

Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике (по материалам Тюменского областного ревматологического центра)

Патрикеева И.М.¹, Лушпаева Ю.А.², Кнауб Н.В.¹, Устинова Е.А.³, Беликов О.А.¹, Долгих М.Б.¹, Малышева Т.Ю.¹

¹ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень; ³ГАУЗ Тюменской области «Городская поликлиника №17», Тюмень

¹Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55; ²Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54;

³Россия, 625046, Тюмень, ул. Широтная, 103/1

В Тюменском областном ревматологическом центре накоплен опыт применения ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба (ОКЗ) в терапии пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Цель настоящего наблюдения — оценка эффективности и безопасности терапии ОКЗ у пациентов с РА в реальной клинической практике.

Материал и методы. В анализ включено 75 пациентов с достоверным диагнозом РА, которым назначался ОКЗ в дозе 64 мг каждые 4 нед. Всем пациентам проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование, регистрировались коморбидные заболевания. Результаты оценивали через 1, 6 и 12 мес терапии. У 20 пациентов, получавших ОКЗ не менее 1 года, проводилась ретроспективная оценка рентгенологического исхода.

Результаты и обсуждение. Уже через 1 мес лечения ОКЗ доля пациентов с высокой активностью РА по DAS28-СРБ статистически значимо сократилась с 81 до 53,3%. Через 6 мес 55 (73,33%) из 75 пациентов продолжали терапию ОКЗ, и большинство из них (74,55%) достигли стадии медикаментозной ремиссии, при этом высокая активность РА не выявлялась. Через 12 мес терапию ОКЗ продолжали 43 (57,33%) из 75 пациентов, низкая активность и ремиссия наблюдались соответственно у 16,2 и 69,8% из них. На фоне терапии ОКЗ в эти сроки рентгенологическое прогрессирование РА отсутствовало.

ОКЗ был отменен из-за недостаточной эффективности у 10 (13,33%) пациентов, из-за наступившей беременности у 2 (2,67%), из-за нежелательных явлений у 14 (18,67%), в связи с другими причинами у 6 (8%).

Заключение. В реальной клинической практике у пациентов с РА ОКЗ продемонстрировал выраженный терапевтический потенциал и благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; олокизумаб; ингибитор интерлейкина 6; гуманизированное моноклональное антитело.

Контакты: Юлия Арнольдовна Лушпаева; lushpaevay@mail.ru

Для ссылки: Патрикеева ИМ, Лушпаева ЮА, Кнауб НВ, Устинова ЕА, Беликов ОА, Долгих МБ, Малышева ТЮ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике (по материалам Тюменского областного ревматологического центра). Современная ревматология. 2025;19(1):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-57-63

Experience of using the interleukin-6 inhibitor olokizumab in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice

(based on data from Tyumen Regional Rheumatology Center)

Patrikeeva I.M.¹, Lushpaeva Yu.A.², Knaub N.V.¹, Ustinova E.A.³, Belikov O.A.¹, Dolgikh M.B.¹, Malysheva T.Yu.¹

¹Regional Clinical Hospital No.1, Tyumen; ²Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen;

³City Polyclinics No.17, Tyumen

¹55, Kotovskogo Street, Tyumen 625023, Russia; ²54, Odesskaya Street, Tyumen 625023, Russia;

³103/1, Shirotnaya Streer, Tyumen 625046, Russia

The Tyumen Regional Rheumatology Center has gained experience in the use of the interleukin-6 inhibitor olokizumab (OKZ) in the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to evaluate the efficacy and safety of OKZ therapy in patients with RA in real-life clinical practice.

Material and methods. The analysis included 75 patients with a confirmed diagnosis of RA who were prescribed OKZ at a dose of 64 mg every

4 weeks. All patients underwent a standard clinical and laboratory examination and concomitant diseases were recorded. The results were evaluated after 1, 6 and 12 months of therapy. A retrospective evaluation of radiological outcomes was performed in 20 patients who had received OKZ for at least 1 year.

Results and discussion. After only one month of OKZ treatment, the proportion of patients with high RA activity according to DAS28-CRP decreased statistically significantly from 81% to 53.3%. After 6 months, 55 (73.33%) of 75 patients continued OKZ therapy, and most of them (74.55%) achieved the stage of drug remission, while high RA activity was not detected. After 12 months, 43 (57.33%) of the 75 patients continued OKZ therapy, with low activity and remission observed in 16.2 and 69.8% of them, respectively. During these periods, there was no radiological progression of RA against the background of OKZ therapy. Ten patients (13.33%) discontinued OKZ therapy due to insufficient efficacy, 2 (2.67%) due to pregnancy, 14 (18.67%) due to adverse events and 6 (8%) for other reasons.

Conclusion. In real-world clinical practice, OKZ showed significant therapeutic potential and a favorable safety profile in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; olokizumab; interleukin-6 inhibitor; humanized monoclonal antibody.

Contact: Yulia Arnoldovna Lushpaeva; lushpaevay@mail.ru

For reference: Patrikeeva IM, Lushpaeva YuA, Knaub NV, Ustinova EA, Belikov OA, Dolgikh MB, Malysheva TYu. Experience of using the interleukin-6 inhibitor olokizumab in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice (based on data from Tyumen Regional Rheumatology Center). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-57-63

Современная фармакотерапия ревматоидного артрита (РА) основывается на целенаправленном подавлении его активности, которая поддерживается за счет выработки провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 6 (ИЛ6) [1, 2]. При РА ИЛ6 играет основную роль в развитии не только синовиального паннуса, но и анемии хронического воспаления (АХВ), инсулинорезистентности, усталости, остеопороза (ОП), повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний [3–5]. Учитывая центральное место ИЛ6 в патогенезе как суставных, так и системных проявлений, блокада данного цитокина является самой перспективной стратегией лечения РА. С этой целью используются моноклональные антитела как к рецептору ИЛ6 (ИЛ6Р), так и к самому ИЛ6 [6–10].

Олокизумаб (ОКЗ) – гуманизированное моноклональное IgG4-антитело, которое взаимодействует непосредственно с ИЛ6. ОКЗ зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат у пациентов с умеренной и высокой активностью РА, рефрактерных к традиционной терапии метотрексатом (МТ) или ингибиторами фактора некроза опухоли α , в рамках большой международной программы клинических исследований Credo [11, 12]. Кроме того, получены данные о долгосрочной безопасности и эффективности ОКЗ [13].

Сегодня актуальным остается поиск решения ряда проблем, связанных с предотвращением неблагоприятных исходов РА, клинической вариабельностью и гетерогенностью ответа на терапию, своевременным выявлением и предупреждением развития нежелательных явлений (НЯ), определением наличия и выраженности коморбидного фона с соответствующей терапевтической коррекцией. Особое значение для выбора оптимальной терапии РА, имеют публикации, посвященные эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в реальной клинической практике. В Тюменском областном ревматологическом центре накоплен опыт применения ОКЗ в терапии пациентов с РА.

Цель работы – оценка эффективности и безопасности терапии ОКЗ у пациентов с РА в реальной клинической практике.

Материал и методы. В группу наблюдения включено 75 пациентов, соответствовавших критериям РА ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) [14] (табл. 1). Результаты лечения оценивали через 1, 6 и 12 мес после назначения ОКЗ по ди-

намике клинических и лабораторных маркеров, включая число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов, общую оценку состояния здоровья больным по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см), оценку боли по ВАШ (0–10 см), индекс DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 по уровню СРБ), СРБ, IgM ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Для определения эффективности терапии ОКЗ использовали критерии EULAR [15]. Безопасность терапии оценивали по количеству пациентов, которым потребовалась отмена препарата из-за развития НЯ. Всем пациентам ОКЗ был назначен по решению врачебной комиссии.

У 20 (39,2%) пациентов, получавших терапию ОКЗ не менее 1 года, проведена оценка рентгенограмм кистей и стоп в начале наблюдения (не более чем через 3 мес после начала терапии ОКЗ) и после 1 года лечения. Анализ рентгенограмм выполнялся с помощью метода Sharp/van der Heijde с оценкой динамики числа эрозий и сужения суставных щелей, а также рентгенологической стадии по Штейнбрökerу [16, 17].

Статистическая обработка данных 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 выборки) использовался критерий Т-критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), среднего значения (М) и стандартного отклонения (σ). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста пациентов составила 53,91 [20; 78] года. В этой когорте преобладали женщины (77,3%) с длительным (в среднем более 8 лет) течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ и/или АЦЦП, с умеренной и высокой активностью заболевания (см. табл. 1). До назначения ОКЗ около 79% пациентов получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП). 36% больных ранее назначали различные ГИБП и таргетные сБПВП (тсБПВП; см. табл. 1) как в виде монотерапии, так и в комбинации с сБПВП. Стоит отметить, что более 60% пациентов регулярно использовали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе 7,5 мг/сут в пересчете на

преднизолон. 48 (64%) пациентам ОКЗ был назначен в качестве первого, 24 (32%) – второго, 3 (4%) – третьего и последующего ГИБП. Все пациенты получали ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 нед.

Среди сопутствующих болезней у большинства пациентов наиболее часто встречались артериальная гипертензия (АГ), остеоартрит (ОА), ОП, АХВ, ожирение (рис. 1). Из менее распространенных коморбидных заболеваний отмечались: ишемическая болезнь сердца (n=4, 5,3%), хроническая форма фибрилляции предсердий (n=1, 1,3%), хроническая болезнь почек (n=3, 4,0%), бронхиальная астма (n=3, 4,0%), хроническая обструктивная болезнь легких (n=2, 2,7%), аутоиммунный тиреоидит (n=1, 1,3%). В анамнезе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки имела у 4 (5,3%) пациентов, герпетическая инфекция (генитальный герпес и herpes zoster) у 4 (5,3%), саркоидоз у 1 (1,3%), злокачественное новообразование у 2 (2,7%), тромбоз легочной артерии у 1 (1,3%), вторичный амилоидоз у 1 (1,3%), в 43 (57,3%) случаях выявлено ≥ 2 сопутствующие патологии.

Применяемые схемы терапии включали комбинации ОКЗ с различными сБПВП, ГК и монотерапию (рис.2).

Терапия ОКЗ по разным причинам была прекращена у 32 (42,67%) больных: у 10 (13,3%) – из-за неэффективности, у 14 (18,67%) – из-за НЯ, у 2 (2,67%) – из-за наступления беременности, у 2 (2,67%) – из-за отказа пациента, у 4 (5,33%) – из-за переезда в другой регион. 55 (73,33%) пациентов получали ОКЗ в течение 6 мес, а 43 (57,33%) – в течение 12 мес.

Через 1, 6 и 12 мес после начала наблюдения отмечалось снижение медианы ЧБС на 3,4; 8,1 и 8,1 ($p<0,05$), ЧПС – на 1,5; 2,3 и 2,7 соответственно ($p<0,05$). При анализе динамики активности РА по DAS28-СРБ уже через 1 мес лечения ОКЗ значительно сократилась доля пациентов с высокой активностью РА (рис. 3): у 15 (78,95%) пациентов с высокой активностью достигнута средняя, низкая активность или ремиссия. В 4 (21,05%) случаях сохранялась высокая активность. Через 6 и 12 мес терапии ОКЗ высокая активность не выявлялась, а у большинства пациентов зарегистрирована низкая активность РА или ремиссия (86 и 88,25% соответственно).

Медиана индекса DAS28-СРБ через 1 мес уменьшилась на 0,92 (19,86%), через 6 мес – на 2,04 (44,5%), а через 12 мес – на 2,01 (47,7%), $p<0,005$ для всех временных точек.

Уже через 1 мес терапии ОКЗ зарегистрировано уменьшение числа пациентов, имеющих повышенный уровень СРБ (>5 мг/л), с 47 (62,67%) до 11 (14,67%; рис. 4). К 6-му месяцу терапии ОКЗ повышенный уровень СРБ выявлен только у 1 пациента, а через 12 мес у всех пациентов этот показатель был в пределах нормы.

Динамика клинических и лабораторных показателей у пациентов с РА фоне лечения ОКЗ представлена в табл. 2.

Через 1 мес терапии ОКЗ 39,6% пациентов полностью отметили ГК, через 6 мес количество таких пациентов возросло до 74,5%, а через 12 мес – до 81,4%.

Особый интерес представляла оценка динамики рентгенологических изменений. Через 1 год после начала терапии ОКЗ было показано отсутствие статистически значимых различий по всем параметрам по сравнению с исходными значениями. Общий счет по Sharp/van der Heijde для кистей и стоп в среднем составлял исходно $32,0 \pm 25,1$ и $17,3 \pm 17,0$, а через 12 мес – $33,2 \pm 26,2$ и $18,8 \pm 17,9$ соответственно.

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы (n=75)
Table1. Characteristics of the study cohort, n=75

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужчины женщины	17 (22,67) 58 (77,33)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$53,91 \pm 13,4$
Длительность болезни, годы, $M \pm \sigma$	$8,34 \pm 8,30$
Активность по DAS28-СРБ, n (%): высокая (DAS28 $\geq 5,1$) средняя ($3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$) низкая (DAS28 $< 3,2$) ремиссия (DAS28 $< 2,6$)	19 (25,33) 42 (56,0) 12 (16) 2 (2,67)
Индекс CDAI, $M \pm \sigma$	$23,0 \pm 10,8$
РФ+, n (%)	59 (78,66)
АЦЦП+, n (%)	52 (69,33)
Предшествующая терапия до назначения ОКЗ, n (%)	
сБПВП, в том числе:	59 (78,67)
МТ	34 (56,66)
ЛЕФ	20 (33,33)
ССЗ	5 (8,33)
без сБПВП	16 (21,33)
ГК	46 (61,33)
ГИБП (тсБПВП), в том числе:	27 (36,0)
АБЦ	2 (7,4)
БАРИ	7 (25,93)
левилимаб	1 (3,7)
РТМ	14 (51,85)
ТЦЗ	2 (7,4)
упадациитиниб	1 (3,7)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. CDAI – Clinical Disease Activity Index; ЛЕФ – лефлуномид; ССЗ – сульфасалазин; АБЦ – абатацепт; БАРИ – барицитиниб; РТМ – ритуксимаб; ТЦЗ – тоцилизумаб.

При проведении корреляционного анализа с целью выявления взаимосвязи показателей рентгенологического прогрессирования с клинико-лабораторными данными было установлено, что рентгенологические параметры исходно и в динамике зависели от длительности течения РА (коэффициент корреляции $r>0,5$), менее выраженная корреляция выявлена с возрастом пациента ($r>0,3$). При более детальном анализе отдельных историй болезни было отмечено, что более молодые пациенты с меньшей длительностью заболевания хорошо отвечали на терапию ОКЗ, у них не увеличивались число эрозий и сужений суставной щели, а также стадия РА. Напротив, пациенты, которые к моменту назначения ОКЗ уже получали ГИБП или тсБПВП, были старше, имели большую длительность болезни, большее число эрозий и сужений суставных щелей, выраженную рентгенологическую стадию, зачастую у них отмечалось нарастание рентгенологических изменений.

НЯ, которые потребовали отмены ОКЗ, зарегистрированы в 14 (18,67%) случаях. Они были представлены аллергическими реакциями, диареей, лейкопенией, повышением уровня трансаминаз и различными инфекциями.

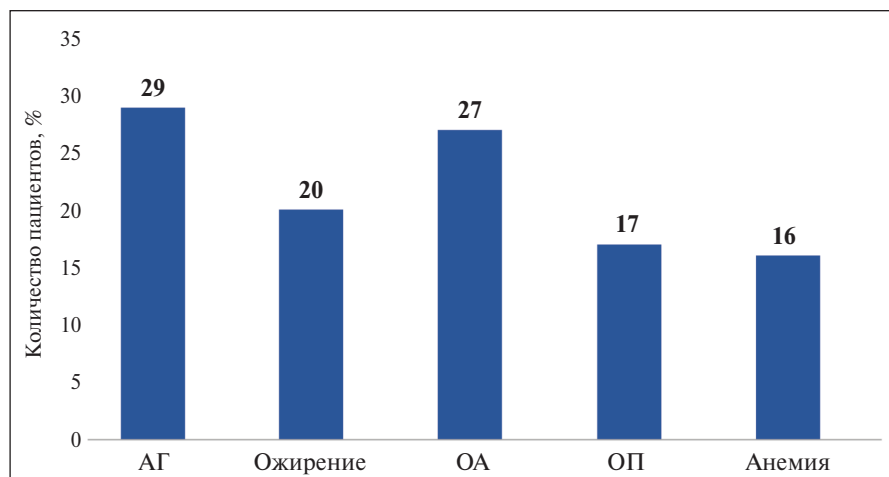


Рис. 1. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных РА
Fig. 1. Prevalence of concomitant diseases in RA patients

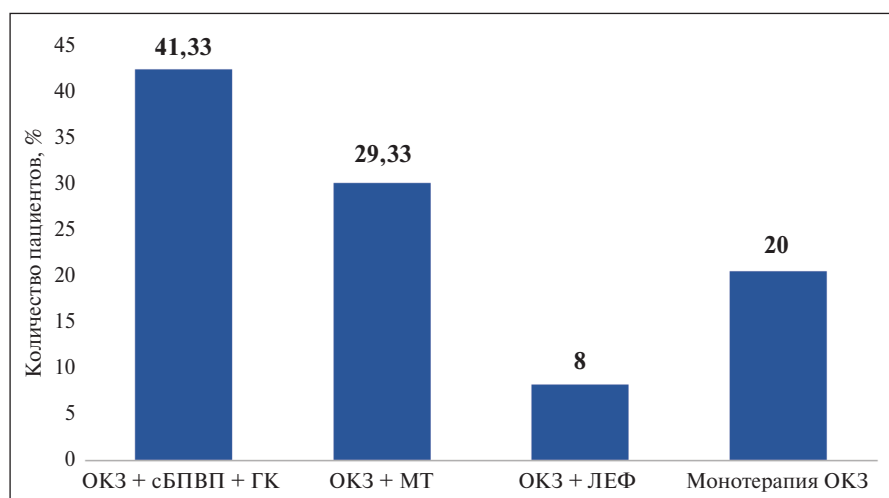


Рис. 2. Схемы терапии
Fig. 2. Treatment regimens

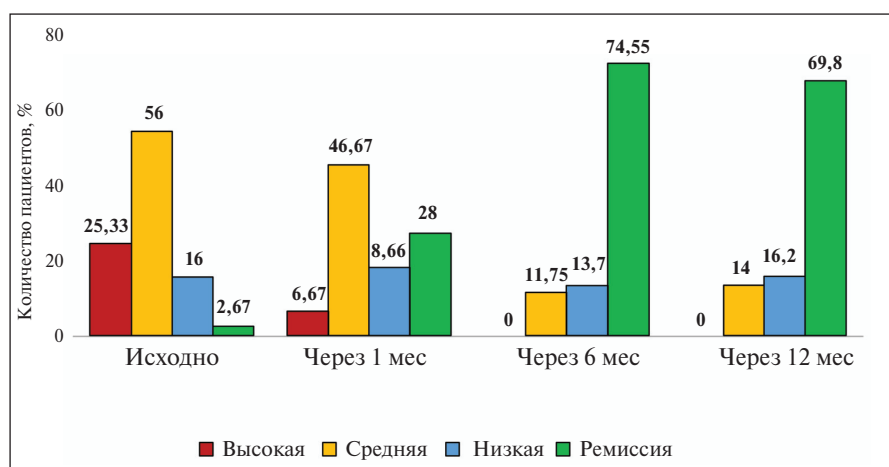


Рис. 3. Динамика активности РА на фоне лечения ОКЗ
Fig. 3. Dynamics of RA activity on the background of OKZ treatment

Обсуждение. Согласно действующим клиническим рекомендациям, терапия РА должна быть направлена на достижение ремиссии или низкой активности заболевания, и с этой целью в первую очередь используются сБПВП [18]. Однако во многих случаях они не дают желаемого эффекта или вызывают НЯ, что не позволяет контролировать прогрессирование заболевания и ведет к назначению ГИБП или тсБПВП. Таким пациентам нередко проводят терапию ингибиторами ИЛ6 (иИЛ6) или ИЛ6Р [13, 18–21].

ОКЗ ингибирует непосредственно ИЛ6, а не его рецептор, поэтому его применение не провоцирует увеличения концентрации свободного ИЛ6 в крови, и, возможно, обеспечивает лучший профиль безопасности [22]. Эффективность и безопасность ОКЗ у пациентов с РА показаны как в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, так и в реальной клинической практике [18, 23, 24]. Эффективность ОКЗ не зависит от длительности РА, серологического фенотипа, уровня РФ и АЦЦП, индекса массы тела, препарат предпочтителен при назначении пациентам с системными проявлениями и коморбидностью [25]. По данным ряда исследований, терапия ОКЗ дает хорошие результаты при недостаточной эффективности сБПВП, ГИБП и тсБПВП [26].

В Тюменском областном ревматологическом центре ОКЗ был назначен 75 пациентам с РА. При этом использовался препарат российского производства¹.

ИИЛ6 обладают выраженной противовоспалительной активностью уже на начальном этапе лечения [25], данный класс-специфический эффект ОКЗ отмечен и в настоящей работе: после 1 мес терапии выявлено значимое уменьшение клинических признаков активности РА (ЧБС, ЧПС, CDAI), а концентрация СРБ снизилась в среднем почти в 10 раз, что обусловлено прямой блокадой ИЛ6. После 6 и 12 мес терапии ОКЗ основных целей терапии РА (ремиссии и низкой активности РА) достигла большая часть пациентов – 88,25 и 86% соответственно. Не наблюдалось статистически значимых различий в подгруппах пациентов с серонегативным и серопозитивным вариантами РА, у пациентов

¹Артлегия (АО «Р-Фарм»).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне лечения ОКЗ, Ме [25-й; 75-й перцентили]
 Table 2. Dynamics of clinical and laboratory parameters on the background of OKZ treatment, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Исходно (n=75)	Через 1 мес (n=75)	Через 6 мес (n=51)	Через 12 мес (n=43)
ЧБС	10,1 [8,54; 11,67]	6,7 [5,81; 8,87]*	2,0 [1,96; 4,11]*	2,0 [1,06; 2,31]
ЧПС	2,7 [3,27; 4,57]	1,3 [0,59; 2,01]*	0,40 [0,11; 0,83]*	0*
DAS28-СРБ	4,21 [3,96; 4,46]	3,29 [3,04; 3,53]	2,3 [1,97; 2,47]*	2,1 [1,67; 2,10]*
CDAI	23,0 [20,54; 25,46]	16,99 [14,56; 19,41]*	8,11 [7,62; 11,24]*	8,0 [6,02; 10,14]*
СОЭ, мм/ч	23,21 [19,43; 26,99]	11,3 [9,34; 13,26]	6,3 [5,27; 7,51]*	6,0 [4,37; 7,01]*
СРБ, мг/л	21,75 [15,23; 28,28]	2,27 [1,28; 3,26]*	1,4 [0,61; 2,19]*	0,4 [0,11; 0,79]*

*p<0,05 по сравнению с исходным уровнем.

с ожирением и нормальным индексом массы тела.

В реальной клинической практике врачи опасаются назначать сБПВП, ГИБП и тсБПВП пожилым пациентам. Среди наших пациентов 23 (30,70%) были старше 60 лет и 7 (9,33%) – старше 70 лет. Закончили 6- и 12-месячный курс терапии соответственно 21 и 18 больных старше 60 лет и 7 и 5 пациентов старше 70 лет. Кроме того, в 15 (20%) случаях ОКЗ назначался в виде моно-терапии, все эти пациенты получали его в течение 6 и 12 мес наблюдения.

Внедрение в клиническую практику новых стратегий лечения РА с использованием ГИБП позволяет не только значительно снижать клинко-лабораторную активность, но и замедлять рентгенологическое прогрессирование заболевания. Оценка динамики рентгенологической картины показала, что ОКЗ способен тормозить прогрессирование деструкции, предотвращая функциональную недостаточность и инвалидизацию пациентов с РА.

Наше наблюдение имеет ограничения: малый объем выборки (n=20), отсутствие регулярного инструментального обследования пациентов, труднодоступность рентгенограмм для анализа, в связи с чем подтверждение полученных данных требует включения больших когорт и более длительного наблюдения.

Особенностью механизма действия иИЛ6 является купирование как местного патологического процесса, связанного с продуктивным синовитом и резорбтивными изменениями костной ткани, так и системных воспалительных реакций, приводящих к развитию внесуставных проявлений и осложнений РА [5]. В исследуемой группе на фоне терапии ОКЗ у пациентов с АХВ полностью купированы ее признаки, не зарегистрировано обострений или декомпенсации коморбидных заболеваний (кардиоваскулярных, метаболических, нефрологических).

Особого внимания заслуживает то, что до начала терапии ОКЗ 61% пациентов непрерывно на протяжении многих лет получали ГК, поэтому важное значение для оптимизации

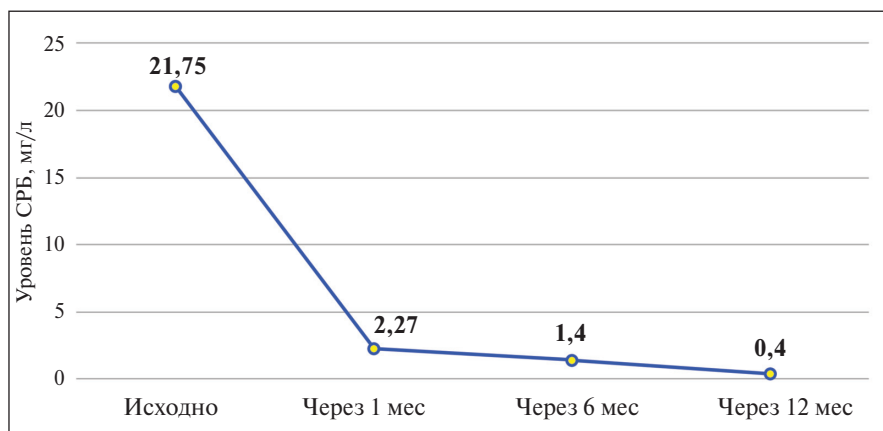


Рис. 4. Динамика уровня СРБ на фоне лечения ОКЗ
 Fig. 4. Dynamics of C-reactive protein level on the background of OKZ treatment

терапии РА приобретает снижение дозы и/или отмена ГК. В нашем исследовании уже через 1 мес терапии ОКЗ почти 40% пациентов полностью отменили ГК, через 6 мес доля таких пациентов составила 74%, а через 12 мес – 81%.

Профиль безопасности ОКЗ представляется изученным и контролируемым, новых НЯ по сравнению с теми, которые уже описаны для иИЛ6, в нашей работе не зарегистрировано. Все 10 пациентов, которые прекратили терапию ОКЗ в связи с неэффективностью, имели высокую воспалительную активность, тяжелое течение с внесуставными проявлениями и резистентностью к сБПВП, ГИБП, тсБПВП. Дальнейшие долгосрочные фундаментальные и клинические исследования смогут оказать решающее влияние на выбор определенного препарата из класса иИЛ6 в качестве первого варианта персонализированного лечения.

Заключение. Настоящее наблюдение показало, что оригинальный отечественный препарат ОКЗ (Артлегиа) обладает выраженным терапевтическим потенциалом для достижения контроля активности РА и благоприятным профилем безопасности в реальной клинической практике. Возможно назначение ОКЗ в качестве ГИБП первой линии, в том числе пациентам пожилого возраста; пациентам с высокой воспалительной активностью РА, независимо от серологического фенотипа; пациентам, переключенным с других ГИБП и тсБПВП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153.
2. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 10;22(20):10922. doi: 10.3390/ijms22010922.
3. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, et al. Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 23;21(15):5238. doi: 10.3390/ijms21155238.
4. Kishimoto T, Kang S. IL-6 Revisited: From Rheumatoid Arthritis to CAR T Cell Therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol*. 2022 Apr 26;40:323-348. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-023458. Epub 2022 Feb 3.
5. Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1;57(suppl_2):ii43-ii50. doi: 10.1093/rheumatology/kex513.
6. Taylor PC, Fautrel B, Piette Y, et al. Treat-to-target in rheumatoid arthritis: a real-world study of the application and impact of treat-to-target within the wider context of patient management, patient centricity and advanced therapy use in Europe. *RMD Open*. 2022 Dec;8(2):e002658. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002658.
7. Kim GW, Lee NR, Pi RH, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res*. 2015;38(5):575-84. doi: 10.1007/s12272-015-0569-8. Epub 2015 Feb 4.
8. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017 Nov;77(17):1865-1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
9. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol*. 2019 Mar;29(2):258-267. doi: 10.1080/14397595.2018.1546357. Epub 2019 Jan 3.
10. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? *BioDrugs*. 2024 Jan;38(1):61-71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1. Epub 2023 Nov 21.
11. 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.
12. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al; CREDO2 Group. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Aug 25;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302.
13. Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S и др. Комбинация олокизумаба с метотрексатом: безопасность и эффективность за 106 недель терапии. Современная ревматология. 2024;18(6):21-35. [Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, et al. Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):21-35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-6-21-35
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
15. Smolen, Josef S, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10.
16. Van der Heijde D. Structural damage in rheumatoid arthritis as visualized through radiographs. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 2 (Suppl 2):S29-33. doi: 10.1186/ar550. Epub 2002 Mar 27.
17. Каратеев ДЕ, Степанова ЕА, Лучихина ЕЛ. Методические рекомендации по рентгенологическим методам исследования при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(18):12-25. [Karateev DE, Stepanova EA, Luchikhina EL. Practical Guidelines for Radiological Investigation Methods in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(18):12-25. (In Russ.)].
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита. 2021. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. 2021]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_219. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al; ADACTA Study Investigators. 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 20.
20. Su QY, Luo J, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of current therapies for difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Transl Med*. 2024 Aug 28;22(1):795. doi: 10.1186/s12967-024-05569-x.
21. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol*. 2019 Mar;29(2):258-267. doi: 10.1080/14397595.2018.1546357. Epub 2019 Jan 3.
22. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153.
23. Моисеев СВ, Новиков ПИ, Чеботарева НВ и др. Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(2):67-74. [Moiseev SV, Novikov PI, Chebotareva NV, et al. Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2021;30(2):67-74. (In Russ.)].
24. Kretsos K, Golor G, Jullion A, et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, 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.
25. Yip RML, Yim CW. Role of Interleukin 6 Inhibitors in the Management of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021 Dec 1;27(8):e516-e524. doi: 10.1097/RHU.0000000000001293.
26. Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open*. 2019 Aug 1;5(2):e000887. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000887.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.11.2024/11.01.2025/16.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке группы компаний Р-Фарм. Конфликт интересов отсутствует. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании. 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.

Publication of this article has been supported by R-Pharm Group. There is no conflict of interest. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. 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.

Патрикеева И.М. <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>

Лушпаева Ю.А. <https://orcid.org/0000-0003-4616-1259>

Кнауб Н.В. <https://orcid.org/0009-0004-0957-7524>

Устинова Е.А. <https://orcid.org/0009-0005-7565-3035>

Беликов О.А. <https://orcid.org/0009-0001-0063-157X>

Долгих М.Б. <https://orcid.org/0009-0006-0103-9566>

Малышева Т.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-0947-0928>