



## Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19

При лечении пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, важной задачей является проведение эффективной патогенетической и симптоматической терапии до развития угрожающих жизни осложнений, таких как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис. В настоящее время в схемах лечения COVID-19 широко используют ремдесивир и тоцилизумаб, однако сведений о безопасности данных препаратов недостаточно. В связи с этим экспертами Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России был проведен анализ нежелательных реакций при применении ремдесивира и тоцилизумаба по информации глобальной базы данных нежелательных реакций VigiBase (по состоянию на 27 августа 2020 г.).

**Ключевые слова:** ремдесивир; тоцилизумаб; COVID-19; нежелательные реакции; профиль безопасности

**Для цитирования:** Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):160–162. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162>

\***Контактное лицо:** Таубэ Александра Альбертовна; taubeaa@expmed.ru

## Safety of Remdesivir and Tocilizumab in COVID-19 Treatment

An important part of treating patients infected with SARS-CoV-2 is to ensure effective pathogenetic and symptomatic therapy before life-threatening complications, such as pneumonia, acute respiratory distress syndrome, or sepsis begin to develop. Current COVID-19 treatment protocols often use remdesivir and tocilizumab, though safety data on these drugs are insufficient. Therefore, experts of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation studied adverse reactions to remdesivir and tocilizumab, which are registered in the VigiBase (as of August 27, 2020), the global database of individual case safety reports.

**Key words:** remdesivir; tocilizumab; COVID-19; adverse drug reactions; safety profile

**For citation:** Safety of remdesivir and tocilizumab in COVID-19 treatment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):160–162. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162>

\***Corresponding author:** Aleksandra A. Taube; taubeaa@expmed.ru

Инфекционное заболевание COVID-19 может протекать в тяжелой форме с развитием у пациентов цитокинового шторма (повышенной выработки цитокинов в организме), который приводит к повреждению тканей, органов, возникновению острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), полиорганной недостаточности и повышает вероятность летального исхода [1].

Отсутствие противовирусных средств, эффективных при этом заболевании, показало необходимость разработки новых методов терапии и пересмотра показаний к применению уже зарегистрированных лекарственных препаратов [2, 3].

Противовирусный препарат ремдесивир известен как препарат-кандидат для лечения лихорадки Эбола<sup>1</sup>. В Российской Федерации ремдесивир не зарегистрирован, в настоящее время он проходит многоцентровые клинические исследования (КИ), в том числе в России<sup>2</sup>.

Ремдесивир является пролекарством, представляет собой аденозиновый нуклеотид, который, попадая в клетку, метаболизируется до

фармакологически активного нуклеозидтрифосфата. Это вещество действует как аналог аденозинтрифосфата и конкурирует за включение в цепи РНК с РНК-зависимой РНК-полимеразой, что приводит к отсроченному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК таких вирусов, как Эбола, Марбург, Джунина, Ласса, Ниппа, Хендра, респираторно-синцитиального вируса человека, а также коронавируса, включая MERS и SARS<sup>3</sup> [4, 5].

После проведения КИ эффективности ремдесивира в терапии COVID-19 [4–10] Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) 3 июля 2020 г. одобрило применение этого препарата на территории стран Европейского союза (ЕС) под торговым наименованием Veklury<sup>®</sup> в рамках сострательного применения (предоставление пациентам с опасными для жизни заболеваниями и при отсутствии доступных вариантов лечения возможности терапии, которая находится еще в стадии разработки) для лечения тяжелой формы COVID-19, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, у взрослых и детей старше 12 лет<sup>4</sup>. Министерство здравоохранения,

<sup>1</sup> <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761>

<sup>2</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermittionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCIStatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=%d1%80%d0%b5%d0%bc%d0%b4%d0%b5%d1%81%d0%b8%d0%b2%d0%b8%d1%80&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date\\_perm&orderType=desc&pagenum=1](https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermittionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCIStatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=%d1%80%d0%b5%d0%bc%d0%b4%d0%b5%d1%81%d0%b8%d0%b2%d0%b8%d1%80&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date_perm&orderType=desc&pagenum=1)

<sup>3</sup> <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761>

<sup>4</sup> Treatments and vaccines for COVID-19. EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19/remdesivir-section>

EU Risk Management Plan for REMDESIVIR. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/veklury-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/veklury-epar-risk-management-plan_en.pdf)

труда и благосостояния Японии (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW) также одобрило применение Veklury® для лечения инфекционного заболевания COVID-19. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) 1 мая 2020 г. в упрощенном порядке выдало разрешение для экстренного использования ремдесивира в США при лечении пациентов с тяжелой формой COVID-19, которая характеризуется низким уровнем кислорода в крови, потребностью в кислородной терапии или в интенсивной поддержке дыхания<sup>5</sup>. В августе 2020 г. FDA сообщило о расширении показаний к применению ремдесивира, включив его в схемы лечения всех госпитализированных взрослых и детей с подозреваемым или лабораторно подтвержденным COVID-19 независимо от тяжести заболевания<sup>6</sup>. Регуляторными органами утверждены 10-дневный режим лечения ремдесивиром (по аналогии со схемой терапии лихорадки Эбола): препарат вводят внутривенно 1 раз/сут, в первые сутки — 200 мг, затем на протяжении 9 сут — по 100 мг<sup>7</sup>.

Препарат тоцилизумаб, который представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело из подкласса IgG (IgG1) и применяется под торговым названием Актема® в качестве иммунодепрессанта<sup>8</sup>, в настоящее время изучается в качестве потенциального средства для лечения осложнений, вызванных COVID-19<sup>9</sup>, в том числе для применения в комбинации с ремдесивиром<sup>10</sup>. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы интерлейкина-6 (IL-6) sIL-6R и mIL-6R. IL-6 является многофункциональным цитокином, участвующим в регуляции системных физиологических и патологических процессов. Вероятная эффективность тоцилизумаба для лечения осложнений у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 связана с тем, что моноклональные антитела, нацеленные на сигнальные пути IL-6, могут потенциально сдерживать воспалительный цитокиновый шторм.

Результаты КИ [1, 3, 11, 12] продемонстрировали положительный эффект при включении тоцилизумаба в схему лечения осложнений COVID-19. Анализ эффективности схемы лечения с включением тоцилизумаба показал, что риск развития ОРДС с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких, как и показатель летальности у пациентов, получавших этот препарат, достоверно ниже [13].

Таким образом, препараты ремдесивир и тоцилизумаб являются потенциально эффективными для лечения COVID-19, в том числе тяжелых форм этого заболевания. Однако применение этих препаратов сопровождается высоким риском развития нежелательных реакций (НР).

Применение ремдесивира было ассоциировано с поражениями печени. Гепатотоксичность препарата при однократном введении в дозе до 225 мг и введении несколько раз в сутки в дозе 150 мг в течение не более 14 сут определена экспертами ЕМА как идентифицированный риск. Нарушение функции печени проявлялось преходящим повышением в крови уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)<sup>11</sup>. У некоторых пациентов также отмечалось обратимое увеличение протромбинового времени, но без какого-либо клинически значимого изменения международного нормализованного отношения. Результаты изучения токсичности ремдесивира в исследованиях на животных показали возможность развития дозозависимых обратимых нарушений функции почек<sup>12</sup>.

Развитие НР, связанных с применением ремдесивира, в международном масштабе можно оценить по информации, поступившей в глобальную базу данных Vigibase<sup>13</sup> — повышение в крови уровней АЛТ, АСТ, билирубина. На втором месте по частоте встречаемости было повреждение функции почек (21,8%). НР со стороны сердечно-сосудистой системы были отмечены в 13,1% случаев, среди них в 4,1% случаев наблюдалась гипотензия, в 3,4% — остановка сердца, в 3,0% — брадикардия,

<sup>5</sup> <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761>

<sup>6</sup> COVID-19 Update: FDA Broadens Emergency Use Authorization for Veklury (remdesivir) to Include All Hospitalized Patients for Treatment of COVID-19. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/covid-19-update-fda-broadens-emergency-use-authorization-veklury-remdesivir-include-all-hospitalized>

<sup>7</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-addressed\\_en-2.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-addressed_en-2.pdf)

<sup>8</sup> [http://grrs.rosminzdrav.ru/Grrs\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=0738d613-1cd6-4fff-ae77-04f1e1d5064b&t=https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125276s127,125472s040lbl.pdf](http://grrs.rosminzdrav.ru/Grrs_View_v2.aspx?routingGuid=0738d613-1cd6-4fff-ae77-04f1e1d5064b&t=https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125276s127,125472s040lbl.pdf)

<sup>9</sup> <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06273>

<sup>10</sup> <https://grrs.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=b02fda13-a21f-463a-be78-229dfd1e66b7&CIPermGUID=1BAE708F-4536-417A-A119-5277B95B8260>

<sup>11</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-addressed\\_en-2.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-addressed_en-2.pdf)

<sup>12</sup> Potential Antiviral Drugs Under Evaluation for the Treatment of COVID-19. FDA; 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/>  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-2b/>

<sup>13</sup> <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>

в 1,3% — остановка сердца и дыхания, в 1,3% — фибрилляция желудочков. Реже отмечали тошноту, рвоту, пирексию и местные реакции гиперчувствительности, связанные с введением препарата. При применении ремдесивира 75% всех НР были квалифицированы как серьезные. Причинами возникновения НР со стороны печени, почек, а также сердечно-сосудистой системы могли быть клиническое ухудшение, вызванное особенностями течения COVID-19, либо прием ремдесивира в комбинации с другими лекарственными препаратами, ассоциированными с неблагоприятным воздействием на эти органы. Реакции гиперчувствительности, в том числе реакции в месте инъекции, во всех случаях имели благоприятный исход.

Сведения о НР, связанных с применением тоцилизумаба, фиксируются в Vigibase с 2005 г. В период с 2005 по 2020 год было получено 49 208 сообщений о таких НР. Наиболее часто сообщалось о неэффективности препарата (17,1%), а также о развитии на фоне его использования ревматоидного артрита (7,4%) и артралгии (7,0%). Реже применение препарата сопровождалось болью (6,5%),

усталостью (4,6%), пневмонией (4,2%), головной болью (4,2%), сыпью (4,2%), отеком суставов (4,1%), назофарингитом (4,0%). Также были отмечены неспецифические реакции, такие как недомогание, тошнота, головокружение и повышение веса. 56,8% НР при применении тоцилизумаба были оценены как серьезные.

Таким образом, ремдесивир и тоцилизумаб, применяемые в настоящее время в терапии COVID-19, способствуют уменьшению клинических проявлений и улучшению состояния пациентов, в том числе с тяжелой формой заболевания. Однако имеющихся результатов КИ недостаточно для окончательного анализа отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ремдесивира и тоцилизумаба для лечения COVID-19. Необходимо продолжение изучения безопасности препаратов с увеличением количества участников общей популяции исследования, а также проведение клинических исследований в особых популяциях пациентов для предотвращения развития ранее идентифицированных НР и выявления дополнительных рисков.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474–e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
2. Favalli EG, Caporali R. GM-CSF in the treatment of COVID-19: a new conductor in the pathogenesis of cytokine storm? *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e448–e449. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30185-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30185-5)
3. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020;18(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>
4. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: a critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):641–8. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.018>
5. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
6. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;383:10.1056/NEJMc2022236#sa5. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2022236>
7. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
8. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio.* 2018;9(2):e00221–18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
9. Pardo J, Shukla AM, Chamarthi G, Gupte A. The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19. *Drugs Context.* 2020;9:2020-4-14. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-4-14>
10. Bimonte S, Crispo A, Amore A, Celentano E, Cuomo A, Cascella M. Potential antiviral drugs for SARS-Cov-2 treatment: preclinical findings and ongoing clinical research. *In Vivo.* 2020;34(3 Suppl):1597–602. <https://doi.org/10.21873/invivo.11949>
11. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(20):10970–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
12. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Таубэ А. А., Казаков А. С., Дармостукова М. А.,  
Вельц Н. Ю., Шубникова Е. В., Аляутдин Р. Н.