: 03.08.2022 (in Russian)].

Эволюция SARS-CoV-2 и появление новых субвариантов вируса определяют особенности течения новой коронавирусной инфекции. В частности, при δ -варианте наблюдалось раннее развитие гипериммунной реакции и массивное поражение легких, что определило целесообразность иммуносупрессивного воздействия на ранних этапах болезни [17]. В то же время особенностью варианта омикрон (\omicron) явилась наивысшая степень контагиозности с большой долей (>90%) пациентов, требующих амбулаторного (догоспитального) лечения [18]. Значимая часть из этих пациентов имеют высокие риски осложненного течения COVID-19 ввиду наличия таких факторов, как старший возраст, ко- и мультиморбидность, отсутствие вакцинального иммунитета. Для таких больных важно предусмотреть своевременное купирование гипервоспаления в случае появления и нарастания соответствующих симптомов. При доминировании штамма омикрон (\omicron) наблюдались варианты клинического течения COVID-19, когда на первый план выходили внеплевральные симптомы цитокинового поражения с последующим вовлечением легких. Таким образом, определяется потребность в назначении терапии антицитокиновыми препаратами, начиная с догоспитального этапа, у пациентов с признаками системного воспаления (торпидный характер лихорадки, повышение уровня С-реактивного белка – СРБ, тенденция к лимфопении) на фоне минимального объема или отсутствия поражения легких на КТ. Этот подход позволит более эффективно реализовать принцип упреждающей противовоспалительной терапии с улучшением исходов течения COVID-19.

Результаты применения упреждающей терапии левелимабом на догоспитальном этапе медицинской помощи

Формой выпуска препарата Илсира® является раствор для подкожного введения в преднаполненном шприце, что определяет возможность его применения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях и отражено в инструкции по медицинскому применению. Этот аспект обоснован технической простотой выполнения подкожной инъекции с помощью готовой лекарственной формы, а также благоприятным профилем безопасности препарата.

Экспертами ГБУЗ «ГКБ №52» (Москва) представлен опыт упреждающей терапии левелимабом амбулаторных пациентов со среднетяжелым или легким течением заболевания и высоким риском развития осложнений COVID-19 путем подкожного однократного введения препарата в дозе 162 мг на фоне СТ [19]. Критериями для назначения левелимаба стали положительный результат полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2, объем поражения легких степени КТ 1, уровень сатурации (SpO_2) не менее 96%, содержание СРБ от 3 до 9 норм (N), лихорадка $37,5^\circ C$ в течение 3 и более дней, абсолютное число лейкоцитов в диапазоне $3,5-9 \times 10^9/л$ и лимфоцитов – $>1,5 \times 10^9/л$. Сравнение осуществляли со СТ, включавшей пероральный антикоагулянт, парацетамол, фавипиравир и левофлоксацин, а также с барицитинибом на фоне СТ. Назначение исследуемой терапии происходило в среднем на 5-е сутки от начала заболевания. По итогам наблюдения на фоне лечения левелимабом наблюдался наименьший % пациентов, потребовавших госпитализации: 26% по сравнению с 28% на СТ и 38,85% – на барицитинибе. В группе получивших левелимаб пациентов отмечена наилучшая динамика изменения концентрации СРБ. На фоне таргетной терапии левелимабом по сравнению со СТ к 5-м суткам продемонстрировано статистически значимое

улучшение показателей коагулограммы (абсолютное число тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время) и снижение уровня фибриногена. Субъективное улучшение общего состояния до удовлетворительного уже к 3-му дню лечения отмечено значимо большей долей пациентов в группе левелимаба. Среди госпитализированных лиц, изначально получивших левелимаб в дополнение к СТ, частота перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии ($n=2$, 9,52%) и длительность пребывания в нем (4 дня) оказались существенно ниже по сравнению со значениями этих показателей как у пациентов в группе барицитиниба в сочетании со СТ [$n=7$, 15,56%; 5 дней (интерквартильный размах 3–6,5)], так и у больных, получивших только СТ [$n=7$, 15,56%; 5 дней (интерквартильный размах 3–6,5)]. Ни один из госпитализированных пациентов в группе левелимаба не потребовал перевода на искусственную вентиляцию легких, в то время как в группе барицитиниба таких пациентов оказалось 5,13%, а в группе СТ – 9,8%. На фоне лечения левелимабом отсутствовали летальные исходы, при этом среди получивших СТ их частота составила 9,8%, а при терапии барицитинибом – 4,17%. Также в ходе госпитализации потребность в кислородной поддержке была в 2,4 раза меньше у пациентов, получивших таргетную терапию левелимабом или барицитинибом (24,07%), по сравнению со СТ (58,18%). Кроме того, доля пациентов с поражением легких степени КТ 4 в группе СТ составила 8 (15,69%), в то время как в группах левелимаба и барицитиниба – 0 (0%) и 2 (4,65%) соответственно. Исследователями отмечен благоприятный профиль безопасности левелимаба как у пациентов, завершивших лечение на амбулаторном этапе, так и у лиц, потребовавших госпитализации. Таким образом, при включении левелимаба в схему терапии легкого и среднетяжелого течения COVID-19 у коморбидных пациентов на амбулаторном этапе продемонстрирован упреждающий противовоспалительный эффект и снижение вероятности прогрессии поражения легочной ткани на фоне оптимального профиля безопасности и удобства однократного режима дозирования. С учетом полученных данных назначение левелимаба в дополнение к СТ у пациентов с COVID-19 в догоспитальном сегменте характеризуется снижением затрат на 14 369 руб. на 1 пациента по сравнению с добавлением барицитиниба, который, согласно текущей версии Временных методических рекомендаций, предложен в качестве патогенетической терапии на догоспитальном этапе. Таким образом, экономия при выборе препарата левелимаб для лечения 100 пациентов составит 1,4 млн руб.

Экспертами также рассмотрен опыт ГБУ г. Москвы «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» по применению левелимаба у пациентов с COVID-19 в ходе оказания скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи, представленный на 21-м Всероссийском конгрессе «Скорая медицинская помощь – 2022» 09.06.2022 [20]. Препарат назначали в случае отказа от медицинской эвакуации пациента с COVID-19 при продолжительности заболевания до 10 сут или возобновления симптоматики после «светлого промежутка» на фоне поражения легких, соответствующего КТ 1–4, в сочетании с 2 или более признаками: лихорадка $>38^\circ C$ в течение 3 и более дней, снижение $SpO_2 \leq 95\%$ или изменение лабораторных показателей (при наличии данных) – повышение концентрации СРБ $>3 N$, снижение абсолютного числа лимфоцитов $<1,5 \times 10^9/л$ или лейкоцитов $<3,5 \times 10^9/л$. Перед назначением оценивали наличие противопоказаний и получали информированное согласие пациента на проведение лечения. Препарат вводили подкожно в дозе 324 мг при поражении

легких, соответствующем КТ 1–2, и в дозе 648 мг – у пациентов с КТ 3–4. В последующем осуществляли динамическое наблюдение специалистами скорой медицинской помощи (СМП) через 24–48 ч, а также наблюдение пациента на дому врачами территориальных поликлиник со взятием крови на 2 и 5-е сутки после введения препарата. При сохранении симптомов цитокинового шторма повторно предлагалась медицинская эвакуация, и в случае отказа определялись показания для повторного проведения терапии левелимабом: сохраняющаяся или возобновившаяся лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, сохранение $\text{SpO}_2 \leq 95\%$, рост концентрации СРБ или сохранение ее на уровне ≥ 3 N. При наличии показаний осуществляли введение левелимаба в дозе 324 мг в сочетании с дексаметазоном (20 мг) внутривенно. Для проведения упреждающей противовоспалительной терапии организовали аналитический блок с целью мониторинга необходимости направления бригад СМП, а также создали запас генно-инженерных биологических препаратов на определенных подстанциях. Проведен анализ эффективности и безопасности упреждающей терапии левелимабом за период с декабря 2020 по декабрь 2021 г. у 514 пациентов по сравнению с контрольной группой из 1002 больных, имевших показания к его назначению, но отказавшихся от введения препарата. Подавляющее большинство пациентов обеих групп (97%) на момент введения левелимаба имели степень поражения легких КТ 1–2. В группе, получившей лечение левелимабом, констатирована меньшая длительность эпидемиологического случая (22,1 vs 25,9; $p < 0,001$), наблюдалась более выраженная положительная динамика снижения концентрации СРБ и ферритина, а также повышения абсолютного числа лимфоцитов. Кроме того, меньшее число пролеченных левелимабом пациентов нуждались в госпитализации (42,6% vs 57,3%; $p < 0,001$), в том числе повторной (1,83% vs 3,3%; $p < 0,01$), а также число койко-дней в группе левелимаба оказалось значительно меньше (10,44 vs 11,13; $p < 0,01$). Помимо этого отмечено статистически значимое снижение летальности в группе левелимаба в целом (4,5% vs 7,6%) и особенно – в группе возрастных пациентов > 60 лет (10,0% vs 13,8%; $p = 0,025$). В ходе лечения левелимабом не зафиксировано случаев нежелательных реакций или осложнений.

Таким образом, своевременное применение левелимаба в качестве упреждающей терапии COVID-19 на догоспитальном этапе, в том числе в рамках стационарозаменяющих технологий (дневного стационара или стационара кратковременного пребывания), при оказании СМП, включая скорую специализированную медицинскую помощь, может способствовать повышению эффективности терапии с улучшением прогноза для пациентов, снижением летальности, сокращением длительности заболевания и потребности в госпитализации, а также позволит уменьшить организационную и финансовую нагрузку на систему здравоохранения с учетом

сокращения сроков госпитализации и числа пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, требующих применения дорогостоящих медицинских технологий в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Выбор оптимального варианта зависит от особенностей организации медицинской помощи в конкретном регионе.

Решение Экспертного совета:

1. С учетом имеющихся данных по клинической эффективности и безопасности рекомендовать следующие варианты применения препарата левелимаб:
 - а) в рамках стационарного лечения у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 при развитии симптомов гипервоспаления с упреждающей целью или для купирования цитокинового шторма согласно действующей версии Временных методических рекомендаций;
 - б) на догоспитальном этапе в качестве упреждающей противовоспалительной терапии в дозе 162 или 324 мг подкожно у пациентов, имеющих соответственно легкое (при наличии факторов риска осложненного течения) или среднетяжелое течение COVID-19 с развитием симптомов системного воспалительного ответа. Введение левелимаба возможно на догоспитальном этапе, в том числе в рамках стационарозаменяющих технологий (дневной стационар, стационар кратковременного пребывания), а также при оказании СМП, в том числе скорой специализированной медицинской помощи.
- При выборе оптимального варианта лечения необходимо учитывать особенности организации медицинской помощи в конкретном регионе.
2. В отношении пациентов с сопутствующими заболеваниями и легким течением COVID-19, при среднетяжелом течении заболевания, а также для лиц, отказавшихся от медицинской эвакуации в стационар, критериями назначения упреждающей терапии препаратом левелимаб на догоспитальном этапе рассматривать этиологически подтвержденную новую коронавирусную инфекцию при наличии 2 и более из следующих критериев:
 - изменения легких, начиная с КТ 0–1, негативная динамика КТ;
 - снижение $\text{SpO}_2 \leq 96\%$;
 - повышение температуры тела $\geq 37,5^\circ\text{C}$ в течение 3 и более дней или $\geq 38,0^\circ\text{C}$ в течение 1 сут и более;
 - СРБ выше нормы (> 15 мг/л);
 - лимфопения $\leq 2,0 \times 10^9$ /л;
 - лейкопения $\leq 4,0 \times 10^9$ /л.
3. Рекомендовать внести изменения в текст Временных методических рекомендаций согласно данным **табл. 1** и **табл. 2**.

Таблица 1. Клинико-лабораторные критерии назначения препарата левелимаб при оказании медицинской помощи на стационарном этапе

Table 1. Clinical and laboratory criteria for prescribing levilimab during inpatient medical care

Показатели	Стационарный этап оказания медицинской помощи		
	Тяжелое и крайне тяжелое течение	Среднетяжелое течение	Легкое течение при наличии факторов риска осложненного течения
	Левелимаб, 648 мг внутривенно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч	Левелимаб, 324 мг внутривенно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч	Левелимаб, 162 или 324* мг подкожно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение подкожно/внутривенно через 24 ч

Таблица 1. Клинико-лабораторные критерии назначения препарата левилимаб при оказании медицинской помощи на стационарном этапе (Окончание)**Table 1. Clinical and laboratory criteria for prescribing levilimab during inpatient medical care (End)**

Показатели	Стационарный этап оказания медицинской помощи		
	Тяжелое и крайне тяжелое течение	Среднетяжелое течение	Легкое течение при наличии факторов риска осложненного течения
<i>Этиологически или клинически подтвержденный диагноз COVID-19 при наличии 3 и более из следующих критериев</i>			
Поражение легких на КТ	КТ 1–4, пневмония среднетяжелой или тяжелой степени по данным рентгенологического исследования	КТ 1–2, среднетяжелая пневмония по данным рентгенологического исследования	КТ 0–1, среднетяжелая пневмония по данным рентгенологического исследования
Снижение SpO ₂	≤93%, одышка в покое/ прогрессирующая одышка в течение 2–3 дней	94–95%, одышка при физической нагрузке	96% и выше, без одышки
СРБ	≥9 N или рост уровня СРБ в 3 раза на 3–5-й дни заболевания	6 N ≤ уровень СРБ < 9 N	3 N < уровень СРБ < 6 N
Температура тела	>38°C в течение 2–3 дней	≥38°C в течение >1 сут	37,5–37,9°C в течение 3 дней и более
Лимфопения	<1,0×10 ⁹ /л	1,0–1,5×10 ⁹ /л	1,5–2,0×10 ⁹ /л
Лейкопения	<3,0×10 ⁹ /л	3,0–3,5×10 ⁹ /л	3,6–4,0×10 ⁹ /л
Лактатдегидрогеназа сыворотки крови	≥1,5 N на 3–5-й дни	–	–
ИЛ-6**	>40 пг/мл	–	–
Ферритин***	≥2 N на 3–5-й дни	–	–

*В случае, если хотя бы один показатель имеет более значимое отклонение от нормы по сравнению с указанным, рассматривается более тяжелое течение.

**Доза левилимаба 324 мг является приоритетной в случае прогрессирования клинико-лабораторных отклонений и у пациентов с ожирением (индекс массы тела 30 кг/м² и более).

***Содержание ферритина и ИЛ-6 сыворотки крови определяется при доступности исследований.

Таблица 2. Клинико-лабораторные критерии назначения препарата левилимаб при оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе**Table 2. Clinical and laboratory criteria for prescribing levilimab during outpatient medical care**

Показатели	Догоспитальный этап (в том числе в рамках стационарозамещающих технологий и при оказании СМП, в том числе скорой специализированной медицинской помощи)	
	Среднетяжелое течение	Легкое течение при наличии факторов риска осложненного течения
	Левилимаб, 324 мг подкожно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение подкожно/внутривенно через 24–48 ч	Левилимаб, 162 или 324* мг подкожно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение подкожно/внутривенно через 24–48 ч
<i>Этиологически или клинически подтвержденный диагноз COVID-19 при наличии 2 и более из нижеперечисленных симптомов</i>		
Поражение легких на КТ	КТ 1–2, среднетяжелая пневмония по данным рентгенологического исследования	КТ 0–1
Снижение SpO ₂	94–95%, одышка при физической нагрузке	96% и более, без одышки
СРБ	6 N ≤ уровень СРБ < 9 N	3 N < уровень СРБ < 6 N
Температура тела	≥38°C в течение более 1 сут	≥37,5°C в течение 3 дней и более
Лимфопения	1,0–1,5×10 ⁹ /л	1,5–2,0×10 ⁹ /л
Лейкопения	3,0–3,5×10 ⁹ /л	3,6–4,0×10 ⁹ /л

*Доза левилимаба 324 мг является приоритетной в случае прогрессирования клинико-лабораторных отклонений и у пациентов с ожирением (индекс массы тела 30 кг/м² и более).

4. Рекомендовать дополнить Приложения актуальной версии Временных методических рекомендаций указанием возможности догоспитального применения препарата левелимаб у пациентов со среднетяжелым и легким течением COVID-19 при высоком риске неблагоприятного течения инфекции в условиях оказания догоспитальной помощи, в том числе в рамках дневного стационара/стационара кратковременного пребывания, при оказании СМП, в том числе скорой специализированной медицинской помощи.
5. Предусмотреть возможность оплаты лечения левелимабом в системе обязательного медицинского страхования с разработкой тарифов для применения на догоспитальном этапе медицинской помощи.
6. Рассмотреть возможность включения препарата левелимаб в комплектацию лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания СМП.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин
 КТ – компьютерная томография
 СМП – скорая медицинская помощь

СРБ – С-реактивный белок
 СТ – стандартная терапия
 SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом (сатурация)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sun X, Wang T, Cai D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:38-42. DOI:10.1016/j.cytogfr.2020.04.002
2. Kronbichler A, Effenberger M, Eisenhut M, et al. Seven recommendations to rescue the patients and reduce the mortality from COVID-19 infection: An immunological point of view. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102570. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102570
3. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(5):878-88. DOI:10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
4. Arulkumaran N, Snow TAC, Kulkarni A, et al. Influence of IL-6 levels on patient survival in COVID-19. *J Crit Care.* 2021;66:123-5. DOI:10.1016/j.jcrc.2021.08.013
5. Copaescu A, Smbert O, Gibson A, et al. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):518-34.e1. DOI:10.1016/j.jaci.2020.07.001
6. Avni T, Leibovici L, Cohen I, et al. Tocilizumab in the treatment of COVID-19-a meta-analysis. *QJM.* 2021;114(8):577-86. DOI:10.1093/qjmed/hcab142
7. 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. *J Infect Public Health.* 2021;14(8):1001-9. DOI:10.1016/j.jiph.2021.06.004
8. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2021;326(6):499-518. DOI:10.1001/jama.2021.11330
9. Kyriakopoulos C, Ntritsos G, Gogali A, et al. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2021;26(11):1027-40. DOI:10.1111/resp.14152
10. Vela D, Vela-Gaxha Z, Rexhepi M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(5):1955-63. DOI:10.1111/bcp.15124
11. Rubio-Rivas M, Forero CG, Mora-Luján JM, et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2021;41(11):884-906. DOI:10.1002/phar.2627
12. 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 Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-201-210
13. 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. DOI:10.1007/s00011-021-01507-5
14. Рекомендации для врачей по COVID-19. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19. Ссылка активна на 03.08.2022 [Rekomendatsii dlia vrachei po COVID-19. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Available at: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19. Accessed: 03.08.2022 (in Russian)].
15. 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. *Клиническая фармакология и терапия.* 2021;30(3):7-13 [Tavlueva EV, Ivanov IG, Lytkina KA, et al. Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2021;30(3):7-13 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-3-31-37
16. Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Зотов С.В., и др. Особенности упрждающей противовоспалительной терапии левелима-

- бом при COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):14-23 [Gorodin VN, Moiseva DL, Zotov SV, et al. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with COVID-19. *Infectious diseases*. 2021;19(3):14-23 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2021-3-14-23
17. Wang Y, Chen R, Hu F, et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101129. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101129
18. Письмо Минздрава России от 15 апреля 2022 г. №17-6/И/2-6047 «О направлении методических рекомендаций "Организация оказания медицинской помощи пациентам с симптомами ОРВИ, гриппа, новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и подозрением на нее в амбулаторных условиях, в том числе на дому, взрослому населению"». Режим доступа: <https://base.garant.ru/404708319/>. Ссылка активна на 03.08.2022 [Pis'mo Minzdrava Rossii ot 15 apreliia 2022 g. No. 17-6/I/2-6047 «O napravlenii metodicheskikh rekomendatsii "Organizatsiia okazaniia meditsinskoi pomoshchi patsientam s simptomami ORVI, grippa, novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) i podozreniem na nee v ambulatornykh usloviakh, v tom chisle na domu, vzrosloму naseleniiu"». Available at: <https://base.garant.ru/404708319/>. Accessed: 03.08.2022 (in Russian)].
19. Хрипун А.И., Старшинин А.В., Антипова Ю.О., и др. Опыт применения левилимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):668-74 [Khripun AI, Starshinin AV, Antipova YO, et al. Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):668-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201676
20. 21-й Всероссийский конгресс – Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Скорая медицинская помощь – 2022». Режим доступа: <https://www.medum.org/events/smp-2022.html>. Ссылка активна на 03.08.2022 [21-i Vserossiiskii kongress – Vserossiiskaia nauchno-prakticheskaia konferentsiia s mezhdunarodnym uchastiem «Skoraia meditsinskaiia pomoshch' – 2022». Available at: <https://www.medum.org/events/smp-2022.html>. Accessed: 03.08.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию/The article received: 20.07.2022



OMNIDOCTOR.RU