МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ COVID-19

Подготовили: Какора С.А., Никитина А.А., Криворотова, К.Е., Журавлев И.А.

Руководитель: к.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии Уланова Т.В.

Эпидемия COVID-19 («coronavirus disease 2019») уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. Нам еще предстоит изучение особенностей этой эпидемии, извлечь уроки, проанализировать недостатки обеспечения биологической безопасности населения. Ясно одно: новые вирусы будут появляться, это неотъемлемая часть нашего мира. Человечество должно научиться противостоять этим угрозам.

Ученые бьются над поиском лекарства и каждый день появляются новые разработки, некоторые из них показывают блестящие результаты, некоторые только утяжеляют течение. Сегодня мы разберемся, помогают ли моноклональные тела и респектабельно ли их использование.

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.

Казиривимаб/имдевимаб

Казиривимаб и имдевимаб – экспериментальные внутривенные нейтрализующие моноклональные антитела человеческого иммуноглобулина G-1 с активностью против SARS-CoV-2.

- Казиривимаб/имдевимаб разрешен к применению во многих странах, включая Великобританию и США, для лечения и профилактики COVID-19 у детей в возрасте 12 лет и старше (с массой тела 40 кг и более) и взрослых.
- Европейское агентство лекарственных средств выпустило рекомендацию о том, что казиривимаб/имдевимаб можно применять для лечения пациентов 12 лет и старше, которым не требуется кислородотерапия и у которых высок риск прогрессирования до тяжелого заболевания, и в настоящее время продолжается рассмотрение заявки на регистрацию.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует применять казиривимаб/имдевимаб у пациентов с не тяжелым течением заболевания, у которых отмечают наибольший риск госпитализации, а также у пациентов с тяжелой формой заболевания с серонегативным статусом.

Механизм действия

Казиривимаб и имдевимаб представляют собой препараты двух полностью человеческих антител (REGN10933 и REGN10987). Механизм их действия весьма убедителен: они связываются со спайк-белком вируса SARS-CoV-2 и уже доказали свою противовирусную активность в модельных испытаниях на макаках-резусах и переднеазиатских хомяка. Данные о фармакокинетике препарата, полученные у пациентов с нетяжелым течением COVID-19, показывают, что внутривенное введение комбинации этих лекарственных средств в общей дозе 1200 мг (по 600 мг каждого антитела) или выше обеспечивает достижение и поддержание противовирусных концентраций обоих антител в течение как минимум 28 дней. Кроме того, было установлено, что и подкожное введение препарата в общей дозе 1200 мг (по 600 мг каждого антитела), применявшееся в группе неинфицированных лиц с профилактической целью, позволяет достичь стабильного уровня противовирусных концентраций обоих антител. Период полувыведения обоих антител составляет от 25 до 37 дней. В настоящее время отсутствуют сведения о фармакокинетике казиривимаба и имдевимаба у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, важность которых обусловлена сообщениями о снижении сывороточной концентрации других моноклональных антител на фоне системной воспалительной реакции организма и корреляции уровня антител с уровнем сывороточной концентрации альбумина и С-реактивного белка. Согласно другим опубликованным данным, при комбинированном применении антител они сохраняют свою активность в отношении циркулирующих в настоящее время вариантов вируса, значимых для общественного здравоохранения.

- Казиривимаб/имдевимаб, вероятно, снижает риск госпитализации и длительность симптомов у пациентов с нетяжелым заболеванием, согласно доказательным данным средней степени достоверности. Несмотря на то, что казиривимаб/имдевимаб позволяет значительно снизить относительный риск госпитализации, абсолютная польза будет несущественной или незначительной в абсолютном выражении для всех, кроме тех, кто подвержен наибольшему риску заболевания (например, непривитых, пожилых людей, пациентов с ослабленным иммунитетом и/или хроническим заболеванием).
- Казиривимаб/имдевимаб также рекомендован серонегативным пациентам с тяжелым или критическим заболеванием. Он, вероятно, снижает смертность и, возможно, снижает потребность в искусственной вентиляции легких у серонегативных пациентов, о чем свидетельствуют доказательства со средней и низкой достоверностью соответственно. Лечение проводится в дополнение к текущему стандартному лечению.

Стоимость и доступность

С учетом высокой стоимости и ограниченной доступности комбинации казиривимаба и имдевимаба, а также трудностей, связанных с проведением серологического тестирования, препятствия для обеспечения доступа к этому препарату в странах с низким и средним уровнем дохода могут оказаться труднопреодолимыми. Таким образом, рекомендация экспертной группы применять данное вмешательство только у серонегативных пациентов может обострить неравенство в области здравоохранения.

НОВО
ПАССИТ
НОВО
ПАССИТ

Блокаторы рецепторов к IL-6

Рекомендации ВОЗ представляют два препарата из этой группы- тоцилизумаб или сарилумаб. Эти препараты фигурировали. в пятой версии (от 6 июля 2021 г) вариативных рекомендаций ВОЗ, а также в разделе Rapid Recommendations журнала BMJ. В шестой версии документа (данное издание) изменений в рекомендации, касающиеся блокаторов рецепторов к IL-6, внесено не было.

Но есть российский препарат, по которому уже проведены исследования, и я бы хотела более подробно остановиться на нем.

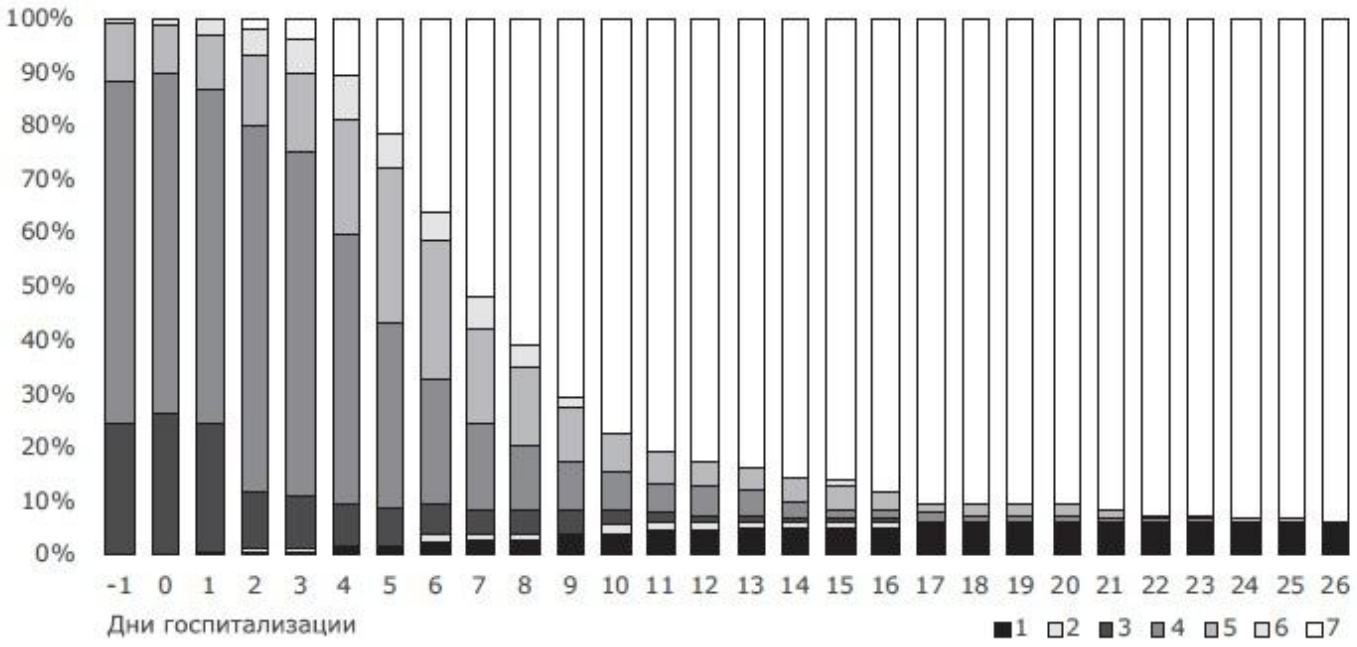
Ключевые факторы патогенеза жизнеугрожающих осложнений, вызванных SARSCoV2, – развитие вирус-индуцированного дисбаланса в иммунном ответе макроорганизма и гиперактивация врожденного и приобретенного иммунитета, а не прямое цитопатическое действие вируса. При развитии воспалительной реакции в ответ на распознавание вируса происходит мощная индукция синтеза провоспалительных цитокинов – именно эта особенность иммунопатогенеза отличает новую коронавирусную инфекцию от других сходных нозологий. 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

Левилимаб – рекомбинантное оригинальное моноклональное антитело к а-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. Левилимаб зарегистрирован в качестве препарата патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при COVID-19 и внесен во Временные методические рекомендации Минздрава РФ, начиная с 8 версии от 03.09.2020

В ретроспективное исследование были включены 273 больных. 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.

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 левилимаба.



На фоне терапии левилимабом 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 аминотрансфераз (АЛТ и АСТ). Стоит отметить, что пациенты с клинически значимым повышением АСТ/АЛТ помимо левилимаба 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 левилимабом расценена исследователем как маловероятная.

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 активная выписка пациентов из стационара, что может способствовать эффективному использованию коечного фонда и других ресурсов лечебного учреждения.

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.

Заключение

Левилимаб 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.

Литература

Вариативные рекомендации ВОЗ- https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345356/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3-rus.pdf

Новые методы лечения в различным странах и их рекомендации - https://bestpractice.bmj.com/topics/ru-ru/3000201/emergingtxs

Исследования Левилимаба - https://clinpharm-journal.ru/articles/2021-3/primenenie-levilimaba-u-patsientov-s-novoj-koronavirusnoj-infektsiej-covid-19-v-realnoj-klinicheskoj-praktike/

https://clinpharm-journal.ru/articles/2021-3/levilimab-v-lechenii-covid-19/