



Саратовский государственный  
медицинский университет  
имени В. И. Разумовского



# Место ингибиторов интерлейкина 6 в лечении пациентов с COVID-19




Никитина Н.М. - д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии  
лечебного факультета СГМУ



Сергеева М.И. - клинический ординатор кафедры госпитальной терапии  
лечебного факультета СГМУ

Республиканская научно-практическая конференция  
«Инфекционные аспекты в клинике внутренних болезней»  
Донецк 02.04.2021



Ушедший 2020 год  
ознаменован  
стремительным  
распространением  
пандемии вируса  
SARS-CoV-2

С момента начала  
пандемии были  
опробованы различные  
стратегии лечения,  
предложено множество  
препаратов, ни один из  
которых так и не стал  
панацеей

Люди во всем мире  
ждут новых  
эффективных вариантов  
лечения  
инфекции COVID-19

# Обсуждаемые вопросы



Целесообразность применения ингибиторов интерлейкина 6 для лечения тяжелых форм COVID-19

Опыт применения тоцилизумаба на основании данных литературы

Клинический пример применения тоцилизумаба у пациентки с тяжелой формой COVID-19

# Текущая статистика по COVID-19 на 20.03.2021 (в мире)

Всего заражений	<b>123 265 595</b>	
Смертельные случаи	<b>2 718 031</b>	2,2%
Выздоровевшие	<b>99 338 189</b>	80,6%
Сейчас болеют	<b>21 209 375</b>	17,2%

по данным <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

Примерно в 15% случаев заболевание протекает в тяжелой форме с необходимостью применения кислородной терапии, еще в 5 % состояние пациентов критическое.

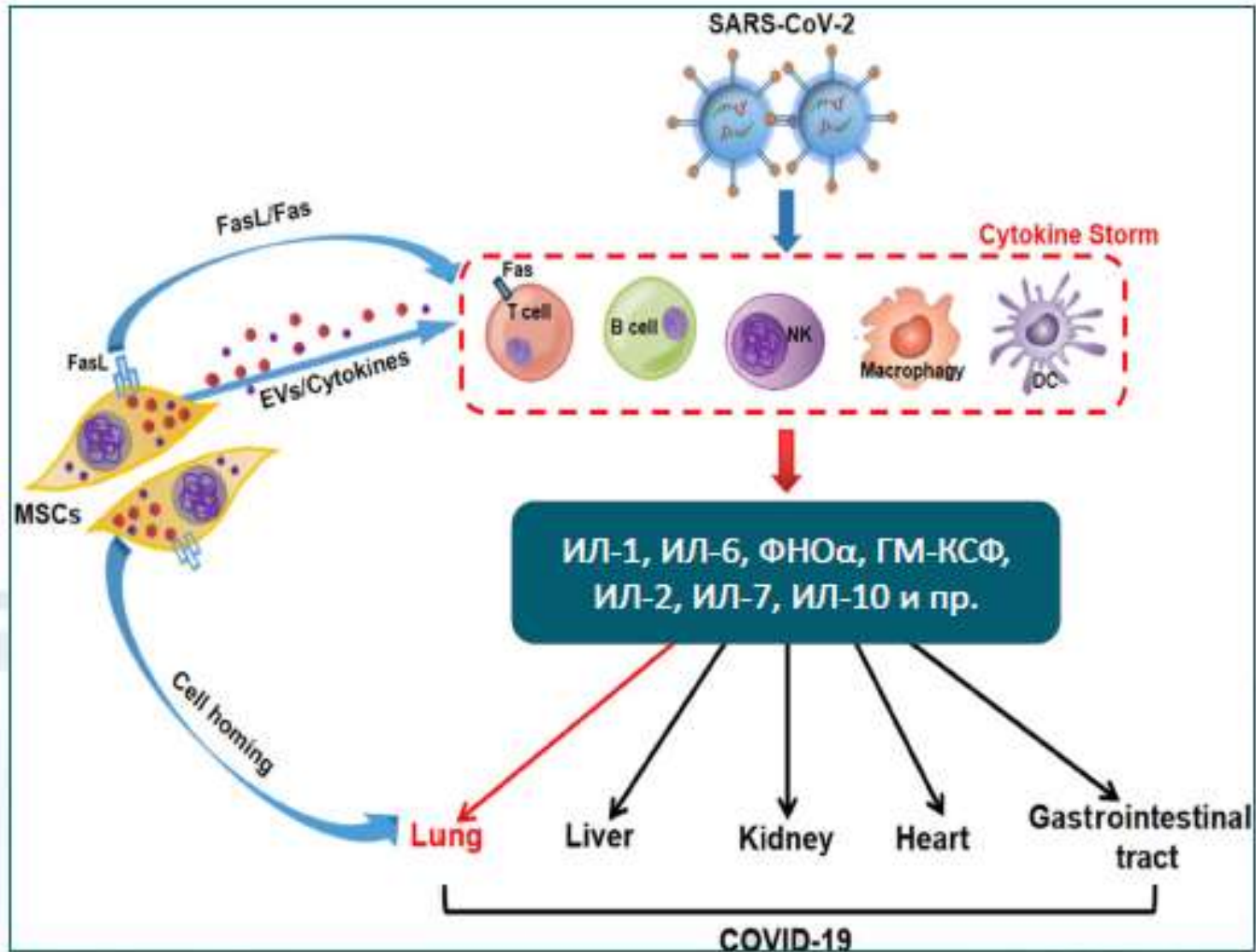
Определение уровня белков острой фазы и провоспалительных цитокинов необходимо для мониторинга течения болезни и контроля лечения.

**"Цитокиновый шторм"** - воспалительная реакция, при которой уровень цитокинов в крови резко возрастает, что приводит к атаке иммунитета на клетки и ткани собственного организма. Следствием этого может стать полиорганная недостаточность и гибель организма.

# Симптомы «цитокинового шторма» при COVID-19



# «Цитокиновый шторм» на молекулярном уровне



## Лабораторные признаки цитокинового шторма:

- Тромбоцитопения и лейкопения
- ↑ Ферритин
- ↑ С-РБ
- ↑ Триглицериды
- ↑ ЛДГ
- ↑ АЛТ, АСТ, билирубин
- ↑ Фибриноген, D-димер
- ↑ ИЛ-6



# Методы иммунокоррекции при COVID-19

## Методы лечения цитокинового шторма

### Медикаментозные

- глюкокортикоиды
- ингибиторы ИЛ-1,6,17
- ингибиторы янус-киназ
- колхицин
- внутривенный иммуноглобулин и пр.

### Экстракорпоральные

- цитокиновая гемосорбция
- селективная плазмофильтрация
- плазмообмен
- плазмаферез

# Ингибитор интерлейкина 6 - тоцилизумаб

Тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6.

Ранее препарат был одобрен для использования у пациентов с ревматоидным артритом, ювенильным идиопатическим артритом и некоторыми васкулитами.

Применение тоцилизумаба при COVID-19 патогенетически обосновано. Однако, дискуссии о его эффективности ведутся до сих пор, продолжаются исследования. Многие клиники имеют собственный уникальный опыт применения этого препарата у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.



# ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА  
И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Версия 10 (08.02.2021)



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

<b>Олокизумаб</b>	Гуманизированные моноклональные антитела изотипа иммуноглобулина G4/каппа, разработанные в качестве антагониста ИЛ-6		160 мг/мл – 0,4 мл подкожно однократно. 360 мг/мл (два шприца) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут.
<b>Левилимаб</b>	Моноклональные антитела, ингибируют рецепторы ИЛ-6. Применяются для лечения юношеского артрита с системным началом и ревматоидного артрита. При лечении COVID-19 предназначены для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов.	Раствор для подкожного введения	324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно однократно. Эскалационная доза – 648 мг в сочетании с ГКС. Четыре преднаполненных шприца (162 мг/0,9 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут.
<b><u>Тоцилизумаб</u></b>		Концентрат для приготовления раствора для инфузий	4-8 мг/кг/введение в сочетании с ГКС. 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут. Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч*.
<b>Сарилумаб</b>		Раствор в шприц-ручке	200 мг или 400 мг в сочетании с ГКС. Предварительно заполненную шприц-ручку в дозировке 200 мг (1 или 2 шприца в зависимости от дозы)) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в капельно в течение 60 минут. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.
<b>Канакинумаб</b>	Моноклональные антитела, ингибируют рецепторы ИЛ-1β. Применяется для лечения юношеского артрита с системным началом, аутовоспалительных синдромов, подагры. При лечении COVID-19 предназначен для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением.	Лиофилизат	Канакинумаб 4-8 мг/кг в/в в сочетании с ГКС. Назначается при невозможности использования или неэффективности тоцилизумаба или сарилумаба. 150 мг лиофилизата растворяют в 1 мл воды для инъекций. Приготовленный концентрат вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы. Не встряхивают. Доза канакинумаба (объем концентрата для приготовления раствора (150 мг/мл) 300 мг – 2 мл 150 мг -1 мл

Под редакцией А. И. Хрипуна

**Клинический комитет ДЗМ:**

Анциферов М. Б., Белевский А. С., Буланов А. Ю., Васильева Е. Ю., Журавлева М. В.,  
Загребнева А. И., Зайратьянц О. В., Лысенко М. А., Мазус А. И., Морозов С. П.,  
Петриков С. С., Плавунин Н. Ф., Попугаев К. А., Проценко Д. Н., Сметанина С. В.,  
Токарев А. С., Тяжелыников А. А., Урожаева Ю. В., Фомина Д. С.,  
Цыганова Е. В., Цибин А. Н., Чурадаев Б. Т.

# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19,

находящихся на стационарном лечении  
в медицинских организациях государственной  
системы здравоохранения города Москвы



## Средняя степень тяжести

### Предотвращение гипериммунной реакции (раннее временное окно):

- ингибиторы JAK-киназ (тофацитиниб и барицитиниб);
- п/к ингибитор ИЛ-6 (олокизумаб);
- п/к ингибиторы рецептора ИЛ-6 (левилимаб, тоцилизумаб, сарилумаб);
- п/к ингибитор ИЛ-17А (нетакимаб).

### Условия назначения:

КТ 1–2 с двумя и более признаками:

- $93 \leq SpO_2 < 97$ ;
- $3N < СРБ < 10N$ ;
- лихорадка  $> 38$  °С в течение 3 дней;
- абсолютное число лимфоцитов  $> 1,0 \cdot 10^9/л$ .

### Оценка эффективности:

- лихорадка купируется на 3–4-е сутки,
- восстановление сатурации на 2–3-е сутки,
- рост лимфоцитов с 2–3-х суток,
- тенденция к нормализации уровня С-реактивного белка на 4–5-й день.

**При отрицательной динамике:** лихорадка, снижение сатурации кислорода, прогрессирование легочного поражения по данным КТ, нарастание уровня СРБ, ферритина – см. лечебную схему тяжелой степени тяжести.

## Тяжелая степень тяжести

### Купирование гипериммунной реакции:

- в/в ингибиторы рецептора ИЛ-6/ИЛ-1 (тоцилизумаб, сарилумаб, канакинумаб).

### Условия назначения:

КТ 2–4 с двумя и более признаками:

- снижение  $SpO_2 \leq 93$  %;
- $СРБ > 10N$  или рост уровня СРБ в 3 раза на 7–12-й день заболевания;
- лихорадка  $> 38$  °С в течение 3–5 дней;
- абсолютное число лимфоцитов  $< 1,0 \cdot 10^9/л$ .

**При отсутствии или недостаточном клиническом эффекте** возможна комбинация п/к ингибитора ИЛ-6 (олокизумаб) с в/в формами или дополнительное назначение (эскалация дозы) ингибиторов рецептора ИЛ-6 через 8–12 часов.

# Тоцилизумаб в обсервационных исследованиях

Страна проведения	Название	Тип исследования	Первичная конечная точка	Эффективность тоцилизумаба
США	Связь между ранним лечением тоцилизумабом и смертностью среди тяжелобольных пациентов с COVID-19 (1)	Многоцентровое когортное исследование	30-дневная смертность	Выявлена, требует подтверждения в рандомизированных исследованиях
Несколько стран Европы и Америки	Снижение смертности у пациентов с COVID-19, получавших тоцилизумаб (2)	Систематический обзор и метаанализ обсервационных исследований	Госпитальная смертность	Выявлена, требует подтверждения в рандомизированных исследованиях

1 - Gupta S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19 //JAMA internal medicine. – 2020.

2 - Malgouyres J., Schoones J. W., Pijls B. G. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies //Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2020.

# Тоцилизумаб в рандомизированных исследованиях

Страна проведения	Название	Тип исследования	Первичная конечная точка	Эффективность тоцилизумаба
США	Эффективность тоцилизумаба у пациентов, госпитализированных с Covid-19 (1)	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Интубация (или смерть для пациентов, умерших до интубации) после введения тоцилизумаба или плацебо	Не значительна
Франция	Эффект тоцилизумаба по сравнению с обычным уходом у взрослых, госпитализированных с COVID-19 и умеренной или тяжелой пневмонией (2)	Многоцентровое, открытое, рандомизированное клиническое исследование	Выше 5 по 10-балльной шкале клинического прогрессирования (ВОЗ-CPS) на 4-й день и выживаемость без необходимости вентиляции (включая неинвазивную вентиляцию) на 14-й день	Не значительна

1 - Salvarani C. et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial //JAMA internal medicine. – 2020.

2 - Hermine O. et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial //JAMA internal medicine. – 2020.

# Тоцилизумаб в рандомизированных исследованиях III фазы компании Hoffmann-La Roche

Страна проведения	Название	Тип исследования	Первичная конечная точка	Эффективность тоцилизумаба
США, Канада, страны Европы	COVACTA (1)	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование	Клинический статус пациентов на основе потребности в интенсивной терапии и / или использовании аппарата ИВЛ	Не значительна
США	REMDACTA (2)	Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование фазы III	Время от приема тоцилизумаба / плацебо до выписки из больницы или «готовности к выписке»	Исследование завершится 16 марта 2021
США	EMRACTA (3)	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование	Совокупная доля участников, которым требуется искусственная вентиляция легких, к 28-му дню	Исследование завершится 1 декабря 2021

1 – Идентификатор *ClinicalTrials.gov*: NCT04320615

2 – Идентификатор *ClinicalTrials.gov*: NCT04409262

3 – Идентификатор *ClinicalTrials.gov*: NCT04372186

По результатам  
завершенных на  
данный момент  
рандомизированных  
исследований,  
тоцилизумаб не  
уменьшил смертность  
пациентов, хотя  
пациенты, получавшие  
тоцилизумаб,  
проводили в больнице  
примерно на неделю  
меньше, чем  
пациенты, получавшие  
плацебо, что само по  
себе может быть  
значимо во время  
пандемии

Поскольку в COVACTA  
оценивалось состояние  
пациентов в  
определенный день,  
хотя разные пациенты  
имели разную  
продолжительность,  
тяжесть заболевания и  
предыдущее лечение,  
в исследовании могли  
быть пропущены  
клинически значимые  
различия между  
группами пациентов,  
поэтому исследователи  
призывают к  
осторожной  
интерпретации  
результатов COVACTA.

Hoffmann-La Roche  
продолжает испытания  
тоцилизумаба в других  
условиях лечения  
COVID-19, в том числе в  
сочетании с  
противовирусными  
препаратами.



# Клинический пример успешного применения тоцилизумаба

Пациентка В., 72 лет  
с сопутствующей  
сердечно-сосудистой  
патологией

11.09

Лихорадка до  
38,5, слабость,  
сухой кашель

12.09

Амбулаторно  
назначен  
азитромицин  
500 мг/сутки  
на 5 дней, без  
эффекта

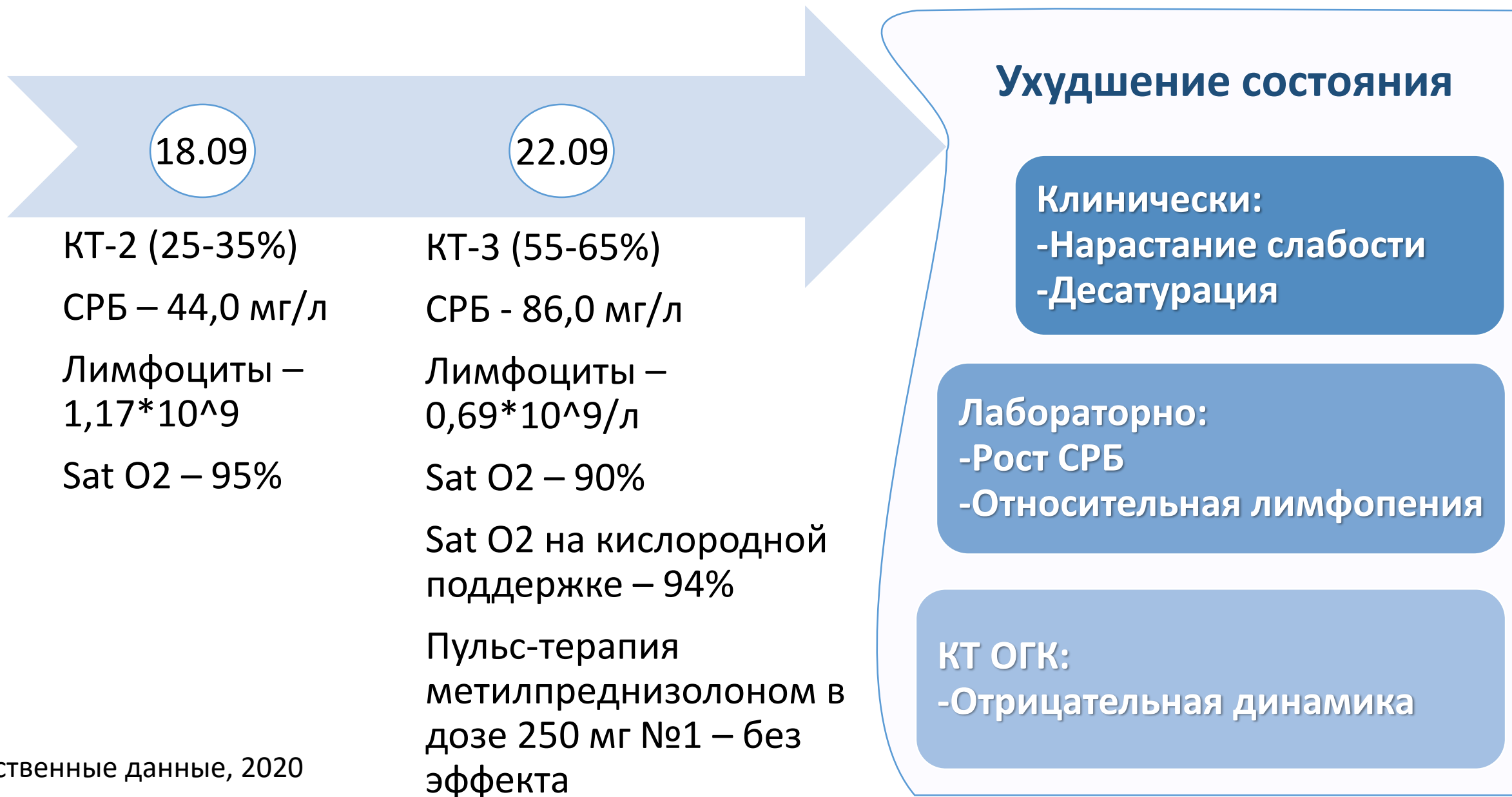
18.09

Госпитализирована в ОКБ

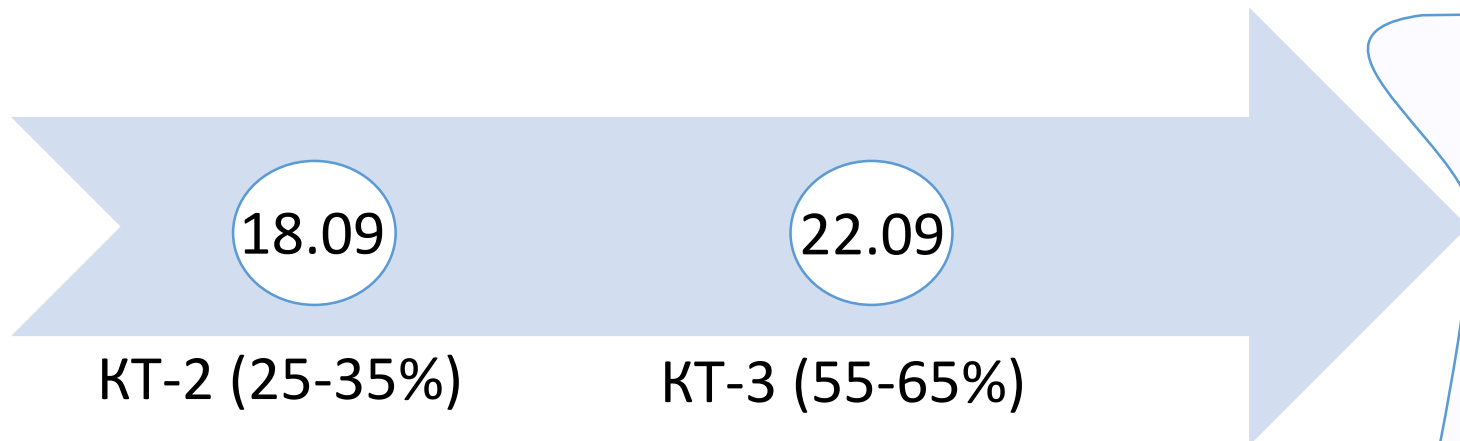
Назначены:

- Гепарин 5000 МЕ п/к 3 р/д
- Цефтриаксон 1 г 2 р/д в/в капельно
- Дексаметазон 20 мг 1 р/д в/в  
капельно

# Развитие «цитокинового шторма»



# Развитие «цитокинового шторма»



18.09

22.09

КТ-2 (25-35%)

КТ-3 (55-65%)

СРБ – 44,0 мг/л

СРБ - 86,0 мг/л

Лимфоциты –  
1,17\*10<sup>9</sup>

Лимфоциты –  
0,69\*10<sup>9</sup>/л

Sat O2 – 95%

Sat O2 – 90%

Sat O2 на кислородной  
поддержке – 94%

Пульс-терапия  
метилпреднизолоном в  
дозе 250 мг №1 – без  
эффекта

## Ухудшение состояния

Клинически  
-Наличие  
-Степень

Ла  
-Р  
-От

**Принято  
решение о  
терапии  
тоцилизумабом  
23.09**

КТ ОГК:  
-Отрицательная динамика

# День введения тоцилизумаба

23.09

10:00  
Введен  
тоцилизумаб  
352 мг в/в  
капельно



21:00  
Sat O2 на  
кислородной  
поддержке – 92%  
СРБ – 124,5 мг/мл  
КТ-4 (75-80%)  
- Дальнейшее  
развитие  
«цитокинового  
шторма» на фоне  
тоцилизумаба



21:30  
Повторно введен  
тоцилизумаб 352  
мг в/в капельно.  
Назначена пульс-  
терапия метил-  
преднизолоном в  
дозе 250 мг №2

# Обратное развитие «цитокинового шторма»

23.09

СРБ  
124,5 мг/л  
Sat O2 92%  
на O2-  
поддержке

24.09

СРБ  
104 мг/л  
Sat O2 94%  
на O2-  
поддержке

28.09

СРБ  
35 мг/л  
Sat O2 96%  
на O2-  
поддержке

30.09

СРБ  
10,9 мг/л  
Sat O2 95%

2.10

СРБ  
0,2 мг/л  
Sat O2 97%

ВЫПИСКА

# Исследователи об ингибировании интерлейкина 6

*«В тот самый момент, когда вирус находится на пути к выходу, но иммунный ответ вызывает у пациента заболевание, вы можете вмешаться, будь то широкая иммуносупрессия с помощью глюкокортикоидов или блокада IL-6»*



**Рэнди Крон**  
(Университет Алабамы в Бирмингеме, США)

*«В условиях цитокинового шторма, вызванного COVID-19, лечение анти-IL-6 может быть наиболее эффективным на ранних стадиях заболевания: после начала тяжелого заболевания, но до обострения дыхательной недостаточности»*



**Дарио Роккателло**  
(Университет Турина, США)

# Выводы

COVID-19 – сложное, не до конца нам ясное заболевание.

Помимо непосредственного воздействия вируса на органы человека, оно опасно развитием гипериммунного ответа.

Лечение тяжелых форм инфекции основано на подавлении иммунитета.

Многие клиники мира имеют как положительный, так и отрицательный опыт применения тоцилизумаба у больных новой коронавирусной инфекцией.

# Выводы

Наш опыт иллюстрирует положительный результат применения тоцилизумаба у пациентки с тяжелой формой COVID-19

Включение ингибиторов интерлейкина 6 в схемы лечения COVID-19 обосновано, перспективно, но еще не доказано.

Рандомизированные клинические испытания продолжаются и по завершению ответят нам на многие волнующие вопросы.





Спасибо за внимание!