

УДК 615.036.8

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.7

EDN: HVGREH

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ КОВИДНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

© Колмыков Р.С., Сафоненков Е.М., Жаркова Л.П.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучить вопрос об эффективности применения основных групп генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для в терапии тяжёлых и среднетяжёлых случаев коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Методика. Авторы при выполнении научно-исследовательской работы проанализировали доступную литературу по эффективности ГИБП в лечении тяжелых и среднетяжелых форм коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Результаты. Проанализирована эффективность ингибиторов ИЛ-6, ИЛ-1 и янус-киназ, используемых при лечении коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Заключение. Актуальность проблемы основывается на растущем числе летальных исходов в случаях перехода болезни в более тяжёлые формы. Представленные группы препаратов (ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-1 и янус-киназ) в ходе анализа многочисленных исследований показали различную степень активности в отношении патогенетических механизмов развития осложнений SARS-CoV-2. Комплексная оценка этих групп препаратов показала наибольшую эффективность ингибитора янус-киназ.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, генно-инженерные биологические препараты, тоцилизумаб, канакинумаб, барицитиниб

THE USE OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS FOR THERAPY WITH SARS-COV-2

Kalmykov R.S., Safonenkov E.M., Zharkova L.P.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To study the effectiveness of the use of the main groups of genetically engineered biological drugs (GIBP) for the treatment of severe and moderate cases of coronavirus infection SARS-CoV-2.

Methodology. The authors analyzed the available literature on the effectiveness of GIBP in the treatment of severe and moderate forms of coronavirus infection while performing research work SARS-CoV-2.

Results. The effectiveness of IL-6, IL-1 and janus kinase inhibitors used in the treatment of coronavirus infection was analyzed SARS-CoV-2.

Conclusion. The urgency of the problem is based on the growing number of deaths in cases of the transition of the disease to more severe forms. The presented groups of drugs (IL-6, IL-1 and janus kinase inhibitors) during the analysis of numerous studies showed a different degree of activity in relation to the pathogenetic mechanisms of complications SARS-CoV-2. A comprehensive assessment of these groups of drugs showed the greatest effectiveness of the janus kinase inhibitor.

Keywords: new coronavirus infection SARS-CoV-2, genetically engineered biological drugs, tocilizumab, kanakinumab, baricitinib

Введение

В течение последних двух лет особое распространение в мире получила новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2). По данным ВОЗ на данный момент во всём мире зафиксировано более 400 миллионов случаев заражения SARS-CoV-2 и более 5,5 миллионов случаев летального

исхода. Данный уровень летальности обусловлен возникновением различного рода осложнений в процессе болезни. К ним относятся: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тяжёлые воспалительные поражения лёгких, ДВС-синдром, синдром полиорганной недостаточности (СПОН), синдром высвобождения цитокинов [6]. Перечисленные осложнения поставили перед врачами всего мира вопрос о возможности применения генно-инженерных биологических анти-цитокиновых препаратов для их предупреждения.

Методика

При выполнении научно-исследовательской работы проанализировали доступную литературу по эффективности ГИБП в лечении тяжелых и среднетяжелых форм коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Результаты исследования и их обсуждение

Моноклональные антитела, блокирующие эффекты интерлейкина ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаба, олокизумаба), ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры) и янус-киназ (тофацитиниба, барицитиниба), и обладающие противовоспалительной активностью относятся к перспективной группе лекарственных средств. Изучение данной группы препаратов рассматривается перспективным подходом в лечении в связи низкой эффективностью стандартной патогенетической терапии в лечении тяжёлых осложнений SARS-CoV-2 и в потребности поиска новых методик лечения данного заболевания [6, 9].

Механизм действия ингибиторов ИЛ-6 на примере тоцилизумаба (Актембра). Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований [1, 9]. При лечении COVID-19 предназначен для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, синдромом цитокинового шторма [1].

Эффективность тоцилизумаба в терапии тяжёлых форм COVID-19. Отечественные исследования группой учёных, проведённого в медицинском университете им. Сеченова, показали, что применение тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, при раннем или позднем введении, относительно ухудшения состояния больных не приводит к значительным изменениям клинической картины [5]. В то же время, в феврале 2021 года в зарубежном журнале *New England Journal of Medicine* (Rosas I. O. с соавт., 25 February, 2021) опубликовали данные о том, что введение тоцилизумаба не повлияло на состояние и смертность пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией в течение 28 дней [12]. Однако в том же месяце журнал *New England Journal of Medicine* опубликовал статью The REMAP-CAP Investigators (25 февраля 2021 г.), из которой следует, что введение препарата у пациентов в критическом состоянии привело к снижению смертности с 36% до 27% [10]. Согласно данным д.м.н., профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней 6-й ГКБ Минска Э. Доценко и соавторами (2021 г.), показали положительную динамику применения тоцилизумаба, а именно снижение в течение суток с уровня СРБ, лимфопении, сильному повышению уровня ИЛ-6 (примерно в 10 раз), сатурация не изменялась. Из 63 больных, пневмония разрешалась в 42 случаях, 21 исход был летальным [2].

Основываясь на вышеизложенных научных исследованиях можно заключить, что однозначной эффективности тоцилизумаба в терапии тяжёлых случаев COVID-19 не наблюдается. Можно предположить, что эффективность данного препарата может в большей степени быть зависимой от сроков его введения. К сожалению, выявление оптимальных сроков введения тоцилизумаба на сегодняшний день не представляется возможным. Кроме того, выявлен высокий риск развития серьезных нежелательных явлений в виде повышения активности печеночных ферментов (29%), грибковых инфекций (29%), тромбоцитопении (14%) [6].

Механизм действия ингибиторов ИЛ-1 на примере канакиумаба (Иларис). Канакиумаб – полностью человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к ИЛ-1 β . Канакиумаб с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ-1 β , нейтрализуя таким образом его биологическое действие, блокируя взаимодействие ИЛ-1 β с его рецепторами, ИЛ-1 β -индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и ЦОГ-2. Согласно данным временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения от 22.02.2022 г. (версия 15) по лечению новой коронавирусной инфекции следует, что назначение канакиумаба и других препаратов ингибиторов ИЛ-1 целесообразно для терапии среднетяжёлых и тяжёлых форм COVID-19 [1]. Так же, согласно протоколам лечения пациентов с COVID-19 Brigham and Women's Hospital у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 с подозрением на начинающийся цитокиновый шторм или цитокиновый шторм в активной фазе рекомендуется, по согласованию с ревматологами и специалистами по лечению инфекционных заболеваний, рассмотреть возможность использования блокаторов ИЛ-1. При этом более предпочтительны блокаторы ИЛ-1 с коротким периодом полувыведения (анакинра) [11]. Стоит отметить, что крупное клиническое исследование, проведённое компанией Novartis, не доказало целесообразность применения канакиумаба в терапии новой коронавирусной инфекции. Полученные результаты не смогли убедительно доказать снижение летальности у среднетяжёлых и тяжёлых пациентов с Covid-19. Так же, данный препарат не включён в руководство по лечению COVID-19 Национального института здоровья США [4]. Итак, несмотря на то, что канакиумаб внесён во временные клинические рекомендации по лечению COVID-19 Минздрава России [1], некоторые авторитетные исследования указывают на неэффективность применения данного препарата пациентам с тяжёлыми и среднетяжёлыми формами новой коронавирусной инфекции. В настоящее время продолжаются клинические исследования канакиумаба, и возможно, в будущем, будет доказана его эффективность в терапии тяжёлых форм COVID-19 [13].

Механизм действия ингибиторов янус-киназы рассмотрим на примере барицитиниба. Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2). В исследованиях показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK1, JAK2, тирозинкиназы-2 и JAK3 со значениями IC50 5,9; 5,7; 53 и >400 нМ, соответственно. Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. В рамках внутриклеточного сигнального пути JAK фосфорилируют и активируют STAT (транспортёры сигнала и активаторы транскрипции), которые в свою очередь активируют экспрессию гена в клетке. Препарат модулирует эти сигнальные каскады реакций, частично ингибируя ферментативную активность JAK1 и JAK2, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT [7].

Барицитиниб включен во временные методические рекомендации Министерства здравоохранения от 22.02.2022 г. (версия 15) по лечению новой коронавирусной инфекции. Назначение препарата обоснованно для назначения на амбулаторном этапе лечения в случае среднетяжёлого течения коронавирусной инфекции [1]. В рекомендациях ВОЗ отмечено назначение барицитиниба совместно с кортикостероидами у пациентов с тяжелой формой данного заболевания. ВОЗ указывает на положительное влияние на течение COVID-19 основанное на семи исследованиях с участием более четырёх тысяч пациентов с разными степенями тяжести коронавируса [3]. Стоит отметить, что на основании анализа результатов клинического применения барицитиниба в лечении COVID-19, проведенного в различных учреждениях здравоохранения РФ и опубликованного в статье А.И. Загребнева, Е.А. Барях, Е.И. Желнова и соавт, отмечена эффективность данного препарата у 86% больных коронавирусом. Положительные эффекты барицитиниба, описанные в представленных выше исследованиях, в терапии тяжёлых и среднетяжёлых форм коронавируса, вероятно, основываются на его потенциальном действии, направленном на ингибирование входа SARS-CoV-2 в клетки, и на его известных эффектах по снижению высвобождения цитокинов.

Заключение

В настоящее время в период пандемии ковидной инфекции нет этиотропной и патогенетической терапии, обладающей доказанной эффективностью и безопасностью при COVID-19. Клинические исследования препаратов проводились в «ускоренном темпе», с отклонениями от правил GCP. Препараты ингибиторов ИЛ-6, в частности тоцилизумаб, не показал однозначной эффективности в терапии тяжёлых и среднетяжёлых форм COVID-19. Их применение может быть обосновано только в случае выявления оптимальных сроков введения, что, как правило, невозможно в клинической практике. Препарат включен во временные рекомендации по лечению ковидной

инфекции (Китай, Италия, Испания, Греция, Швейцария, Ирландия, Польша, Турция, Израиль, и др.) Спорной является так же и эффективность ингибиторов ИЛ-1, таких как канакинумаб. Данный препарат хоть и внесён во временные рекомендации по лечению COVID-19, но многие исследования указывают на необходимость дальнейшего изучения его влияния на течение тяжёлых и среднетяжёлых случаев коронавирусной инфекции. Наибольший положительный эффект показали ингибиторы янус-киназ (барицитиниб). У большинства пациентов со среднетяжёлыми и тяжёлыми случаями коронавирусной инфекции при введении данного препарата наблюдалась положительная динамика течения заболевания, что может свидетельствовать об обоснованности его назначения исследуемым группам пациентов, в дополнение к основной патогенетической терапии.

Литература (references)

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 от 22 февраля 2022 г. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 21.05.2022. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf [*Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Ministry of Health of the Russian Federation. 21.05.2022. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (in Russian)*]
2. Доценко Э.А., Шолкова М.В., Гуцалюк И.Я. и др. Цитокиновый шторм при коронавирусной инфекции COVID-19: опыт использования препарата тоцилизумаб // *Рецепт*. – 2021. – Т. 24(4). – С. 434-444. [Dotsenko E.A., Shelkova M.V., Gutsalyuk I.Ya. i dr. *Recept. Recipe*. – 2021. – V.24(4). – P. 434-444. (in Russian)]
3. Загребнева А.И., Барях Е.А., Желнова Е.И. и др. Барицитиниб в лечении пациентов с COVID-19: обзор международных данных и анализ результатов опыта клинического применения в российской популяции // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2021. – Т.66., №1-2 – С. 47-56. [Zagrebneva A.I., Varyakh E.A., Zhelnova E.I. i dr. *Antibiotiki i himioterapiya. Antibiotics and chemotherapy*. – 2017. – V.66, N1-2. – P. 47-56. (in Russian)]
4. Исследование CAN-COVID у пациентов, госпитализированных с пневмонией, вызванной вирусом COVID-19, и синдромом высвобождения цитокинов: <https://www.novartis.ru/news/media-releases/%3C%3Cnovartis%3E%3E-predstavlyaet-obnovlennye-dannye-issledovaniya-can-covid-u#> .
5. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование *Клиническая фармакология и терапия*. – 2020. – Т.29, №4. – С. 17-25. [Danilov A.I., Zharkova L.P. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clinical pharmacology and therapy*. – 2017. – V.26(5). – P. 22-35. (in Russian)]
6. Носонов Е.Л. Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19): значение ингибиторов ИЛ-6 // *Пульмонология*. – 2020. – Т.30(4). – С. 624-644. [Danilov A.I., Zharkova L.P. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clinical pharmacology and therapy*. – 2017. – V.26(5). – P. 22-35. (in Russian)]
7. Реестр лекарственных средств - Барицитиниб (Baricitinibum) - фармакодинамика: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/baricitinib-3869>
8. Реестр лекарственных средств России - Канакинумаб (Ilaris): <https://www.rlsnet.ru/drugs/ilaris-43252>.
9. Реестр лекарственных средств России - Тоцилизумаб (Tocilizumabum): <https://www.rlsnet.ru/active-substance/tocilizumab-2906>.
10. Anthony C.G., Paul R.M., Farah Al-Beidh et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – V.384. – P. 1491-1502.
11. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines. Therapeutics. Anti-IL-1 Agents (Anakinra, Canakinumab, Rilonacept). [cited 2021 Oct 19]: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-1-inhibitors/>
12. Ivan O. Rosas M.D., Norbert B. et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – V.384. – P. 1503-1516.
13. National Institutes of Health (USA). Recommendations for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

Информация об авторах

Калмыков Роман Сергеевич – студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dexter676767@mail.ru

Сафоненков Егор Михайлович – студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: safonenkov96@bk.ru

Жаркова Людмила Павловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ludmila.jarkova@antibiotic.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.