

Переключение с ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом: эффективность и безопасность в течение 1 года терапии

Шестерня П.А.¹, Баранов А.А.², Виноградова И.Б.³, Аношенкова О.Н.⁴, Антипова О.В.⁵, Богданова Е.А.⁶, Грабовецкая Ю.Ю.⁷, Иливанова Е.П.⁸, Калягин А.Н.^{5,9}, Блинова А.А.¹⁰, Лапкина Н.А.¹¹, Мокроусова М.В.¹¹, Несмеянова О.Б.⁶, Никитина Н.М.¹², Юдина Н.В.¹³, Алексеев Е.Н.¹⁴, Насонов Е.Л.^{15,16}, Лиля А.М.^{15,17}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ³ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, Ульяновск; ⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ⁵ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск; ⁶ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; ⁷ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» Минобрнауки России, Калининград; ⁸ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; ⁹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск; ¹⁰ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово; ¹¹ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница №3», Ярославль; ¹²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ¹³ГБУЗ Республики Тыва «Республиканская больница №1», Кызыл; ¹⁴АО «Р-Фарм», Москва; ¹⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ¹⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ¹⁷кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ³Россия, 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42; ⁴Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ⁵Россия, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; ⁶Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁷Россия, 236041, Калининград, ул. Александра Невского, 14; ⁸Россия, 194291, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45, корп. 1А; ⁹Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; ¹⁰Россия, 650066, Кемерово, просп. Октябрьский, 22; ¹¹Россия, 150007, Ярославль, ул. Маяковского, 61; ¹²Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ¹³Россия, 667003, Кызыл, ул. Оюна Курседи, 163; ¹⁴Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111 корп. 1; ¹⁵Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ¹⁶Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ¹⁷Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения олокизумаба (ОКЗ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в течение 12 мес после переключения с терапии ингибиторами рецептора интерлейкина (ИЛ) 6 (иИЛ6Р) по немедицинским причинам.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование, которое проводилось в 11 центрах Российской Федерации, было включено 110 больных с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR 2010 г. Всем больным в начале 2022 г. (из-за проблем с обеспечением препаратами во время пандемии коронавирусной инфекции) по немедицинским показаниям иИЛ6Р был заменен на ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз/2 нед либо 1 раз/4 нед, согласно инструкции по медицинскому применению препарата ОКЗ.

Представлены данные о клинической эффективности, безопасности и изменении режима дозирования лекарственных препаратов на протяжении 1 года наблюдения. Проводилась оценка динамики клинических показателей: числа болезненных и числа припухших суставов, боли по визуальной аналоговой шкале, индексов DAS28-СОЭ/СРБ. Рутинные лабораторные методы включали определение количества эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, уровня гемоглобина, СРБ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы

(АЛТ), общего билирубина, холестерина. Нежелательные явления (НЯ) регистрировались в соответствии с общепринятой практикой. **Результаты и обсуждение.** После 6 мес терапии отмечалось снижение доли пациентов, достигших ремиссии/низкой активности по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, до 70,1 и 72,9% соответственно и повышение доли пациентов с умеренной и высокой активностью по DAS28-СОЭ до 26,1 и 3,7% и по DAS28-СРБ до 21,5 и 5,6% соответственно. Через 12 мес в состоянии ремиссии/низкой активности по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ находились 81,4 и 83,5% больных соответственно, умеренной активности — 18,6 и 16,5%.

В группе монотерапии ОКЗ через 6 мес лечения у 22 (71,0%) пациентов сохранялась ремиссия/низкая активность заболевания по DAS28-СОЭ и у 23 (74,2%) — по DAS28-СРБ. Через 1 год наблюдения в этой группе ремиссия/низкая активность по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ зарегистрирована у 24 (88,9%) и 23 (85,2%) пациентов соответственно.

В группе комбинированной терапии ОКЗ + базисные противовоспалительные препараты (БПВП) к 6-му месяцу терапии ремиссия/низкая активность заболевания по DAS28-СОЭ отмечена у 53 (70,7%) пациентов и по DAS28-СРБ — у 55 (73,3%). Через 12 мес в этой группе ремиссия/низкая активность по DAS28-СОЭ наблюдалась у 55 (78,6%) пациентов, по DAS28-СРБ — у 58 (82,9%).

Через 6 мес 107 (97,3%) из 110 включенных в исследование больных продолжали терапию. В 1 (0,9%) случае ОКЗ отменен из-за недостаточной эффективности, в 2 был потерян контакт с пациентами. Через 12 мес терапию продолжали 97 (88,2%) пациентов. В 5 (4,5%) случаях лечение было прекращено из-за недостаточной эффективности, в 2 (1,8%) — из-за повышения уровня АСТ/АЛТ, еще в 2 (1,8%) — по немедицинским причинам и в 1 был потерян контакт с пациентом.

Заключение. ОКЗ, прямой иИЛ6, обеспечивал эффективный контроль симптомов РА после переключения с иИЛ6Р, что позволило достигнуть цели лечения — поддержания ремиссии/низкой активности в течение 1 года более чем у 80% пациентов. ОКЗ продемонстрировал широкий диапазон возможностей в реальной клинической практике, в том числе в режиме монотерапии. По профилю безопасности ОКЗ был сопоставим с другими иИЛ6.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; реальная клиническая практика; ингибитор интерлейкина 6; олокизумаб; монотерапия; биологическая терапия; административное переключение.

Контакты: Павел Анатольевич Шестерня; shesternya75@mail.ru

Для ссылки: Шестерня ПА, Баранов АА, Виноградова ИБ, Аношенкова ОН, Антипова ОВ, Богданова ЕА, Грабовецкая ЮЮ, Иливанова ЕП, Калягин АН, Блинова АА, Лапкина НА, Мокроусова МВ, Несмеянова ОБ, Никитина НМ, Юдина НВ, Алексеев ЕН, Насонов ЕЛ, Лила АМ. Переключение с ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом: эффективность и безопасность в течение 1 года терапии. Современная ревматология. 2024;18(5):54–64. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-54-64

Switching from interleukin-6 receptor inhibitors to the direct interleukin-6 inhibitor olokizumab in patients with rheumatoid arthritis: efficacy and safety during one year of therapy

Shesternya P.A.¹, Baranov A.A.², Vinogradova I.B.³, Anoshenkova O.N.⁴, Antipova O.V.⁵, Bogdanova E.A.⁶, Grabovetskaya Yu.Yu.⁷, Ilivanova E.P.⁸, Kalyagin A.N.^{5,9}, Blinova A.A.¹⁰, Lapkina N.A.¹¹, Mokrousova M.V.¹¹, Nesmeyanova O.B.⁶, Nikitina N.M.¹², Yudina N.V.¹³, Alekseev E.N.¹⁴, Nasonov E.L.^{15,16}, Lila A.M.^{15,17}

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk;

²Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ³Ulyanovsk State University, Ministry of Science and Higher Education of Russia, Ulyanovsk; ⁴Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁵Irkutsk City Clinical Hospital №1, Irkutsk; ⁶Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk;

⁷Immanuel Kant Baltic Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia, Kaliningrad;

⁸Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg; ⁹Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Irkutsk; ¹⁰Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo; ¹¹Clinical Hospital №3, Yaroslavl; ¹²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov; ¹³Republican Hospital No. 1, Kyzyl; ¹⁴R-Pharm, Moscow; ¹⁵V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ¹⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ¹⁷Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Partizan Zheleznyak Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; ²5, Revolutsionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; ³42, L'va Tolstogo Street, Ulyanovsk 432017, Russia; ⁴2, Moskovskiy Tract, Tomsk 634050, Russia;

⁵118, Baikalskaya Street, Irkutsk 664046, Russia; ⁶70, Vorovsky Street, Chelyabinsk 454048, Russia;

⁷14, Alexandra Nevskogo Street, Kaliningrad 236041, Russia; ⁸45, Lunacharsky Prospect, Build. 1A, Saint Petersburg 194291, Russia; ⁹1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk 664003, Russia; ¹⁰22, Oktyabrskiy Prospect, Kemerovo 650066, Russia; ¹¹61, Mayakovskogo Street, Yaroslavl 150007, Russia; ¹²112, Bolshaya Kazachya Street, Saratov 410012, Russia; ¹³163, Oyuna Kursedi Street, Kyzyl 667003, Russia; ¹⁴111, Leninsky Prospect, Build. 1, Moscow 119421, Russia; ¹⁵34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ¹⁶8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ¹⁷2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to investigate the efficacy and safety of olokizumab (OKZ) in patients with rheumatoid arthritis (RA) over a 12-month period after switching from interleukin (IL)-6 receptor inhibitors (iIL6R) for non-medical reasons.

Material and methods. A retrospective cohort study conducted in 11 centers in the Russian Federation included 110 patients with confirmed diagnosis of RA according to 2010 ACR/EULAR criteria. In all patients in early 2022 (due to problems with drug supply during the coronavirus pandemic) iIL6R were switched for non-medical reasons to OKZ at a dose of 64 mg once every 2 weeks or once every 4 weeks in accordance with the instructions for the medical use of OKZ.

Data on clinical efficacy, safety and changes in the dosing regimen of the drugs over an observation period of one year are presented. We assessed the dynamics of the clinical indicators: number of painful and swollen joints, pain on a visual analogue scale and DAS28-ESR/CRP indices. Routine laboratory tests included assessment of red and white blood cells count, ESR, hemoglobin, CRP, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin and cholesterol. Adverse events (AEs) were recorded in accordance with standard practice.

Results and discussion. After 6 months of therapy, the proportion of patients who achieved remission/low disease activity according to DAS28-ESR and DAS28-CRP decreased to 70.1% and 72.9%, respectively, and the proportion of patients with moderate and high activity according to DAS28-ESR increased to 26.1% and 3.7%, respectively, and according to DAS28-CRP to 21.5% and 5.6%, respectively. After 12 months, remission/low disease activity according to DAS28-ESR and DAS28-CRP was achieved in 81.4% and 83.5% of patients, respectively, and 18.6% and 16.5% of patients had moderate activity.

In the OKZ monotherapy group, after 6 months of treatment 22 (71.0%) patients were in remission/low disease activity according to DAS28-ESR and 23 (74.2%) patients according to DAS28-CRP. After one year of observation, remission/low disease activity according to DAS28-ESR and DAS28-CRP had 24 (88.9%) and 23 (85.2%) patients, respectively.

In the combined therapy group of OKZ + disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), remission/low disease activity according to DAS28-ESR was observed in 53 (70.7%) patients and according to DAS28-CRP – in 55 (73.3%) patients by the 6th month of therapy. After 12 months, in this group 55 (78.6%) patients showed remission/low disease activity according to DAS28-ESR and according to DAS28-CRP – 58 (82.9%) patients.

After 6 months, 107 (97.3%) out of 110 patients included in the study continued treatment. In 1 (0.9%) case OKZ was discontinued due to insufficient effect, in 2 cases contact with the patients was lost. After 12 months, therapy was continued in 97 (88.2%) patients. In 5 (4.5%) cases treatment was discontinued due to insufficient efficacy, in 2 (1.8%) cases – due to increased AST/ALT levels, in another 2 (1.8%) cases – for non-medical reasons, and in 1 case contact with the patient was lost.

Conclusion. OKZ, a direct IL-6 inhibitor, provided effective control over RA symptoms after switching from iIL6R, which allowed to achieve the treatment goal of maintaining remission/low disease activity over 1 year in more than 80% of patients. OKZ has demonstrated a broad spectrum of capabilities in real-world clinical practice, even when used as monotherapy. In terms of safety profile, OKZ was comparable to other IL6 inhibitors.

Keywords: rheumatoid arthritis; real-world clinical practice; interleukin-6 inhibitor; olokizumab; monotherapy; biological therapy; administrative switch.

Contact: Pavel Anatolyevich Shesternya; shesternya75@mail.ru

For reference: Shesternya PA, Baranov AA, Vinogradova IB, Anoshenkova ON, Antipova OV, Bogdanova EA, Grabovetskaya Yu Yu, Ilivanova EP, Kalyagin AN, Blinova AA, Lapkina NA, Mokrousova MV, Nesmeyanova OB, Nikitina NM, Yudina NV, Alekseev EN, Nasonov EL, Lila AM. Switching from interleukin-6 receptor inhibitors to the direct interleukin-6 inhibitor olokizumab in patients with rheumatoid arthritis: efficacy and safety during one year of therapy. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):54–64. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-54-64

В настоящее время подход к лечению пациентов с ревматоидным артритом (РА) базируется на стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T), которая предполагает тщательный контроль за активностью заболевания и поддержание ремиссии/низкой активности РА. Эта стратегия предусматривает назначение на первом этапе лечения синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), чаще всего метотрексата (МТ). В случае их неэффективности или непереносимости подключаются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные синтетические БПВП (тсБПВП, ингибиторы Янус-киназ) [1, 2]. Среди ГИБП выделяют антицитокиновые препараты – ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6 (иИЛ6), ин-

гибиторы ИЛ 1 (иИЛ1), антиклеточные препараты (абатацепт, ритуксимаб) [3].

Появление широкого спектра современных лекарственных препаратов, безусловно, сопровождается и новыми вопросами, связанными с их применением. Происходит трансформация терапевтической тактики при выборе первого препарата и переключении в случае его неэффективности/непереносимости [4, 5]. В современных руководствах переключение внутри группы ГИБП рассматривается наравне с межгрупповым переключением [2]. Тем не менее вопрос о переключении внутри одного класса ГИБП и тсБПВП остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения.

ИЛ6 является ключевым патогенетическим звеном развития РА и его осложнений [6]. Повышенный уровень ИЛ6

способствует поддержанию как общей воспалительной реакции, так и локального тканевого воспалительного процесса в суставе, вызывая миграцию нейтрофилов и лимфоцитов и повышенный синтез металлопротеиназ [6]. ИЛ6 единственный из цитокинов вызывает увеличение синтеза всех белков острой фазы [7]. Помимо этого, ИЛ6 обладает многочисленными отрицательными плейотропными эффектами, включая эндотелиальную дисфункцию, развитие атеросклероза, увеличение риска сердечно-сосудистых событий [8]. Поддерживаемое ИЛ6 хроническое низкоуровневое воспаление приводит также к прогрессированию сердечной недостаточности [9]. ИЛ6 — самый мощный индуктор синтеза гепсидина, обуславливающего развитие анемии хронического воспаления [10, 11]. Активация остеокластов способствует развитию остеопороза [12]. ИЛ6 также участвует в патогенезе поражения легких, усталости и депрессии [13, 14].

Блокада эффектов ИЛ6 — важнейшее направление терапии РА. В консенсусе по применению ингибиторов рецепторов ИЛ6 (иИЛ6Р) и иИЛ6 при воспалении указано, что ИЛ6 является основной мишенью терапевтической стратегии при иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях; подавление эффектов ИЛ6 может осуществляться посредством блокады специфического рецептора с использованием антител против рецепторов ИЛ6 (ИЛ6Р) или путем прямого ингибирования лиганда ИЛ6 [15]. Первыми были синтезированы иИЛ6Р. В 2008 г. для терапии РА был зарегистрирован тоцилизумаб (ТЦЗ) [16], в последующем в клинической практике начали применять сарилумаб (САР; 2017 г.) [16] и левалимаб (2020 г.) [17].

В 2020 г. для лечения РА был зарегистрирован первый прямой иИЛ6 олокизумаб (ОКЗ), обладающий несколько иным механизмом подавления эффектов ИЛ6. Связываясь с сайтом III молекулы ИЛ6, он препятствует сборке сигнального гексамера (2 молекулы ИЛ6 + 2 молекулы ИЛ6Р + 2 молекулы протеина GP130) на клеточной мембране [18]. В 2022 г. завершилась программа CREDO, посвященная изучению эффективности и безопасности ОКЗ при РА. Она включала три рандомизированных контролируемых исследования III фазы CREDO 1, 2, 3 и открытое исследование CREDO 4. В первых трех основных исследованиях была показана способность ОКЗ в сочетании с МТ эффективно уменьшать симптомы РА у пациентов с недостаточным ответом на синтетические БПВП (CREDO 1, 2) [19, 20] и недостаточным ответом на иФНО α (CREDO 3) [21]. ОКЗ по эффективности и безопасности не уступал адалимумабу — АДА (CREDO 2) [20]. Исследование CREDO 4 продемонстрировало способность ОКЗ поддерживать достигнутый эффект на протяжении как минимум 106 нед терапии [22]. По переносимости ОКЗ был сопоставим с другими препаратами группы иИЛ6. Проведенный в 2023 г. метаанализ эффективности и безопасности этих препаратов подтвердил, что ТЦЗ, САР и ОКЗ более эффективны, чем АДА, и имеют сходную эффективность и безопасность у больных РА с неадекватным ответом на МТ [23].

Переключение внутри класса иИЛ6 изучено недостаточно. Имеющиеся данные в целом свидетельствуют о том, что переключение с одного иИЛ6Р на другой открывает новые возможности для достижения ремиссии/низкой активности [24, 25]. Также отмечена способность иИЛ6Р поддерживать

ремиссию/низкую активность, достигнутую при использовании другого иИЛ6Р [26, 27]. При этом переключение с иИЛ6Р на прямой иИЛ6 расценивается как возможное на основании классовой принадлежности.

Опубликованные нами в 2023 г. результаты ретроспективной оценки переключения по немедицинским причинам с терапии ТЦЗ и САР на ОКЗ у 110 пациентов с РА показали, что ОКЗ способен поддерживать или восстанавливать низкую активность РА к концу 2-го месяца терапии у большинства пациентов [28]. На тот момент период наблюдения составлял 8 нед и вопрос об отдаленных исходах у этой когорты пациентов оставался открытым. Настоящая работа является продолжением предыдущего исследования [28].

Цель — данного исследования изучить эффективность и безопасность применения ОКЗ у пациентов с РА в течение 12 мес после переключения по немедицинским причинам с терапии иИЛ6Р.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование в 11 центрах Российской Федерации было включено 110 больных с достоверным диагнозом РА, соответствовавшим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [17]. Все больные в начале 2022 г. были переведены по немедицинским показаниям с терапии иИЛ6Р на лечение ОКЗ в дозе 64 мг с периодичностью подкожных (п/к) инъекций, по решению лечащего врача, каждые 2 нед либо каждые 4 нед, согласно инструкции по медицинскому применению ОКЗ¹ [29]. Пациенты, которые ранее получали комбинированную терапию, продолжили лечение БПВП в прежнем объеме. В случаях монотерапии иИЛ6Р, исходя из клинической ситуации, по решению врача, ОКЗ назначался в режиме монотерапии либо в сочетании с синтетическим БПВП.

В процессе наблюдения за больными оценивалась динамика клинических показателей, включая число болезненных (ЧБС), число припухших (ЧПС) суставов, боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексы DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СОЭ), DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СРБ). Для определения эффективности лечения использовались критерии EULAR [17]. Проводилось лабораторное исследование количества эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, уровня гемоглобина, СРБ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина, холестерина. О нежелательных явлениях (НЯ) участвующие центры сообщали в соответствии с историями болезней.

Были запланированы следующие визиты (В) пациентов: В1 — за 1 мес до последнего введения любого иИЛ6Р; В2 — на момент последнего введения любого иИЛ6Р; В3 — на момент первой инъекции ОКЗ; В4 — после 4 нед, В5 — после 8 нед, В6 — после 6 мес и В7 — после 12 мес лечения ОКЗ.

Полученные данные анализировались в общей популяции больных, а также отдельно в группах пациентов, получавших либо монотерапию ОКЗ, либо комбинированную терапию ОКЗ + БПВП.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения статистической значимости изменений переменных в динамике (связанные

¹Артлегия, АО «Р-Фарм» (Россия).

выборки) использовался критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), среднего значения (М) и стандартного отклонения (σ), бинарные переменные — в виде абсолютной и относительной частот. Точный критерий Фишера или критерий χ^2 использовали для сравнения доли пациентов с улучшением/без изменений и ухудшением. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая эффективность. Исходная характеристика пациентов и результаты переключения с иИЛ6Р на ОКЗ в ближайшие 2 мес после смены терапии были опубликованы ранее [28]. Через 6 мес проанализированы данные 108 (98,2%) из 110 включенных в исследование пациентов (2 из них выпали из-под наблюдения). Через 12 мес обследовано 107 (97,3%) пациентов, 1 из которых также выпал из-под наблюдения. В связи с невозможностью установить факт получения препарата пациенты, с которыми был потерян контакт, исключены из анализа.

Практически каждый 10-й пациент в момент переключения имел высокую активность РА по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ (рис. 1). Как показал проведенный ранее анализ, обострение РА во многом было связано с продолжительностью задержки с переключением ГИБП, которая составила в среднем $54,7 \pm 35,4$ (медиана — 35,0 [30,0; 68,0]) дня. Анализ подгруппы пациентов со «стабильной» активностью РА ($n=77$) показал, что у них переключение произошло в более короткие сроки: при оценке по DAS28-СОЭ — в среднем через $47,0 \pm 30,0$ (медиана — 32,0 [30; 57]) дней, по DAS28-СРБ — через $46,7 \pm 29,3$ (медиана — 32,0 [30; 57]) дня. В группе с ухудшением контроля РА ($n=33$) эти сроки достигали в среднем соответственно $81,6 \pm 42,0$ (медиана — 75,0 [54,8; 95,8]) дня и $86,2 \pm 43,4$ (медиана — 85,0 [50; 111]) дня. Различия в обоих случаях были статистически значимыми ($p < 0,001$), в том числе с учетом поправки на пол, возраст, длительность болезни, продолжительность терапии иИЛ6Р. Также в предыдущем анализе было определено максимальное время задержки переключения, которое не привело к повышению активности РА, оно составило 40 дней [28].

При дальнейшем наблюдении после 6 мес терапии отмечалось некоторое снижение доли пациентов, достигших ремиссии/низкой активности по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, до 70,1 и 72,9% соответственно при повышении доли пациентов, имевших умеренную и высокую активность по DAS28-СОЭ до 26,1 и 3,7% соответственно и по DAS28-СРБ до 21,5 и 5,6% (см. рис. 1). Через 12 мес ремиссия/низкая активность по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ отмечалась у 81,4 и 83,5% больных соответственно, умеренная активность — у 18,6 и 16,5%.

Ремиссия/низкая активность по CDAI (Clinical Disease Activity Index) после 6 и 12 мес лечения имела у 60,0 и 68,4% больных, умеренная активность — у 31,2 и 26,3%, высокая — у 8,9 и 5,3% соответственно.

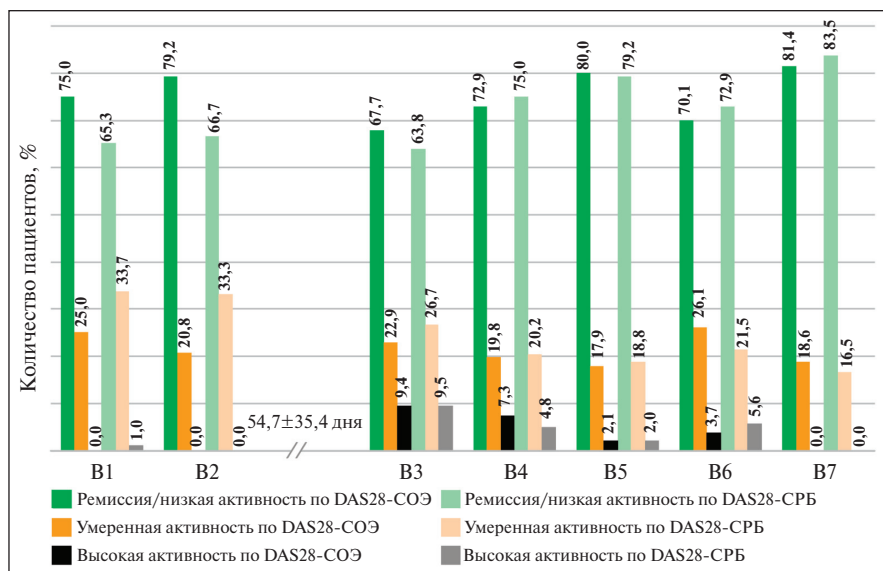


Рис. 1. Динамика активности РА за время наблюдения
Fig. 1. Dynamics of RA activity during observation period

В момент переключения и через 2, 6 и 12 мес после смены терапии выявлено снижение ЧБС в среднем с $4,5 \pm 5,7$ до $2,4 \pm 2,9$, затем — его повышение до $3,8 \pm 4,5$ и вновь снижение до $2,9 \pm 2,9$. Оценка боли по ВАШ в эти сроки показала аналогичную динамику: $33,5 \pm 23,9$; $26,7 \pm 20,6$; $32,7 \pm 19,6$ и $31,0 \pm 18,4$ мм соответственно. ЧПС уменьшилось после переключения и не изменялось начиная со 2-го месяца терапии.

Острофазовые показатели после переключения прогрессивно снижались. Так, СОЭ после 2, 6 и 12 мес терапии была значимо ниже, чем на фоне использования иИЛ6Р. Уровень СРБ после 12 мес терапии также был значимо ниже, чем при лечении иИЛ6Р.

Анализ индексов активности РА в зависимости от сроков переключения показал значимое различие динамики у больных, переключенных в период до 40 дней включительно (1-я группа) и в более поздние сроки (2-я группа). В 1-й группе индекс DAS28-СОЭ после переключения существенно не менялся по сравнению со значениями, зафиксированными на фоне предшествующей терапии, и имел тенденцию к снижению к 12-му месяцу. В этой группе медиана DAS28-СОЭ в момент переключения, после 2, 6 и 12 мес терапии ОКЗ составила 2,5 [2,1; 2,8]; 2,1 [1,9; 2,5]; 2,4 [1,6; 3,3] и 2,0 [1,2; 2,7], DAS28-СРБ — 2,9 [2,2; 3,1]; 2,3 [2,0; 2,7]; 2,5 [1,8; 3,2] и 2,1 [1,4; 2,7] соответственно. Во 2-й группе медиана DAS28-СОЭ в момент переключения равнялась 3,4 [2,2; 4,9], сохранялась на том же уровне через 1 мес после начала терапии ОКЗ, затем снижалась и через 6 мес достигала 2,8 [2,0; 3,4], а через 12 мес — 2,6 [2,1; 3,4]. Медиана DAS28-СРБ во 2-й группе составила соответственно 3,7 [2,4; 4,9]; 2,6 [2,0; 3,6]; 2,7 [2,2; 3,3] и 2,9 [2,3; 3,2]. Между 1-й и 2-й группой различия были статистически значимыми на момент B3, B4, B5 и B7.

Изменение терапии на протяжении 12 мес наблюдения. Из включенных в анализ 110 пациентов 103 (93,6%) ОКЗ вводился по 64 мг п/к каждые 4 нед (1 раз/4 нед) и 7 (6,4%) — по 64 мг п/к каждые 2 нед (1 раз/2 нед). Через 6 мес

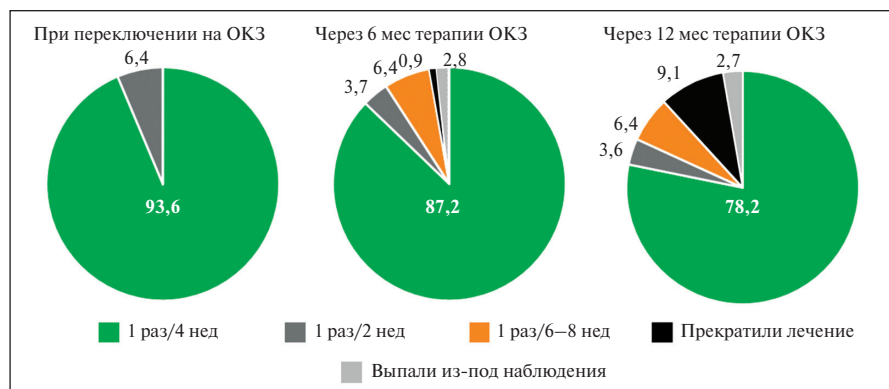


Рис. 2. Режим введения ОКЗ, % пациентов
Fig. 2. OKZ administration regimen, % of patients

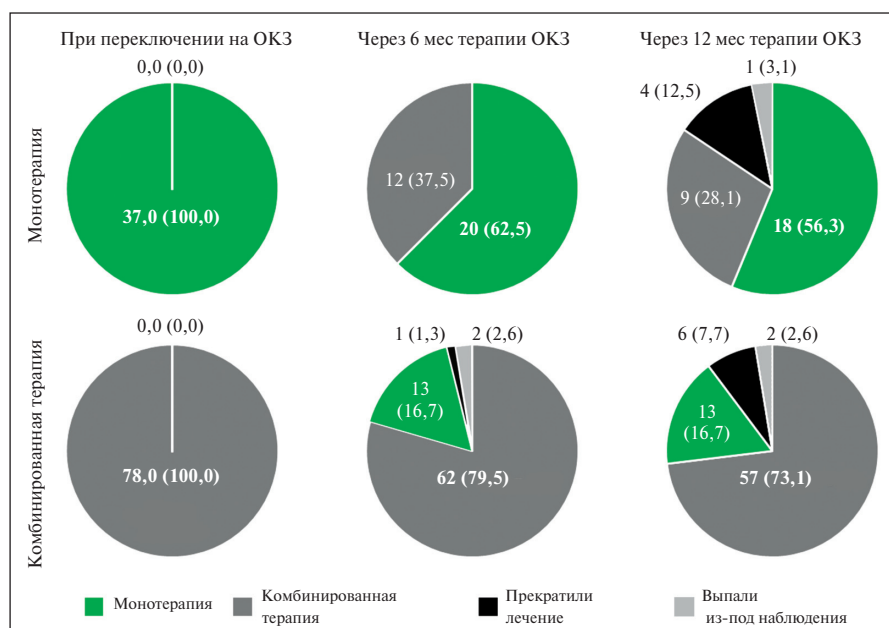


Рис. 3. Изменение режима лечения в группах монотерапии ОКЗ и комбинированной терапии ОКЗ + БПВП. В скобках — % пациентов
Fig. 3. Changes in treatment regimen in the OKZ monotherapy and OKZ + DMARD combination therapy groups. In parentheses — % patients

95 (86,3%) пациентов продолжали получать ОКЗ 1 раз/4 нед, 4 (3,6%) — 1 раз/2 нед и 7 (6,4%) ввиду улучшения состояния — 1 раз/6–8 нед. После 12 мес лечения 86 (78,2%) больных получали ОКЗ 1 раз/4 нед, 4 (3,6%) — 1 раз/2 нед, в 7 (6,4%) случаях использовалось более редкое введение (рис. 2).

Пациенты (n=7), которых в течение первых 6 мес перевели на более редкий режим введения ОКЗ, имели исходно меньшие показатели активности: среднее значение DAS28-СОЭ — $2,5 \pm 1,1$, DAS28-СРБ — $1,9 \pm 0,5$. После переключения эти индексы активности ощутимо не менялись и через 2 мес составляли $2,9 \pm 0,9$ и $2,1 \pm 0,4$, через 6 мес — $2,0 \pm 1,0$ и $1,6 \pm 0,6$ соответственно. В дальнейшем периодичность инъекций оставалась прежней. Исходно все эти пациенты получали ОКЗ 1 раз/4 нед, у 1 из них ОКЗ использовался в режиме монотерапии. Через 6 мес монотерапию ОКЗ получали 4 пациента, на протяжении последующих 12 мес лечение не менялось.

На момент назначения ОКЗ глюкокортикоиды (ГК) получали 25 (22,7%) из включенных в исследование больных. В первые 6 мес наблюдения у 4 (3,6%) из них ГК были отменены, у 8 (7,2%) добавлены; 1 пациент, получавший ГК, выбыл из исследования по причине неэффективности терапии. С 6-го по 12-й месяц наблюдения прием ГК был прекращен у 6 (5,4%) пациентов и 1 (0,9%) больному их назначили; 2 пациента, получавших ГК, также выбыли из исследования по причине неэффективности терапии. На момент окончания исследования на терапии ГК находился 21 (19,1%) пациент, при этом доза ГК оставалась неизменной (ее медиана на момент переключения, к 6-му и 12-му месяцам лечения ОКЗ составляла соответственно 5,0 [4,0; 9,0], 5,0 [4,0; 7,5] и 5,0 [2,5; 6,5] мг/сут).

У пациентов, которым ГК были добавлены к терапии ОКЗ (n=9, 8,2%), кратность инъекций ОКЗ не менялась на протяжении всего периода наблюдения: 8 из них ОКЗ вводили 1 раз/4 нед, 1 — 1 раз/2 нед. У 5 пациентов отмечалось увеличение ЧБС, ЧПС и СОЭ, а также DAS28-СОЭ >3,2. Еще 4 больным ГК добавлены по другим причинам. На момент завершающего визита (после 12 мес наблюдения) 5 из этих пациентов продолжали принимать ГК, у 3 они были отменены, у 1 лечение ОКЗ прекращено в связи с неэффективностью.

Изначально на монотерапии ОКЗ находились 32 пациента, через 6 мес — 20 (62%) из них, через 12 мес — 18 (56%). К 12-му месяцу наблюдения 4 (13,0%) пациента из группы монотерапии прекратили лечение по разным причинам: недостаточная эффективность (n=2), повышение уровня трансаминаз (n=1), немедицинские причины (n=1). С 1 пациентом потерял контакт.

В первые 6 мес БПВП были добавлены к терапии у 12 (38,0%) пациентов: у 8 — МТ, у 2 — лефлуномид, у 1 — гидроксихлорохин, у 1 — сульфасалазин. Комбинированную терапию ОКЗ и БПВП при переключении получали 78 пациентов, через 6 мес — 62 (79,5%; из них 1 пациент прекратил лечение из-за неэффективности и с 2 потерян контакт), через 12 мес — 57 (73,1%). К 12-му месяцу наблюдения 6 (7,7%) пациентов из группы комбинированной терапии прекратили лечение: 4 — в связи с недостаточной эффективностью, 1 — из-за повышения уровня трансаминаз, 1 — по немедицинским причинам; 2 больных выпали из-под наблюдения. На рис. 3 отражены изменения режима лечения в группах монотерапии ОКЗ и комбинированной терапии ОКЗ + БПВП.

БПВП были отменены у 13 (16,7%) пациентов в первые 6 мес, с 6-го по 12-й месяц перехода на монотерапию ОКЗ не зафиксировано.

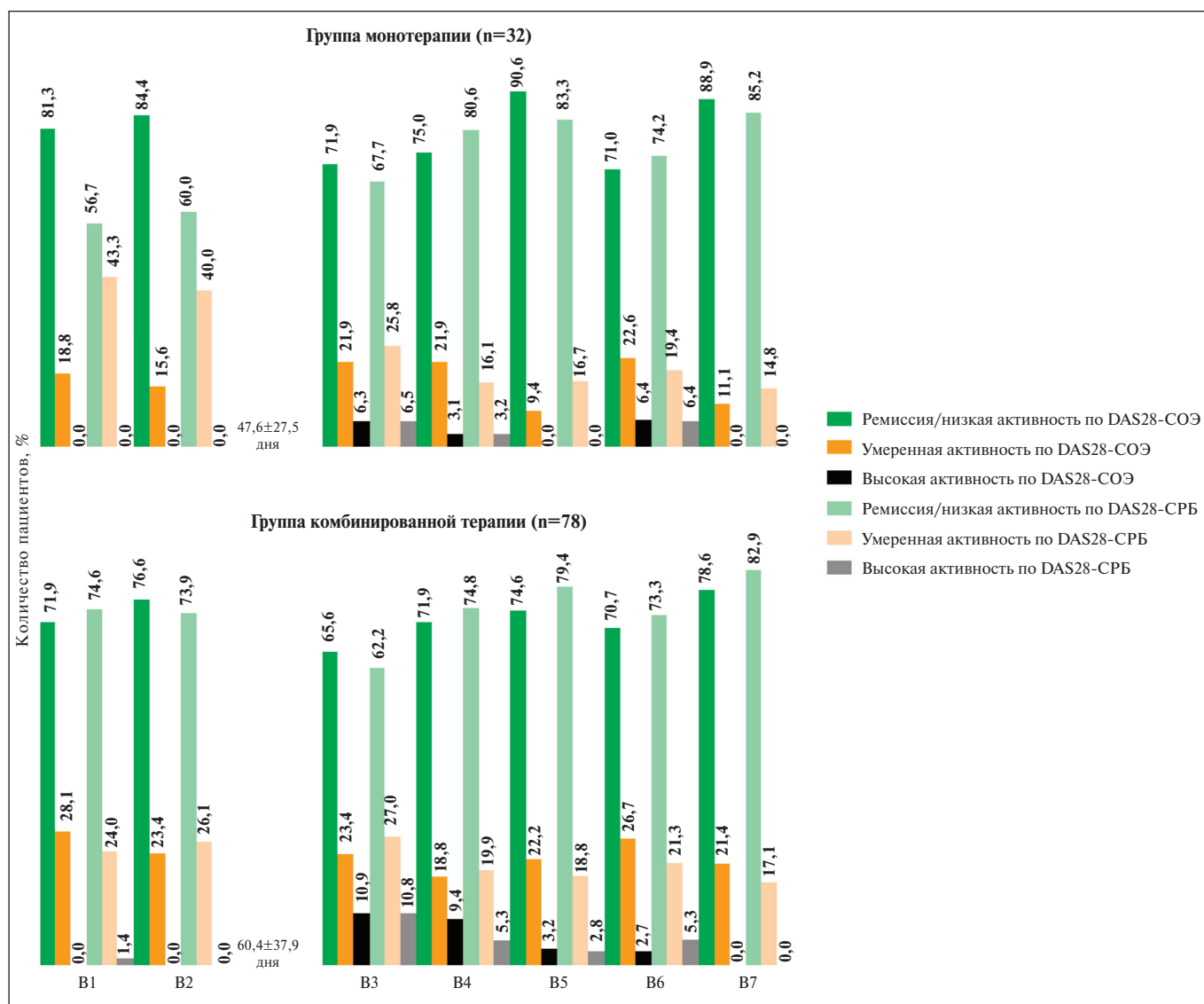


Рис. 4. Динамика активности РА у пациентов, получавших монотерапию ОКЗ или комбинированную терапию ОКЗ + БПВП
Fig. 4. Dynamics of RA activity in patients receiving OKZ monotherapy or OKZ + DMARD combination therapy

Таким образом, через 6 мес после переключения в общей когорте пациентов получали ОКЗ в режиме монотерапии 30,8% (n=33), через 12 мес – 32% (n=31).

Через 6 мес терапию продолжали 107 (97,3%) из 110 включенных в исследование пациентов. У 1 (0,9%) больного ОКЗ отменен из-за недостаточного эффекта, а 2 выпали из-под наблюдения. Через 12 мес терапию продолжали 97 (88,2%) пациентов. Пять (4,5%) больных прекратили лечение в связи с недостаточной эффективностью, 2 (1,8%) – из-за повышения уровня АСТ/АЛТ, у 2 (1,8%) лечение ОКЗ было прервано по немедицинским причинам и с 1 потерян контакт.

Отдельно проанализированы пациенты, прекратившие лечение ОКЗ в связи с недостаточной эффективностью (n=6). Все 6 больных были женского пола, они оказались несколько старше, чем больные основной группы (медиана возраста – 57,5 [36,0; 69,0] и 48,0 [32,3; 60,5] лет соответственно; p=0,19), и имели практически такую же длительность болезни, как в общей группе (медиана – 10,0 [8,0; 15,0] и 11,0 [6,0; 16,0] лет соответственно; p=0,12). Длительность

терапии и ИЛ6Р до переключения у них была статистически значимо ниже, чем в общей группе (34,0 [25,0; 40,0] и 44,0 [27,0; 62,0] мес соответственно; p=0,001). Четыре больных получали комбинированную терапию (1 – ОКЗ с МТ 20 мг/нед, 2 – с лефлуномидом 20 мг/сут и 1 – с сульфасалазином 2 г/сут) и 2 – монотерапию ОКЗ. Медиана длительности периода переключения составила в данной группе 69,0 [30,0; 92,0] дней, что несколько выше, чем в общей группе (35,0 [30,8; 68,3] дней; p=0,23). У этих больных определялись исходно более высокие значения индексов активности на фоне лечения и ИЛ6Р, медиана DAS28-COЭ у них составляла 2,9 [2,1; 4,1] (p=0,13), DAS28-CPБ – 3,4 [2,7; 4,8] (p=0,10 по сравнению с общей группой), отмечались более высокий подъем этих показателей на момент переключения (3,1 [2,6; 4,8]; p=0,18 и 3,7 [2,7; 5,3]; p=0,17) и более медленное снижение активности – через 1 и 2 мес, медиана DAS28-COЭ – 4,5 [3,8; 5,3] (p=0,01) и 3,9 [2,8; 4,4] (p=0,01), DAS28-CPБ – 3,1 [2,3; 4,7] (p=0,18) и 3,1 [2,4; 4,8] соответственно (p=0,12). Все больные в течение всего

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Динамика индексов активности DAS28-СОЭ/СРБ, М±σ
Table 1. Dynamics of DAS28-ESR/CRP activity indices, M±σ

Показатель	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7
Все пациенты:							
DAS28-СОЭ	2,53±0,92	2,44±0,93 ^{3,4}	3,00±1,43	2,82±1,29 ^{2,7}	2,55±1,05 ³	2,60±1,17 ³	2,36±0,94 ^{3,4}
DAS28-СРБ	2,82±0,93 ⁷	2,74±0,89 ^{3,7}	3,20±1,37	2,82±1,06 ^{3,5,7}	2,54±0,97 ^{1,3,4}	2,65±1,13 ^{3,7}	2,34±0,84 ^{1,2,3,4,6}
Группа монотерапии:							
DAS28-СОЭ	2,51±0,79	2,40±0,80	2,83±1,16	2,67±0,99	2,46±0,75	2,71±1,31	2,22±0,86 ³
DAS28-СРБ	2,79±0,82 ⁷	2,77±0,81 ⁷	3,06±1,18	2,83±0,94 ⁷	2,47±0,84 ³	2,75±1,17	2,29±0,73 ^{1,2,3,4}
Группа комбинированной терапии:							
DAS28-СОЭ	2,54±0,98 ³	2,46±0,99 ^{3,4}	3,09±1,55	2,89±1,42 ^{2,7}	2,59±1,17 ³	2,56±1,12 ³	2,41±0,97 ^{3,4}
DAS28-СРБ	2,83±0,98 ⁷	2,73±0,93 ^{3,7}	3,25±1,44	2,82±1,11 ^{3,7}	2,57±1,02 ³	2,60±1,12 ³	2,35±0,88 ^{1,2,3,4}

Примечание. Число в верхнем регистре указывает на статистически значимые различия данного визита и визита сравнения (p<0,05).

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of the laboratory parameters, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7
Гемоглобин, г/л	126,0 [117,25; 136,75]	123,0 [115,0; 134,25]	123,0 [112,0; 133,0]	126,0 [119,0; 135,0]	128,0 [122,0; 137,0] [*]	132,0 [124,0; 142,0] ^{*, **}	133,0 [125,0; 144,0] ^{*, **, #}
Эритроциты, ·10 ¹² /л	4,6 [4,2; 5,0]	4,6 [4,2; 4,9]	4,3 [3,9; 4,6]	4,4 [4,1; 4,7]	4,4 [4,1; 4,7]	4,5 [4,2; 4,8]	4,4 [4,1; 4,7]
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,0 [4,7; 7,1]	6,3 [5,0; 7,8]	6,1 [4,5; 7,8]	6,0 [4,8; 6,8]	5,6 [4,6; 6,9]	6,0 [5,0; 7,2]	5,7 [4,6; 6,8]
АСТ, Ед/л	22,6 [15,0; 29,5]	25,0 [19,7; 32,0]	23,7 [18,2; 32,5]	24,7 [17,6; 31,3]	21,0 [16,0; 28,6]	21,0 [15,4; 28,0]	21,0 [14,8; 26,0]
АЛТ, Ед/л	24,0 [16,0; 34,0]	21,9 [14,7; 25,2]	24,0 [15,0; 32,0]	23,4 [16,4; 30,0]	22,0 [14,3; 27,0]	19,2 [12,3; 28,0]	19,0 [12,3; 31,0]
Билирубин, ммоль/л	11,6 [9,4; 15,4]	11,0 [9,0; 15,0]	10,3 [8,7; 13,0]	11,0 [8,5; 15,0]	10,6 [8,5; 15,0]	12,5 [10,3; 15,4]	11,6 [9,1; 13,6]
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 [4,8; 6,5]	5,7 [4,8; 6,4]	5,5 [4,7; 6,4]	5,8 [5,3; 6,5]	5,9 [5,1; 6,5]	5,2 [4,6; 6,2]	5,4 [4,5; 6,0]

Примечание. p<0,05: * — по сравнению с B3; ** — по сравнению с B4; # — по сравнению с B2.

срока соблюдали режим терапии, 1 пациентка прекратила лечение в первые 6 мес, остальные 5 — с 6-го по 12-й месяц.

Анализ динамики активности РА в группах монотерапии и комбинированной терапии. На рис. 4 представлена динамика активности РА в группах пациентов, которым на момент переключения назначалась монотерапия ОКЗ или комбинированная терапия ОКЗ + БПВП. В группе монотерапии после 6 мес лечения у 22 (71,0%) пациентов сохранялась ремиссия/низкая активность заболевания по DAS28-СОЭ и у 23 (74,2%) — по DAS28-СРБ. Через 1 год после переключения в группе монотерапии ОКЗ состояние ремиссии/низкой активности по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ отмечалось у 24 (88,9%) и 23 (85,2%) пациентов соответственно. Умеренная активность через 6 мес зарегистрирована у 7 (22,6%) и 6 (19,4%) больных, через 12 мес — у 3 (11,1%) и 4 (14,8%) соответственно. У 2 (6,4%) пациентов после 6 мес терапии активность заболевания оставалась высокой. В дальнейшем у одного из них терапия ОКЗ была прекращена, а у второго достигнут клинический эффект к 12-му месяцу лечения.

В группе комбинированной терапии ОКЗ + БПВП к 6-му месяцу ремиссия/низкая активность заболевания по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ сохранялась соответственно

у 53 (70,7%) и у 55 (73,3%) пациентов, а через 12 мес — у 55 (78,6%) и 58 (82,9%). У 2 (2,7%) пациентов через 6 мес отмечалась высокая активность заболевания по DAS28-СОЭ и у 4 (5,3%) — по DAS28-СРБ. У 2 пациентов лечение отменено между 6-м и 12-м месяцем терапии — у одного из-за недостаточной эффективности, у другого из-за НЯ. Еще у 2 больных лечение не прекращалось, и к 12-му месяцу терапии отмечено клиническое улучшение.

На момент итогового визита индексы DAS28-СОЭ/СРБ статистически значимо отличались от таковых при визите переключения и следующем за ним визите, во время которого регистрировалось некоторое повышение показателей активности, не выходящее, тем не менее, за рамки низкой активности заболевания. Наблюдались статистически значимые различия по индексу DAS28-СРБ на фоне терапии и ИЛ6Р и ОКЗ как в общей когорте, так и в группах монотерапии и комбинированной терапии с БПВП (табл. 1).

Динамика лабораторных показателей в течение 12 мес терапии. Анализ лабораторных данных показал статистически значимый рост содержания гемоглобина через 6 и 12 мес терапии по сравнению с его уровнем на фоне лечения и ИЛ6Р. Количество эритроцитов и лейкоцитов не изменялось во время терапии и не различалось на фоне лечения ОКЗ и

и ИЛ6Р. Содержание печеночных трансаминаз и билирубина также не претерпело существенных изменений. Уровень общего холестерина находился на верхней границе нормы, не изменялся со временем и не отличался от соответствующего показателя на фоне предшествующей терапии (табл. 2).

Обсуждение. Интерес к переключению внутри группы и ИЛ6 связан с тем, что подавление эффектов ИЛ6 достигается различными путями — за счет связывания ИЛ6Р или ИЛ6. Остается открытым вопрос об эффективности прямой блокады ИЛ6, если были неэффективны и ИЛ6Р и наоборот. В данном наблюдательном исследовании впервые оценены результаты административного переключения пациентов, которые стабильно получали и ИЛ6Р и большинство из которых достигли цели терапии. Основной задачей данного наблюдения было изучение способности прямой и ИЛ6 ОКЗ поддерживать с течением времени достигнутую на фоне применения и ИЛ6Р низкую активность РА и ремиссию.

Показана способность и ИЛ6Р эффективно нивелировать симптомы РА при хорошей переносимости. Известно, что ингибирование ИЛ6Р сопровождается накоплением свободного циркулирующего ИЛ6 [30]. Это объясняется тем, что растворимые ИЛ6Р, которые также связываются с и ИЛ6Р, являются одним из компонентов «буферной системы», регулирующей концентрацию свободного ИЛ6 и участвующей в его утилизации [30, 31]. Этот эффект получил название «эффект ванны» [32]. Клиническое значение накопления свободного ИЛ6 при блокаде ИЛ6Р до конца неясно, некоторые авторы указывают на возможный «эффект рикошета» при отмене и ИЛ6Р [33].

Прямая блокада ИЛ6 не связана с накоплением в крови свободного активного ИЛ6 [34]. На фоне применения прямого и ИЛ6 может выявляться повышенный уровень ИЛ6, в том числе за счет ИЛ6, связанного с ОКЗ, период выведения которого составляет 31 день [35]. Фактически идентичный клиренс продемонстрирован в отношении комплекса ОКЗ + ИЛ6 [33, 34]. При этом связанный с молекулой ОКЗ ИЛ6 не способен к образованию сигнального гексамера и не обладает биологической активностью [34]. Возможно, при отмене по любой причине и ИЛ6Р последующее назначение прямого и ИЛ6 позволит избежать последствий накопления свободного ИЛ6 при отсутствии блокады рецепторов.

Результаты нашего наблюдения показывают способность ОКЗ эффективно поддерживать ремиссию/низкую активность у пациентов с РА как минимум в течение 12 мес после переключения с и ИЛ6Р. Незначительное уменьшение доли пациентов в состоянии ремиссии/низкой активности через 6 мес вызвано обострением РА в 5 (4,5%) случаях, ситуация расценена как неэффективность ОКЗ, который был отменен. В целом это хорошо соотносится с имеющимися данными — первичная неэффективность и должна определяться в первые месяцы терапии [35].

Выявлено прогрессивное снижение острофазовых показателей на фоне применения ОКЗ — к 6-му месяцу терапии их уровень был ниже исходного на фоне использования и ИЛ6Р (медиана длительности лечения и ИЛ6Р — около 4 лет). О более интенсивном снижении концентрации СРБ на фоне прямой блокады ИЛ6 свидетельствует и то, что индекс DAS28-СОЭ статистически значимо не различался между визитами, напротив, выявлены статистически значимые различия DAS28-СРБ как в группах монотерапии и комбинированной терапии, так и в общей когорте до переключения

и во время итогового визита после 1 года терапии. Таким образом, вероятно, можно говорить о более глубоком, интенсивном и нарастающем подавлении воспаления в случае прямой блокады ИЛ6 по сравнению с блокадой растворимых и мембранных рецепторов.

Совершенно очевидно, что всплеск активности у пациентов, у которых были значительно превышены сроки переключения, рекомендуемые руководства [36], оказывал влияние на достижение целевых показателей практически в течение всего периода наблюдения по сравнению с пациентами, у которых переключение проведено вовремя. Вносит ли вклад в это обострение «эффект рикошета», остается предметом дискуссии.

Как и другие представители класса и ИЛ6, ОКЗ проявлял высокую активность в отношении повышения уровня гемоглобина [37, 38]. Примерно у 75% пациентов выявлена положительная динамика этого показателя, что также свидетельствует о стабильном подавлении синтеза ИЛ6 и индуцируемого им синтеза гепсидина [10].

Режим терапии ОКЗ не претерпел значительных изменений в течение всего наблюдения. Попытки снизить частоту введения ОКЗ не всегда позволяли сохранять стабильную активность. Несмотря на добавление в части случаев к терапии ГК (из-за повышения активности РА) в целом доля пациентов, получавших ГК, снизилась. Обращает на себя внимание недостаточное использование возможности увеличения кратности инъекций ОКЗ с 1 раза/4 нед до 1 раза/2 нед при повышении активности. Ни у одного пациента, у которого к терапии были добавлены ГК или БПВП и отмечалось обострение заболевания, схема приема ОКЗ не изменялась. Вместе с тем сокращение времени между инъекциями может быть одним из способов удержания ремиссии/низкой активности заболевания.

При ретроспективном анализе, отражающем реальную клиническую практику, выявлено частое изменение схемы лечения, включая отмену или добавление БПВП. Однако при каждом визите монотерапию ОКЗ получали около трети пациентов. У пациентов, у которых монотерапия ОКЗ оставалась без изменений с момента переключения и до конца наблюдения в течение 1 года, ремиссия/низкая активность по DAS28-СРБ достигнута в 92% случаев, а по DAS28-СОЭ — в 88,5%. Активность РА в группах монотерапии и комбинированной терапии на протяжении 1 года была сопоставима. Это согласуется с данными других исследований представителей класса и ИЛ6Р [39–41].

Отмечен хороший профиль безопасности ОКЗ на протяжении 12 мес лечения. Количество НЯ, а также вариабельность лабораторных показателей (уровень трансаминаз, билирубина, общего холестерина) согласуются с данными исследования CREDO 4 [22], в котором длительность наблюдения составляла 106 нед.

Ограничениями настоящей работы являются ее ретроспективный характер и небольшая выборка пациентов. Поскольку данное исследование было наблюдательным, статистические критерии предварительно не определялись и, следовательно, представленные данные не могут рассматриваться как окончательные и должны быть подтверждены в будущем. Очевидны диспропорции в предшествующей терапии и ИЛ6Р: подавляющее большинство пациентов получали ТЦЗ и лишь 6 — САР. Таким образом, вопросы переключения внутри группы и ИЛ6 требуют дальнейшего изучения.

Заключение. Ключевым результатом проведенного ретроспективного исследования является подтверждение сохранения эффективного контроля над симптомами РА при необходимости переключения с иИЛ6Р с продолжением блокады пути ИЛ6. Использование в такой ситуации препаратов, которые позволяют получить общий, но недостижимый

разными способами конечный результат, представляется эффективной опцией терапии РА. Данный подход позволяет достигнуть цели лечения — поддержания ремиссии/низкой активности в течение длительного времени. ОКЗ продемонстрировал широкий диапазон возможностей в реальной клинической практике, в том числе в режиме монотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <https://diseases.medelement.com/disease/ревматоидный-артрит-кп-рф-2021/17003>
2. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. doi:10.1136/ard-2022-223356
3. Jung SM, Kim WU. Targeted Immunotherapy for Autoimmune Disease. *Immune Netw.* 2022 Feb 17;22(1):e9. doi: 10.4110/in.2022.22.e9. eCollection 2022 Feb.
4. Brown P, Pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ.* 2024 Jan 17;384:e070856. doi: 10.1136/bmj-2022-070856.
5. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. Epub 2020 Jan 22.
6. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jan;49(1):15-24. doi: 10.1093/rheumatology/kep329. Epub 2009 Oct 23.
7. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989 Jul;74(1):1-10.
8. Mitrovic J, Hrkac S, Tecer J, et al. Pathogenesis of Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis-A Comprehensive Review. *Biomedicines.* 2023 Apr 24;11(5):1262. doi: 10.3390/biomedicines11051262.
9. Park E, Griffin J, Bathon JM. Myocardial Dysfunction and Heart Failure in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Feb;74(2):184-199. doi: 10.1002/art.41979. Epub 2021 Dec 27.
10. Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Apr;9(4):205-15. doi: 10.1038/nrrheum.2012.183. Epub 2012 Nov 13.
11. Гринштейн ЮИ, Шабалин ВВ, Кусачев ВВ. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подходы к диагностике и возможности терапии. *Терапевтический архив.* 2016;88(5):107-112. [Grinshtein YuI, Shabalin VV, Kusaev VV. Anemic syndrome in rheumatoid arthritis: approaches to diagnosis and therapy possibilities. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016;88(5):107-112. (In Russ.)].
12. Kareem R, Botleroo RA, Bhandari R, et al. The Impact of Rheumatoid Arthritis on Bone Loss: Links to Osteoporosis and Osteopenia. *Cureus.* 2021 Aug 28;13(8):e17519. doi: 10.7759/cureus.17519.
13. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar;8(3):304-320. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1. Epub 2020 Feb 27.
14. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Nov 1;57(11):1885-1895. doi: 10.1093/rheumatology/kex391.
15. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jun;82(6):773-787. doi: 10.1136/ard-2022-222784. Epub 2022 Aug 11.
16. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jun;16(6):335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z. Epub 2020 Apr 23.
17. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. С. 17-57. [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. P. 17-57].
18. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Faist E. Prospects for inhibition of interleukin-6 in rheumatoid arthritis: olokizumab (new monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022;60(5):505-518. (In Russ.)].
19. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* 2022 Apr;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876. Epub 2021 Aug 3.
20. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Aug 25;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302.
21. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* 2022 Dec;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630. Epub 2022 Sep 15.
22. Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, et al. Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jul 2;ard-2023-225473. doi: 10.1136/ard-2023-225473. Online ahead of print.
23. Ho Lee Y, Gyu Song G. Comparison of the efficacy and safety of tocilizumab, sarilumab, and olokizumab in patients with active rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2024 Feb;83(Suppl 1):97-106. doi: 10.1007/s00393-022-01315-0. Epub 2023 Jan 6.
24. Tony HP, Feist E, Aries PM, et al. Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. *Rheumatol Adv Pract.* 2022 Feb 1;6(1):rkac002. doi: 10.1093/rap/rkac002. eCollection 2022.
25. den Broeder N, den Broeder AA, Verhoef LM, et al. Non-Medical Switching from Tocilizumab to Sarilumab in Rheumatoid Arthritis Patients with Low Disease Activity, an Observational Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2023 Oct;114(4):810-814. doi: 10.1002/cpt.2999. Epub 2023 Jul 27.
26. Emery P, van Hoogstraten H, Thangavelu K, et al. Subcutaneous Sarilumab in Patients With Rheumatoid Arthritis who Previously Received Subcutaneous Sarilumab or Intravenous Tocilizumab: An Open-Label Extension of a Randomized Clinical Trial. *ACR Open Rheumatol.* 2020 Nov;2(11):672-680. doi: 10.1002/acr2.11188. Epub 2020 Nov 8.
27. Загребнева АИ, Симонова ЕН, Мезенова ТВ и др. Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19. *Современная ревматология.* 2022;16(6):73-79. [Zagrebneva AI, Simonova EN, Mezenova TV, et al. Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the

- COVID-19 pandemic, Moscow experience. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):73-79. (In Russ.]. doi:10.14412/1996-7012-2022-6-73-79
28. Баранов АА, Виноградова ИБ, Аношенкова ОН и др. Ведение больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: опыт переключения с терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 (олокизумаб). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):307-319. [Baranov AA, Vinogradova IB, Anoshenkova ON, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: experience of switching from therapy with an interleukin 6 receptor inhibitor to a direct interleukin 6 inhibitor (olikizumab). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(3):307-319. (In Russ.)].
29. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=89e3a9e5-6551-4698-b7e7-e16103e65a8d
30. Zhang X, Peck R. Clinical pharmacology of tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Sep;4(5):539-58. doi: 10.1586/ecp.11.33.
31. Scheller J, Garbers C, Rose-John S. Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. *Semin Immunol*. 2014 Feb;26(1):2-12. doi: 10.1016/j.smim.2013.11.002. Epub 2013 Dec 8.
32. Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*. 2008 Nov 15; 112(10):3959-64. doi: 10.1182/blood-2008-05-155846. Epub 2008 Sep 10.
33. Лапкина НА, Баранов АА, Левшин НЮ и др. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):475-484. [Lapkina NA, Baranov AA, Levshin NYu, et al. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis during olikizumab therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023; 61(4):475-484. (In Russ.)].
34. Kretsos K, Golor G, Jullion A, et al. Safety and pharmacokinetics of olikizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014 Sep;3(5):388-95. doi: 10.1002/cpdd.121. Epub 2014 May 26.
35. Kondo M, Yamada H. Drug survival rates of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase-inhibitor therapy in 801 rheumatoid arthritis patients: a 14 year-retrospective study from a rheumatology clinic in Japan. *Mod Rheumatol*. 2019 Nov;29(6): 928-935. doi: 10.1080/14397595.2018.1537556. Epub 2019 Jan 7.
36. Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL. Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.].
37. Padula AS, Pappas DA, Fiore S, et al. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapeutics on systemic inflammation and anemia: analysis of data from the CorEvitas RA registry. *Arthritis Res Ther*. 2022 Dec 21; 24(1):276. doi: 10.1186/s13075-022-02955-y.
38. Nakayama Y, Watanabe R, Yamamoto W, et al. IL-6 inhibitors and JAK inhibitors as favourable treatment options for patients with anaemia and rheumatoid arthritis: ANSWER cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Feb 1;63(2):349-357. doi: 10.1093/rheumatology/kead299.
39. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013 May 4;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0. Epub 2013 Mar 18.
40. Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310. Epub 2016 Nov 17.
41. Lauper K, Nordström DC, Pavelka K, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9): 1276-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212845. Epub 2018 May 5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.08.2024/26.09.2024/28.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «Р-Фарм».

Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by R-Pharm Group.

The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
Баранов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>
Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
Аношенкова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>
Антипова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>
Богданова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3330-2761>
Грабовецкая Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>
Иливанова Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>
Калягин А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Блинова А.А. <https://orcid.org/0009-0001-9979-6832>
Лапкина Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>
Мокроусова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8682-171X>
Несмеянова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
Никитина Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>
Юдина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-9466-7476>
Алексеев Е.Н. <https://orcid.org/0009-0003-4252-5008>
Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>