

Оригинальные исследования

Эффективность и безопасность олокизумаба в лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике в Казахстане

Тогизбаев Г.А.¹, Парпиева Д.И.², Максот Д.А.²

¹Республиканский ревматологический центр НИИ кардиологии и внутренних болезней, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы; ²Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, Алматы

¹Республика Казахстан, Алматы, ул. Айтеке би, 120;

²Республика Казахстан, Алматы, ул. Толе би, 94

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности олокизумаба в повседневной клинической практике у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в Казахстане.

Материал и методы. В 24-недельное, одноцентровое, наблюдательное исследование включено 26 больных РА с умеренной и высокой активностью заболевания по DAS28. Все больные получали олокизумаб 64 мг подкожно каждые 4 недели в сочетании с метотрексатом. Активность заболевания по DAS28 (СРБ) оценивалась исходно, на 4-й, 12-й и 24-й неделях.

Результаты и обсуждение. 88% пациентов были женщинами, все были серопозитивны по ревматоидному фактору и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, медиана возраста составила 53 [24;73] года, среднее значение DAS28 (СРБ) - $5,5 \pm 1,3$. На неделе 24 хороший и удовлетворительный эффект согласно критериям EULAR наблюдался у 19 (73,0%) пациентов. Частота ремиссии по DAS28 (СРБ) составила 50,0%.

Олокизумаб в целом хорошо переносился, непредвиденных нежелательных явлений не было.

Заключение. Это исследование в реальных условиях подтвердило эффективность и безопасность олокизумаба в преимущественно азиатской популяции больных РА. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих РКИ, что подтверждает возможность применения препарата при РА в повседневной клинической практике в качестве эффективного варианта лечения с хорошей переносимостью.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, олокизумаб, ингибиторы ИЛ-6, эффективность, безопасность

Контакты: Галымжан Асылбекович Тогизбаев; g.togizbayev@gmail.com

Для ссылки: Тогизбаев ГА, Парпиева ДИ, Максот ДА. Эффективность и безопасность олокизумаба в лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике в Казахстане. Современная ревматология. 2025;19(3): DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-

Efficacy and safety of olokizumab in the treatment of rheumatoid arthritis in real clinical practice in Kazakhstan

G.A. Togizbayev¹, D.I.Parpiyeva², D.A. Maksot²

¹ Republic Rheumatology Center of JSC "Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (KazNMU), Almaty; ²Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (KazNMU), Almaty

¹Kazakhstan, Almaty, AYTEKE BIY Street 120; ²Kazakhstan, Almaty, TÖLE BIY Street, 94

Objective: Olokizumab (OKZ) is one of the innovative biologic treatments for rheumatoid arthritis (RA) targeting interleukin-6 (IL-6). The study purpose was to evaluate the 24-week efficacy and safety of OKZ in routine clinical practice among RA patients in Kazakhstan, filling a gap in existing research focusing on Western populations.

Materials and methods: A 24-week, single-center, observational study. A total of 26 RA patients with moderate to high disease activity (by DAS28) despite methotrexate therapy received olokizumab 64 mg subcutaneously (every 4 weeks) combined with methotrexate. Disease activity (DAS28-CRP) was evaluated at baseline, at week 4, week 12 and at week 24.

Results and discussion: 88% of patients were female, all were seropositive with median age of 53 years (range 24–73), and mean DAS28-CRP 5.5 ± 1.3 . At week 24, a EULAR good and moderate response was observed in 19 (73.0%)

patients. Significant improvements were noted from baseline DAS28-CRP by week 12 and week 24 ($p < 0.05$). Remission rate (based on DAS28-CRP) was 50.0% (figure 2). Olokizumab was generally well tolerated, with no unexpected safety findings.

Conclusion: This real-world study confirmed efficacy and safety of olokizumab in line with previous RCT results in a predominantly Asian RA population, supporting its adoption in routine clinical management of RA as an effective and well-tolerated treatment option.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением суставов, системным воспалением и инвалидизацией пациентов [1]. Хотя в целом течение, подходы к диагностике и терапии РА в различных популяциях сходны, существует ряд особенностей, характеризующих это заболевание у лиц азиатской (монголоидной) расы. Так, генетическая предрасположенность к РА у них связана прежде всего с аллелями HLA-DRB1, несущими «общий эпитоп» (shared epitope), характерными для этой популяции (например, вариант HLA-DRB1*0405 с аспарагиновой кислотой в позиции 11 цепи) [2], а также с уникальными вне-HLA генетическими факторами, такими как полиморфизмы гена PADI4, которые повышают риск РА у азиатов (но незначимы в европейских популяциях) [3]. Клиническое течение РА у азиатских пациентов в целом сходно с таковым у представителей европеоидной расы (симметричный эрозивный полиартрит с преимущественным поражением мелких суставов и высокой частотой серопозитивности по ревматоидному фактору, РФ), однако отмечаются некоторые особенности. Так, в Восточной Азии исторически зафиксирована несколько более низкая распространенность РА (около 0,3% населения при ~0,8% в странах Европы и Северной Америки) [4], а, например, у представителей некоторых азиатских групп реже наблюдаются ревматоидные узелки при сопоставимой тяжести поражения суставов [5].

Одним из ключевых цитокинов в патогенезе РА является интерлейкин (ИЛ) - 6, повышенный уровень которого ведет к активации воспалительного каскада и разрушению суставов. Блокада сигнальных путей ИЛ-6 зарекомендовала себя как эффективный подход к терапии РА. Эффективность и безопасность ингибиторов ИЛ-6 в азиатской популяции также были

подтверждены рядом исследований [6]. В частности, отмечено, что у пациентов с РА в Японии применение тоцилизумаба приводило к устойчивому клиническому улучшению; более того, в некоторых подгруппах (например, при позднем дебюте РА) блокада ИЛ-6 ассоциируется с большей длительностью эффекта терапии (меньшей частотой отмены из-за недостаточной эффективности) по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)- α [7].

Олоклизумаб (ОКЗ, Артлегиа®) представляет собой новый ингибитор ИЛ-6, разработанный для лечения пациентов с РА. Принципиальным отличием ОКЗ от других ингибиторов сигнального пути ИЛ-6 является то, что он действует непосредственно на сам цитокин, блокируя формирование финального гексамера комплекса ИЛ-6-рецептор ИЛ-6- gp-130 , в то время как ингибиторы рецептора ИЛ-6 предотвращают формирование димера [8]. В программе международных исследований CREDO было продемонстрировано, что ОКЗ в комбинации с метотрексатом по эффективности превосходит плацебо и сопоставим с адалимумабом. Настоящее исследование направлено на оценку эффективности и безопасности ОКЗ в реальной клинической практике Казахстана [9].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность ОКЗ у пациентов с РА в реальной клинической практике Республики Казахстан.

Этические аспекты

Настоящее исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, надлежащей клинической практики (GCP) и действующим законодательством Республики Казахстан. Протокол исследования был одобрен Независимым комитетом по этике РОО «Казахская коллегия ревматологии» (31.11.2023) и Локальной комиссией по биоэтике Казахского национального медицинского университета им. С.Д.

Асфендиярова (29.11.2023). Все пациенты подписали информированное согласие перед включением в исследование.

Материалы и методы. В данное проспективное одноцентровое открытое исследование продолжительностью 24 недели включались пациенты, соответствующие критериям РА ACR/EULAR, с умеренной или высокой активностью (индекс DAS28-СОЭ >3,2). Исследование носило неинтервенционный наблюдательный характер и проводилось в Медицинском центре “Open Healthcare Kazakhstan” (г. Алматы). Всего было включено 27 пациентов с РА. Больные получали ОКЗ в течение 24 недель. Основные критерии включения: возраст ≥ 18 лет, диагноз РА, соответствующий критериям ACR/EULAR 2010, наличие показаний для назначения ОКЗ. В качестве первичной конечной точки оценивалось снижение активности заболевания по DAS28 (СРБ) к 24-й неделе. Оценка проводилась в соответствии с критериями EULAR: выделяли «хороший ответ», «удовлетворительный ответ» или «отсутствие эффекта / нет данных» [10] (табл. 1).

К последней категории в нашем исследовании относились не только пациенты, не достигшие ответа, но и пациенты, не включенные в финальный анализ вследствие отсутствия необходимых данных или выхода из-под наблюдения. Вторичные конечные точки включали динамику индексов DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, CDAI и SDAI через 12 и 24 недели после назначения ОКЗ, изменение оценки состояния здоровья пациентом и оценки активности врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах и глюкокортикоидах (ГК). Для оценки безопасности определяли частоту и выраженность любых нежелательных явлений (НЯ), включая клинически значимые изменения лабораторных показателей.

Статистическая обработка включала описательные методы. Данные представлены как медиана (Me) [25;75 перцентили], доли (%). Ввиду небольшого объема выборки и отсутствия контрольной группы статистические критерии сравнения применялись ограниченно (для пары связанных выборок «исходное значение – значение через 24 недели» использован критерий Уилкоксона), различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные характеристики пациентов. Всего 27 пациентов (22 женщины и 5 мужчин) с активным РА прошли скрининг для участия в исследовании; у 1 пациента выявлено несоответствие критерию включения (наличие сопутствующей патологии), и он был исключен до начала терапии.

В анализ ИТТ-популяции было включено 26 пациентов, распределение пациентов представлено на рис. 1.

Контакт с тремя больными был утрачен вследствие переезда в другой город или перехода под наблюдение к специалисту в другом лечебном учреждении. У двух пациентов наблюдались НЯ, и было совместно с врачом принято решение о переходе на другую терапию. В одном случае пациентка в первый месяц после начала исследования отозвала информированное согласие и отказалась от участия в исследовании.

Исходная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 2. Следует отметить, что из 26 включенных в анализ пациентов 24 идентифицируют себя как казахи, 1 – как кореянка и 1 – как азербайджанец, таким образом можно считать, что подавляющее большинство включенных больных относятся к азиатской (монголоидной) расе.

Большинство пациентов имели I (33.3%), II (18.5%) или III (40.7%) рентгенологическую стадию болезни. Клинически большинство пациентов (77,8%) характеризовались наличием поздней стадии заболевания, длительность РА составила 2 года и более на момент начала терапии ОКЗ. Следует отметить исходно высокую активность РА, что соответствует зарегистрированным показаниям к применению ОКЗ. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась артериальная гипертензия (22,2%), на втором месте по частоте – сахарный диабет (14,8%).

В соответствии с критериями включения все пациенты до начала исследования получали метотрексат в средней дозе 12 мг/нед на протяжении $13,3 \pm 4,0$ мес. Кроме того, в различные периоды времени перед началом исследования пациенты получали лефлуномид (n=13, 48%), сульфасалазин (n=6, 22,2%) и гидроксихлорохин (n=2, 7%). К моменту начала исследования данные препараты были отменены по причинам недостаточной переносимости либо низкой эффективности, и на момент включения пациенты получали только метотрексат в необходимой дозировке.

Приблизительно четверть пациентов до начала терапии ОКЗ получали различные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). У всех пациентов ранее применялись ингибиторы ФНО α , переход на другую терапию (ОКЗ или предшествующее ему лечение) был связан с недостаточной эффективностью.

Все пациенты в период исследования получали ОКЗ 64 мг (в 0,4 мл) подкожно в комбинации с метотрексатом на протяжении 24 недель. Все пациенты исходно получали препарат 1 раз в 4 недели, и 3 были переведены на терапию 1 раз в 2 недели.

Динамика активности заболевания. В соответствии с критериями оценки эффективности было определено число пациентов, достигших хорошего и удовлетворительного ответа по DAS28 (СРБ) согласно критериям EULAR

(см. табл.1). Анализ проводился у пациентов, не выбывших из исследования до визита 4, у которых имелись результаты определения DAS28 (СРБ) исходно, через 12 и 24 недели. У подавляющего большинства пациентов в соответствии с критериями включения исходно отмечалась умеренная или высокая активность по DAS28 (СРБ). У одного пациента отмечалась низкая активность по DAS28 (СРБ), но умеренная активность по DAS28 (СОЭ), поэтому он был включен в исследование.

Следует отметить, что большинство пациентов с удовлетворительным эффектом (5 из 6) на 24 неделе относились к группе со снижением индекса DAS28 (СРБ) на $>1,2$ при итоговом уровне DAS28, равном 3,2-5,1. К группе «нет эффекта/нет данных» относились не только пациенты с недостаточным ответом, но и пациенты, по разным причинам выбывшие из исследования, у которых ранее отмечался ответ на терапию ОКЗ (рис. 2).

К 24-й неделе половина пациентов достигла ремиссии по DAS28 (СРБ), у 3,8% была низкая, у 23,1% – умеренная активность, и ни у одного пациента не отмечалась высокой активности заболевания.

Уже через 4 недели после начала лечения ОКЗ DAS28 существенно снизился у большинства пациентов при использовании для подсчета как СОЭ, так и СРБ. К 12-й неделе был достигнут максимальный эффект: медиана DAS28 (СОЭ) снизилась с 5,5 до 1,9, к 24-й неделе она составила 2,2. Сходные результаты получены и при оценке DAS28-СРБ (рис. 3). После 24 недель наблюдения высокий уровень активности РА ($DAS28 > 5,1$) не отмечен ни у одного из пациентов. Важно упомянуть, что для оценки данного параметра учитывались только пациенты, у которых были получены результаты анализа СРБ на даты соответствующих визитов.

Исходно и через 24 недели определялись также индексы активности CDAI и SDAI. В ИТТ популяции после 24 недель терапии ремиссия по SDAI была достигнута у 8 (30,8%), а низкая активность – у 7/26 (26,9%) из 26 пациентов.

Ремиссия по CDAI, зарегистрирована у 7 (26,9%), а низкая активность – у 8 (30,8%) из 26 пациентов. Ни у одного пациента не отмечалось высокой активности. Индекс CDAI снизился в среднем с $32,9 \pm 16,4$ до $8,1 \pm 5,2$ ($p < 0,001$), а SDAI – с $35,8 \pm 17,8$ до $9,3 \pm 6,4$ ($p < 0,001$).

В соответствии с локальной практикой и по решению врача в течение месяца после назначения ОКЗ и метотрексата ГК были отменены у всех пациентов.

Оценка безопасности. Всего в исследовании зарегистрировано 30 НЯ.

Большинство НЯ представляли собой отклонения лабораторных параметров (анемия, тромбоцитопения, лимфопения, нейтропения, повышение уровня трансаминаз), не сопровождались клинической симптоматикой и не требовали коррекции терапии согласно мнению врача. Анемия легкой степени отмечалась исходно у 6 из 7 пациентов. У одного пациента с исходным уровнем гемоглобина 120 г/л отмечено его снижение до 108 г/л на фоне терапии. Лабораторные отклонения были легкими, за исключением 1 случая нейтропении умеренной тяжести. Все отмеченные НЯ представлены в табл. 3.

У трех пациентов препарат был отменен. Причинами отмены были: отек век ($n=1$), сохранявшийся на протяжении 6 месяцев после отмены терапии, неэффективность лечения ($n=1$); головная боль, апатия, колебания настроения ($n=1$).

Два случая НЯ (острый калькулезный холецистит, осложнившийся холелитиазом и диффузным билиарным перитонитом, а также обострение РА) классифицированы как серьезные. Ни одно из них не было расценено как

связанное с ОКЗ. Оба случая потребовали госпитализации, первый потребовал оперативного вмешательства.

В целом НЯ соответствовали известному профилю безопасности ингибиторов ИЛ-6.

Обсуждение. Недавние исследования рассматривают возможное увеличение частоты аутоиммунных ревматических заболеваний в результате пандемии COVID-19. Согласно последним данным, отмечается рост заболеваемости, что может быть связано с поствирусными аутоиммунными реакциями и изменениями в иммунной системе пациентов [11].

Полученные в представленном исследовании результаты демонстрируют эффективность ОКЗ в отношении снижения воспалительной активности при РА, что подтверждает его клиническую значимость. Эффективность и безопасность ОКЗ в азиатской популяции пациентов ранее изучалась в рандомизированном клиническом исследовании II фазы с участием пациентов с недостаточным ответом на ингибиторы ФНО- α . В этом исследовании, проводившемся в Японии, Южной Корее и в Тайване больные получали плацебо или ОКЗ в дозе 60, 120 или 240 мг один раз в четыре недели, либо 60 мг или 120 мг один раз в две недели [12]. В клинической программе III фазы CREDO 25 из 1648 (1,5%) рандомизированных пациентов также относили себя к азиатской расе [9]. Вместе с тем, данные реальной практики по применению ОКЗ при РА в азиатской популяции до настоящего времени представлены не были.

Наша группа пациентов характеризовалась более короткой средней длительностью заболевания (чуть больше 2 лет), в то время как в исследовании CREDO она достигала 7,5 лет. Такое различие может быть обусловлено сложившейся в последнее время тенденцией к более раннему назначению как ГИБП в целом, так и ингибиторов ИЛ-6 в частности. Аналогичная закономерность наблюдается для длительности

предшествующей терапии метотрексатом (медиана 12 [10,0; 15,0] мес., что значительно меньше, чем в исследовании CREDO). В отношении остальных показателей, включая возраст, пол пациентов, а также исходную активность болезни, данные трех исследований сопоставимы.

Следует отметить, что в нашем исследовании, как и в работе Takeuchi T и соавт. [12] в качестве ключевого параметра активности болезни оценивается изменение DAS28 (СРБ). По данным T. Takeuchi и соавт., DAS28 (СРБ) через 12 недель снижался на 2.22 –2.67. У наших пациентов медиана DAS28 (СРБ) исходно составила 5,21 [4.76; 6.02], а на визите 3 (через 12 недель) - 1.99 [1.40; 2.83], то есть ее снижение было сопоставимым и составило 3,22. Разница может быть обусловлена тем, что в реальной практике не у всех пациентов были получены результаты анализа уровня СРБ и динамика оценивалась у части популяции.

В исследовании CREDO 2 к 24 неделе DAS28 (СРБ) ≤ 3.2 отмечался у 53,9% пациентов, получавших ОКЗ каждые 4 недели и у 52,2% при введении ОКЗ каждые 2 недели. В нашей популяции доля пациентов с ремиссией и низкой активностью через 24 недели составила 53,8%, что подтверждает применимость результатов клинических исследований в реальной практике и возможность снижения активности воспаления у пациентов с РА при назначении ОКЗ.

Динамика CDAI и SDAI также соответствует данным клинических испытаний, подтверждающих мощный противовоспалительный эффект ингибиторов ИЛ-6. Возможность отмены ГК свидетельствует о хорошей контролируемости заболевания.

Как уже упоминалось, отмеченные НЯ соответствовали известному профилю безопасности ингибиторов ИЛ-6 и были ожидаемыми. Так, в исследовании T. Takeuchi и соавт. [12] применение ОКЗ сопровождалось снижением числа

лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, начиная с 1 недели терапии, оно оставалось сниженным, но относительно стабильным на протяжении всего периода лечения. В то же время ни в этом исследовании, ни в нашей работе эти изменения не носят выраженного характера и не соответствуют степени 3 или 4 по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общим критериям терминологии по классификации НЯ).

К ограничениям данного исследования следует отнести относительно небольшой объем выборки и отсутствие контрольной группы. Результаты получены в открытом несравнительном наблюдении, что накладывает ограничения на интерпретацию эффективности (не исключен эффект плацебо, субъективность оценки и др.). Тем не менее, совпадение наших данных с результатами, полученными в рандомизированных исследованиях и в реальной клинической практике в других странах подтверждает значимость наблюдаемого эффекта.

Таким образом, терапия ОКЗ может рассматриваться как эффективный и безопасный вариант для лечения пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

Литература/ References

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038.
2. Chen, Y.-C.; Huang, C.-M.; Liu, T.-Y.; Wu, N.; Chan, C.-J.; Shih, P.-Y.; Chen, H.-H.; Chen, S.-Y.; Tsai, F.-J. Effects of Human Leukocyte Antigen DRB1 Genetic Polymorphism on Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (ANTI-CCP) and Rheumatoid Factor (RF) Expression in Rheumatoid Arthritis (RA) Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 12036.
<https://doi.org/10.3390/ijms241512036>.

3. Prasad P, Kumar A, Gupta R, Juyal RC, Thelma BK. Caucasian and Asian specific rheumatoid arthritis risk loci reveal limited replication and apparent allelic heterogeneity in north Indians. PLoS One. 2012;7(2):e31584. doi: 10.1371/journal.pone.0031584. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22355377; PMCID: PMC3280307.
4. Felson DT. Comparing the prevalence of rheumatic diseases in China with the rest of the world. Arthritis Res Ther. 2008;10(1):106. doi: 10.1186/ar2369. Epub 2008 Feb 25. PMID: 18341701; PMCID: PMC2374465.
5. Suenaga, Y., Yasuda, M., Zhao, Y. et al. Rheumatoid arthritis in the Northeastern area of the People's Republic of China and Western Japan. Clin Rheumatol 14, 76–80 (1995). <https://doi.org/10.1007/BF02208088>
6. Baek HJ, Lim MJ, Park W, Park SH, Shim SC, Yoo DH, Kim HA, Lee SK, Lee YJ, Park YE, Cha HS, Song YW. Efficacy and safety of tocilizumab in Korean patients with active rheumatoid arthritis. Korean J Intern Med. 2019 Jul;34(4):917-931. doi: 10.3904/kjim.2017.159. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29334721; PMCID: PMC6610180.
7. Jinno, S., Onishi, A., Dubreuil, M. et al. Comparison of the drug retention and reasons for discontinuation of tumor necrosis factor inhibitors and interleukin-6 inhibitors in Japanese patients with elderly-onset rheumatoid arthritis—the ANSWER cohort study. Arthritis Res Ther 23, 116 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02496-w>
8. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ингибиторы интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (8): 16–21. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-16-21. Эффективная фармакотерапия. 2022. Том 18. № 8. Ревматология, травматология и ортопедия

- [Karateyev D.E. MD, PhD, Prof., E.L. Luchikhina, PhD. Interleukin 6 Inhibitors in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Effectivnaya farmacoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2022; 18 (8): 16–21. (In Russ.)] DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-16-21.
9. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, Korneva EV, Nasonov EL, Samsonov MY, Fleischmann RM; 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. PMID: 36001712.
 10. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S93-S99.
 11. Baimukhamedov C, Togizbayev G, Mirakhmedova K, Mamasaidov A, Shukurova S. Increasing autoimmune rheumatic diseases as a consequence of the COVID-19 pandemic: A hypothesis or fact? *Int J Rheum Dis*. 2024 Jan;27(1):e15011. doi: 10.1111/1756-185X.15011. Epub 2023 Dec 22
 12. Tsutomu Takeuchi, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, Kanzo Amano, Ryuji Nagamine, Won Park, Kazuko Shiozawa, Michishi Tsukano, James Cheng-Chung Wei, Jing Shao, Osamu Togo & Hideki Mashimo (2016) Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial, *Modern Rheumatology*, 26:1, 15-23, DOI:10.3109/14397595.2015.1074648.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.03.2025/08.04.2025/13.04.2025

Поступила 15.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Данная работа выполнена при спонсорской поддержке компании 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 сборе данных, разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

This program was carried out with the sponsorship of JSC R-Pharm. 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 data collection, developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Тогизбаев Г.А. <https://orcid.org/0000-0002-7842-1871>

Парпиева Д.И. <https://orcid.org/0009-0001-7314-7658>

Максот Д.А. <https://orcid.org/0009-0006-8312-9337>

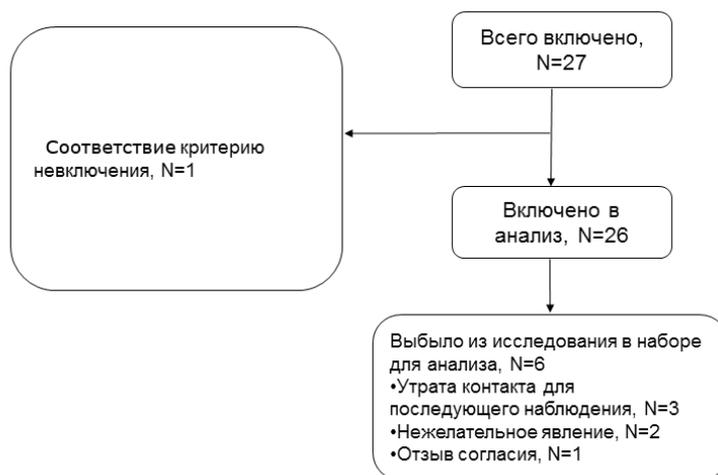


Рис.1. Распределение пациентов в исследовании

Fig. 1. Patient distribution in the study

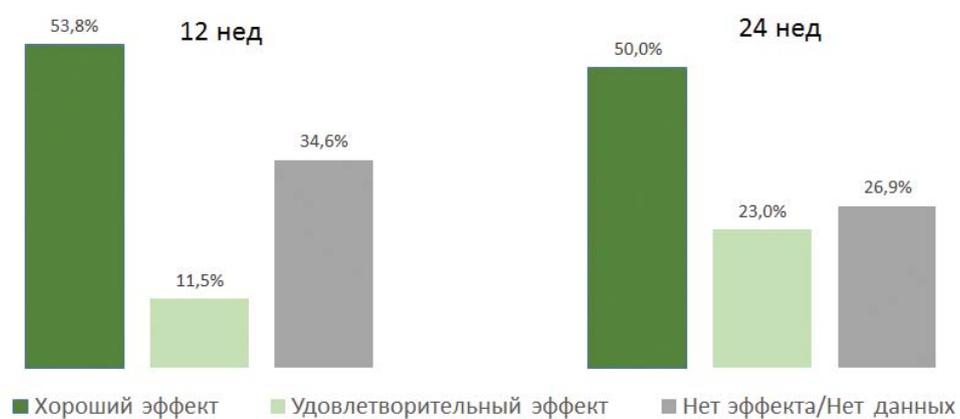


Рис. 2. Доли пациентов с хорошим и удовлетворительным ответом по DAS28-СРБ (n=26)

Figure 2. Percentages of patients with good and satisfactory response DAS28-CRP (n=26)

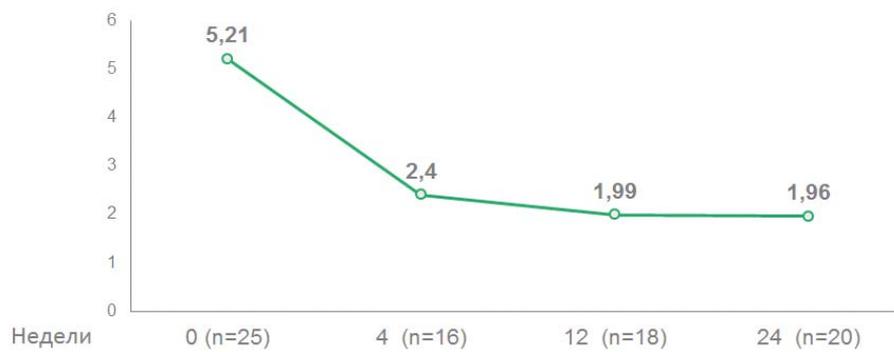


Рисунок 3. Динамика DAS28 (СРБ) за 24 недели

Figure 3. DAS28 (CRP) changes in 24 weeks

Таблица 1. Критерии ответа по DAS28 по EULAR.**Table 1. DAS28 response criteria based on EULAR**

Значение DAS28 после лечения	Изменение DAS28 относительно исходного значения		
	>1,2	0,6-1,2	<0,6
<3,2	Хороший эффект	Удовлетворительны й эффект	Нет эффекта
3,2-5,1	Удовлетворительный эффект	Удовлетворительны й эффект	Нет эффекта
>5,1	Удовлетворительный эффект	Нет эффекта	Нет эффекта

Таблица 2. Характеристика пациентов (n=26)**Table 2. Patient baseline characteristics (n=26)**

Показатель	Значение
Женский пол, %	88,9
Возраст, лет, Ме [25;75 перцентили]	53,0 [40,0; 61,5]
Длительность РА, лет, Ме [25;75 перцентили]	12,0 [8,5; 36,0]
Серопозитивность по РФ и/или АЦЦП, %	100,0
Эрозивный артрит, n (%)	14 (51,9)
DAS28–СОЭ, Ме [25;75 перцентили]	5,5 [4,7; 6,6]
Умеренная активность (DAS28 3,2–5,1), %	40,1
Высокая активность (DAS28 >5,1), %	59,9
Лечение ГК, n (%)	15 (55,5)

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ГК – глюкокортикоиды

Таблица 3. Все нежелательные явления в исследовании

Table 3. All adverse events in the study

Нежелательные явления	Популяция включенных в анализ пациентов (FAS) N=26	
	Количество пациентов (%)	Количество случаев
ВСЕГО	15 (57,7%)	30
Нарушения со стороны глаз	1 (3,8%)	1
Отек века	1 (3,8%)	1
Общие нарушения и изменения в месте введения препарата	1 (3,8%)	1
Неэффективность лекарственного препарата	1 (3,8%)	1
Нарушения со стороны печени и желчных путей	1 (3,8%)	2
Холецистит	1 (3,8%)	1
Желчнокаменная болезнь	1 (3,8%)	1
Инфекции и инвазии	1 (3,8%)	1
Перитонит	1 (3,8%)	1
Лабораторные отклонения	14 (53,8%)	19
Анемия	7 (26,9%)	7
Тромбоцитопения	2 (7,7%)	2
Лимфопения	2 (7,7%)	2
Нейтропения	5 (19,2%)	5

Нежелательные явления	Популяция включенных в анализ пациентов (FAS) N=26	
	Количество пациентов (%)	Количество случаев
Повышение уровня трансаминаз	5 (19,2%)	4
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	2 (7,7%)	2
Артралгии	1 (3,8%)	1
Обострение РА	1 (3,8%)	1
Нарушения со стороны нервной системы	1 (3,8%)	1
Головная боль	1 (3,8%)	1
Психические нарушения	1 (3,8%)	2
Апатия	1 (3,8%)	1
Перепады настроения	1 (3,8%)	1
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	1 (3,8%)	1
Аллергический дерматит	1 (3,8%)	1

