

Статья поступила в редакцию 27.11.2022 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2023-1-17-21

EDN: WWKXAC

Информация для цитирования:

Ликстанов М.И., Кушнир И.Н., Ромасюк А.В., Хмелева И.А., Власова Е.А., Маталасова М.С., Шофорусь Т.В., Якушенко М.Г., Стрельцова Е.В., Аскандеров П.А., Мозес В.Г., Рисовер Е.Ю., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ РЕГДАНВИМАБОМ ПРИ УМЕРЕННОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19 // Медицина в Кузбассе. 2023. №1. С. 17-21.

Ликстанов М.И., Кушнир И.Н., Ромасюк А.В., Хмелева И.А., Власова Е.А., Маталасова М.С., Шофорусь Т.В., Якушенко М.Г., Стрельцова Е.В., Аскандеров П.А., Мозес В.Г., Рисовер Е.Ю., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б.

Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный университет,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ РЕГДАНВИМАБОМ ПРИ УМЕРЕННОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19

Проведена оценка эффективности и безопасности терапии человеческим моноклональным антителом (международное патентованное наименование Регданвимаб) у пациентов с умеренным течением COVID-19. Всего был пролечен 41 пациент (48,8 % женщин и 51,2 % мужчин) в период смешанного распространения дельта и омикрон штаммов SARS-CoV-2. Регданвимаб вводился в условиях стационара исходя из расчета количества 40 мг/кг на массу тела пациента. Медианная доза Регданвимаба составила 3200 (2720; 4000) мг, минимальная – 2040 мг, максимальная – 4800 мг.

При назначении Регданвимаба уже на второй день отмечалось улучшение клинической картины и лабораторных показателей, характеризующих течение инфекционного процесса. Летальность пациентов в ходе исследования была обусловлена тяжестью течения сопутствующих заболеваний и подчеркивает необходимость комплексного подхода к ведению коморбидных пациентов с привлечением к назначению терапии специалистов из смежных областей, таких как нефрологи, онкологи, химиотерапевты, кардиологи и т.д.

Таким образом, Регданвимаб доказал эффективность и безопасность применения у пациентов с COVID-19 в ходе рутинной практики, при этом клиническая эффективность препарата показана в микст-когорте дельта-омикрон штаммов.

Ключевые слова: COVID-19; Регданвимаб; лечение

Likstanov M.I., Kushnir I.N., Romasyuk A.V., Khmeleva I.A., Vlasova E.A., Matalasova M.S., Shoforus T.V., Yakushenko M.G., Streltsova E.V., Askanderov P.A., Mozes K.B., Risover E.Yu., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Mozes V.G.

Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo State University,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

EFFICACY AND SAFETY OF REGDANVIMAB THERAPY IN MODERATE COURSE OF COVID-19

The efficacy and safety of therapy with a human monoclonal antibody (international patent name Regdanvimab) in patients with a moderate course of COVID-19 was evaluated. A total of 41 patients (48.8 % women and 51.2 % men) were treated during the period of mixed distribution of delta and omicron strains of SARS-CoV-2. Regdanvimab was administered in a hospital setting based on the calculation of the amount of 40 mg/kg per patient's body weight. The median dose of regdanvimab was 3200 (2720; 4000) mg, the minimum dose was 2040 mg, and the maximum dose was 4800 mg.

When prescribing regdanvimab, on the second day there was an improvement in the clinical picture and laboratory parameters characterizing the course of the infectious process. The lethality of patients during the study was due to the severity of the course of concomitant diseases and emphasizes the need for an integrated approach to the management of comorbid patients with the involvement of specialists from related fields, such as nephrologists, oncologists, chemotherapists, cardiologists, etc., in prescribing therapy. Thus, Regdanvimab proved the efficacy and safety of use in patients with COVID-19 during routine practice, while the clinical efficacy of the drug was shown in a mixed cohort of delta-omicron strains.

Key words: COVID-19; Regdanvimab; treatment

Подъем заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (НКИ) и появление высоко контагиозных штаммов SARS-CoV-2 сохраняют актуальность проведения эффективной и своевременной терапии при COVID-19. Перспективным направлением в лечении такой категории пациентов являются нейтрализующие моноклональные антитела, направленные на связывание и элиминацию вируса SARS-

CoV-2 и показавшие высокую эффективность при своевременном назначении до 7 дней от начала заболевания, а также безопасность, обусловленную отсутствием влияния действующего вещества на системы и органы человека [1].

В Российской Федерации для лечения взрослых больных с COVID-19 с ноября 2021 года применяется Регданвимаб (Celltrion). В ходе исследования

фазы II/III (NCT04602000), завершившегося в апреле 2021 года и включавшего 1315 пациентов с подтвержденным COVID-19 в 15 странах мира, Регданвимаб показал высокую эффективность и безопасность [2]. Предварительные исследования показали, что лечение Регданвимабом может снизить риск госпитализации или смерти у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, поэтому препарат показан прежде всего пациентам с сопутствующими состояниями, которые наиболее часто подвержены прогрессированию НКИ до тяжелого течения.

В то же время, сегодня идет накопление научных данных о применении препарата в клинической практике, что определило **цель исследования** — оценка эффективности и безопасности терапии Регданвимабом у пациентов с умеренным течением COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лечение пациентов осуществлялось на базе ГАУЗ КОКБ. Регданвимаб вводился в условиях стационара исходя из расчета 40 мг/кг на массу тела пациента. Медианная доза Регданвимаба составила 3200 (2720-4000) мг, минимальная — 2040 мг, максимальная — 4800 мг.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 75 лет;
- положительный результат иммунохроматографического экспресс теста на антиген SARS-CoV-2 или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест);
- появления первых симптомов COVID-19 до 7 суток болезни включительно;
- COVID-19 легкого/среднетяжелого течения согласно критериям временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»;
- наличие факторов риска прогрессирования COVID-19 (сердечно-сосудистые заболевания, хро-

нические заболевания легких, сахарный диабет, тяжелая ХПН, онкологические заболевания, онкогематологические заболевания, ожирение 2-4 степени, первичные и вторичные иммунодефицитные состояния);

• получение информированного добровольного согласия от пациента на обследование и лечение, а также на проведение терапии моноклональными антителами;

Критерии исключения:

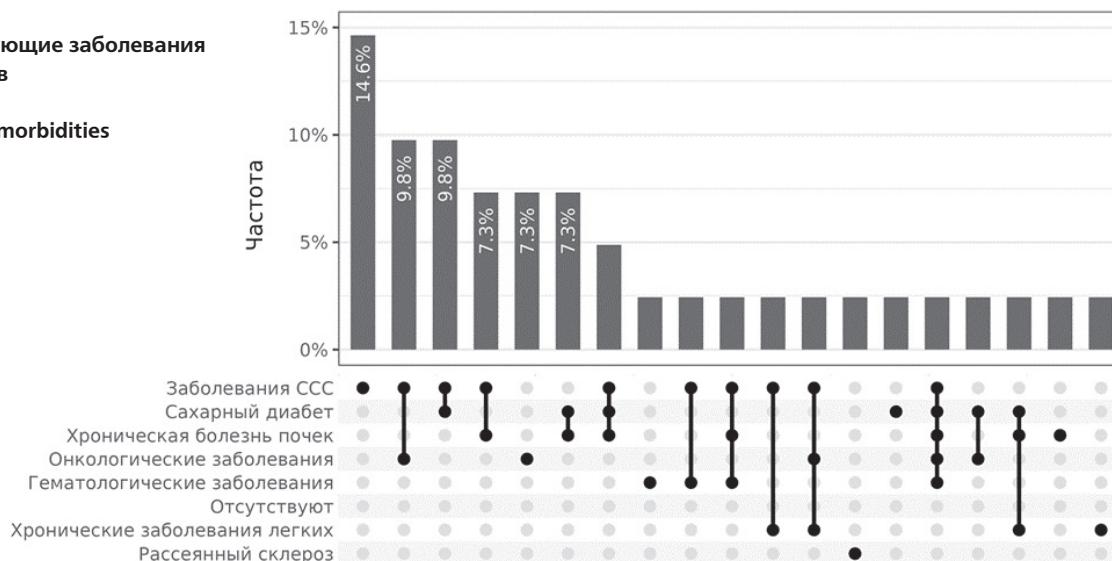
- респираторная поддерживающая терапия;
- отказ от участия в исследовании.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилось с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing). Описательные статистики представлены в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных; 95% доверительные интервалы для биномиальных пропорций (летальность) оценивались с использованием метода Уилсона. Анализ времени до наступления события проводился с использованием метода Каплана—Мейера. Для изучения динамики использовались линейные модели со смешанными эффектами и модели пропорциональных шансов со смешанными эффектами. Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего был пролечен 41 пациент (48,8 % женщин 51,2 % мужчин) с 15.01.2022 г. по 12.02.2022 г. Большинство пациентов (70,7 %) начали лечение с 1.02.2022 г. — в период смешанного распространения дельта и омикрон штаммов SARS-CoV-2. Средний возраст пациентов составил 60,6 лет, 56,1 % пациентов имели два и более сопутствующих заболеваний (рис. 1).

Рисунок 1
Сопутствующие заболевания
пациентов
Figure 1
Patient comorbidities



При поступлении в стационар у пациентов по данным лабораторных показателей наблюдался активный воспалительный процесс (табл. 1).

Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 11 (6; 13) дней.

Летальный исход наблюдался у 6 пациентов с осложненным течением полиморбидной патологии: пациент с онкологическим заболеванием и сахарным диабетом (СД); пациент с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН); пациент с онкологическим заболеванием в активной фазе; пациент с острым лимфобластным лейкозом; пациент с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), СД, диабетической нефропатией; пациент с хронической болезнью почек 5 стадии.

При введении Регданвимаба среднее время госпитализации составило 8 дней [95% ДИ: 5; 12] (рис. 2)

При введении Регданвимаба среднее время до отрицательного результата теста на SARS-CoV-2 составило 7 дней [95% ДИ: 4; 13].

Динамика лабораторных показателей представлена в таблице 2.

Во время лечения Регданвимабом не было выявлено нежелательных явлений, связанных с назначением препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Регданвимаб является одним из многих перспективных препаратов против COVID-19, которые сейчас проходят апробацию в клинической практике. Препарат представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, иммуноглобулин G1, ингибитор интернализации вирусов и таргетирован на спайковый белок SARS-CoV-2 [3]. Показанием для назначения Регданвимаба, согласно инструкции к препарату, является лечение лабо-

Таблица 1
Лабораторные показатели пациентов на момент поступления в стационар
Table 1
Laboratory parameters of patients at the time of admission to the hospital

Пациенты с COVID-19 (n = 41)	
Показатель (Ме)	Значение
Лейкоциты	6,6 (4,8; 8,1)
Лимфоциты	1,1 (0,6; 1,5)
Нейтрофилы	4,7 (3,3; 6,0)
Тромбоциты	185,5 (144,2; 227,8)
СРБ	57,4 (18,5; 76,5)

раторно подтвержденной НКИ COVID-19 взрослых пациентов, которым не требуется дополнительная кислородная терапия и которые подвержены факторам высокого риска развития тяжелой формы COVID-19 и/или госпитализации [4].

Впервые Регданвимаб был одобрен для клинического применения в сентябре 2021 года в Южной Корее и практически сразу же были опубликованы научные результаты, касающиеся его эффективности [5]. В нескольких ретроспективных исследованиях применение препарата ассоциировалось со снижением риска прогрессирования заболевания до тяжелой степени (HR 0.202, 95% CI 0.062-0.657, P = 0.008) [6]. Рандомизированные клинические исследования также показывали хорошие результаты: например, в работе Kim J.Y. с соавторами (1315 пациентов, 2022 год) по сравнению с плацебо препарат снижал долю пациентов с прогрессирующим течением заболевания (14/446, 3,1 % [95% CI 1,9-5,2%] против 48/434, 11,1 % [95% CI 8,4-14,4%]; P < 0,001) [7].

Оценка клинического применения Регданвимаба в нашей клинике в целом соответствовала результатам, описанным в научной литературе. Назначение

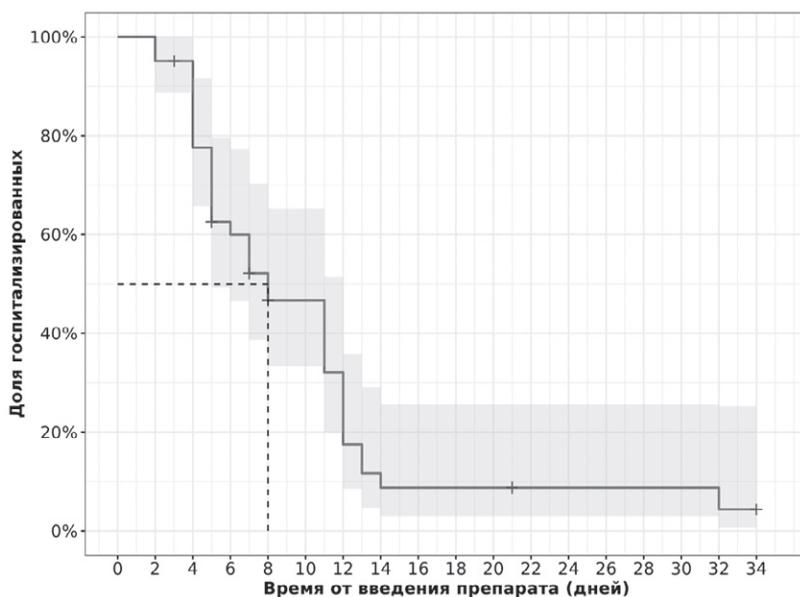


Рисунок 2
Кривые Каплана-Мейера времени госпитализации от введения регданвимаба
Figure 2
Kaplan-Meier curves of hospitalization time after administration of regdanvimab

Таблица 2
Динамика лабораторных показателей пациентов после введения регданвимаба (%)
Table 2
Dynamics of laboratory parameters of patients after administration of regdanvimab (%)

Пациенты с COVID-19 (n = 41)			
Показатель	В день введения	На 2-й день	На 6-й день
Лейкоциты < 4,5	22,7	17,6	20,0
Лимфоциты < 1,18	63,6	70,6	80,0
Тромбоциты < 180	45,5	58,8	50,0
СРБ > 2 норм	68,4	68,8	50,0
ЛДГ > 250	33,3	66,7	33,3

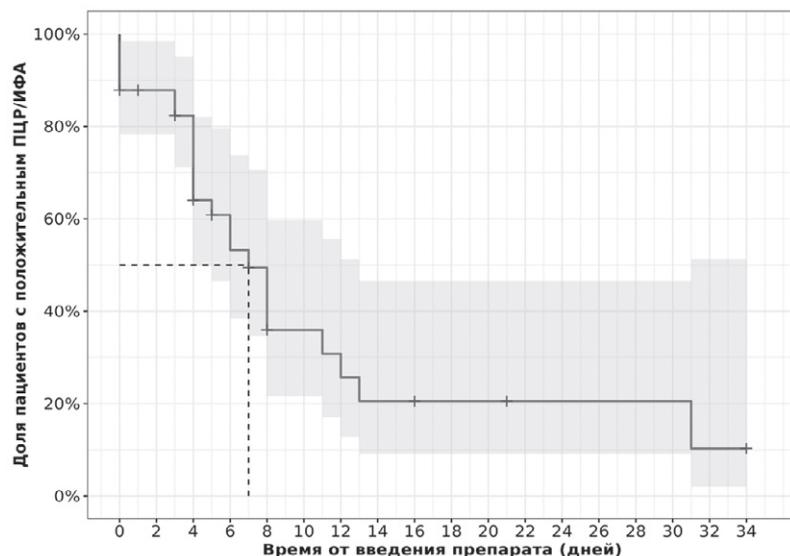


Рисунок 3
Кривые Каплана-Мейера времени от введения регданвимаба до отрицательного результата теста на SARS-CoV-2
Figure 3
Kaplan-Meier curves of time from regdanvimab administration to negative SARS-CoV-2 test result

препарата пациентам с коморбидной патологией, которая, согласно инструкции к препарату, относится к факторам высокого риска развития тяжёлой формы COVID-19, ко вторым суткам сопровождалось улучшением клинической картины заболевания и лабораторных критериев, характеризующих тяжесть течения НКИ. В то же время, летальность пациентов в ходе исследования была обусловлена тяжестью течения сопутствующих заболеваний, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к ведению коморбидных пациентов с привлечением к назначению терапии специалистов из смежных областей, таких как нефрологи, онкологи, химиотерапевты, кардиологи и т.д. [8, 9].

Проведение клинического исследования совпало с распространением штаммов дельта и омикрон на территории Кемеровской области [10]. Считается, что Регданвимаб *in vitro* активен в отношении штамма дельта с неподтвержденной активностью в отношении штамма омикрон. По результатам, получен-

ным в ходе исследования, Регданвимаб показал клиническую эффективность в отношении штаммов дельта и омикрон.

Таким образом, Регданвимаб доказал эффективность и безопасность применения у пациентов с повышенным риском развития тяжелого течения COVID-19 в ходе рутинной практики, при этом клиническая эффективность препарата показана в микст-когорте дельта-омикрон штаммов вируса SARS-CoV-2. Следует, однако, отметить, что данный вывод сделан по результатам настоящего исследования, дизайн которого соответствует низкому уровню доказательства (level evidence).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (08.18.2022). Russian (Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022).)
2. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE Jr, Purcell LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022; 28(3): 490-495. DOI: 10.1038/s41591-021-01678-y

3. Cruz-Teran C, Tiruthani K, McSweeney M, Ma A, Pickles R, Lai SK. Challenges and opportunities for antiviral monoclonal antibodies as COVID-19 therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021; 169: 100-117. DOI: 10.1016/j.addr.2020.12.004
4. Celltrion. Celltrions monoclonal antibody treatment for COVID-19, regdanvimab (CT-P59) becomes the first authorized COVID-19 treatment approved from the Korean Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) [media release]. 18 Sep 2021.
5. Syed YY. Regdanvimab: First Approval. *Drugs.* 2021; 81(18): 2133-2137. DOI: 10.1007/s40265-021-01626-7
6. Lee JY, Lee JY, Ko JH, Hyun M, Kim HA, Cho S, et al. Effectiveness of Regdanvimab Treatment in High-Risk COVID-19 Patients to Prevent Progression to Severe Disease. *Front Immunol.* 2021; 12: 772320. DOI: 10.3389/fimmu.2021.772320
7. Kim JY, Săndulescu O, Preotescu LL, Rivera-Martínez NE, Dobryanska M, Birlutiu V, et al. A Randomized Clinical Trial of Regdanvimab in High-Risk Patients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 9(8): ofac406. DOI: 10.1093/ofid/ofac406
8. Mishenko OI, Mozes VG, Kosinova MV, Blagoveshenskaya OP, Mozes KB, Rudaeva EV, и др. Gestational diabetes mellitus - modern representations on epidemiology, pathogenesis, diagnostics and prevention of complications. *The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2020; (1): 111-120. Russian (Мищенко О.И., Мозес В.Г., Косинова М.В., Благовещенская О.П., Мозес К.Б., Рудаева Е.В., и др. Гестационный сахарный диабет – современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений //Забайкальский медицинский вестник. 2020. № 1. С. 111-120.)
9. Mozes VG, Mozes KB. Clinical manifestations of systemic lesions of the connective tissue in women of early reproductive age with varicose veins of the small pelvis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2006; 5(1): 87-90. Russian (Мозес В.Г., Мозес К.Б. Клинические проявления системного поражения соединительной ткани у женщин раннего репродуктивного возраста с варикозным расширением вен малого таза //Бюллетень сибирской медицины. 2006. Т. 5, № 1. С. 87-90.)
10. Soobshcheniye Rospotrebnadzora ot 01.03.2022. Russian (Сообщение Роспотребнадзора от 01.03.2022.) Доступно по ссылке: https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=20851&sphrase_id=4101297

Сведения об авторах:

ЛИКСТАНОВ Михаил Исаакович, доктор мед. наук, главный врач, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

E-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru@mail.ru

КУШНИР Ирина Николаевна, канд. мед. наук, зам. главного врача по терапии, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

РОМАСЮК Анна Владимировна, зам. главного врача по экспертизе, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

ХМЕЛЕВА Ирина Анатольевна, зав. кардиологическим отделением, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

ВЛАСОВА Екатерина Александровна, врач пульмонолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

МАТАЛАСОВА Мария Сергеевна, врач педиатр, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

ШОФОРУСЬ Татьяна Владимировна, врач кардиолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

ЯКУШЕНКО Мария Геннадьевна, врач пульмонолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

СТРЕЛЬЦОВА Елена Владимировна, врач эндокринолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

АСКАНДЕРОВ Павел Аскандерович, врач пульмонолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, профессор, директор Медицинского института, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

РИСОВЕР Евгения Юрьевна, врач гематолог, Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия E-mail: rudaeva@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия E-mail: elginas.i@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

Information about authors:

LIKSTANOV Mikhail Isaakovich, doctor of medical sciences, chief physician, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru@mail.ru

KUSHNIR Irina Nikolaevna, candidate of medical sciences, deputy chief physician for therapy, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

ROMASYUK Anna Vladimirovna, deputy chief physician for expertise, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

KHMELEVA Irina Anatolyevna, head of the cardiology department, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

VLASOVA Ekaterina Alexandrovna, pulmonologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

MATALASOVA Maria Sergeevna, pediatrician, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

SHOFORUS Tatyana Vladimirovna, cardiologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

YAKUSHENKO Maria Gennadievna, pulmonologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

STRELTSOVA Elena Vladimirovna, endocrinologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

ASKANDEROV Pavel Askanderovich, pulmonologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, director of the Medical Institute, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia E-mail: vadimmoses@mail.ru

RISOVER Evgenia Yurievna, hematologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia E-mail: rudaeva@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia E-mail: elginas.i@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia E-mail: kbsolo@mail.ru