

Применение прямого ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба в терапии ревматоидного артрита: данные реальной клинической практики

Шестерня П.А.¹, Загребнева А.И.², Антипова О.В.³, Арбузова Ю.В.⁴,
Банникова И.Г.⁵, Белозерцева Л.В.⁶, Богданова Е.А.⁷, Быкова С.А.^{1,8},
Василенко Е.А.⁹, Виноградова И.Б.¹⁰, Давидьян С.Ю.¹¹, Епифанова О.Е.¹²,
Земерова Е.В.¹³, Злобин М.В.¹⁴, Иванова Л.В.¹⁵, Ильина Н.А.¹⁶, Илюшина Л.В.¹⁷,
Ключникова Е.П.^{1,8}, Макевнина А.В.¹⁸, Мясоутова Э.Р.¹⁹, Наконечная Е.Э.²⁰,
Павлова А.Б.²¹, Плаксина Т.В.¹⁴, Рыбин А.В.²², Сальникова Т.С.²³,
Солодовникова Л.В.²⁴, Федорова А.В.²⁵, Черенцова И.А.²⁶, Яковлева Е.В.²⁷,
Якупова С.П.²⁸, Алексеев Е.Н.²⁹, Лиля А.М.^{30,31}

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ГБУ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ³ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск; ⁴БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск; ⁵БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут; ⁶ГБУЗ «Забайкальская краевая клиническая больница», Чита; ⁷ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; ⁸КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск; ⁹ГБУЗ Ленинградской области «Гатчинская клиническая межрайонная больница», Гатчина; ¹⁰ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ¹¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹²ООО Медицинский центр «РевмаМед», Сыктывкар; ¹³БУ Ханты-Мансийского АО — Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск; ¹⁴ГБУЗ Новгородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко», Нижний Новгород; ¹⁵БУЗ Удмуртской Республики «Республиканский клинко-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики», Ижевск; ¹⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск; ¹⁷ГУ Республики Коми «Клинический кардиологический диспансер», Сыктывкар; ¹⁸ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ¹⁹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань; ²⁰БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск; ²¹ЧУЗ «КБ «РЖД — Медицина» г. Улан-Удэ», Улан-Удэ; ²²ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», Иваново; ²³ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», Тула; ²⁴ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», Саранск; ²⁵НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск; ²⁶КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. проф. С.И. Сергеева», Хабаровск; ²⁷ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ²⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ²⁹АО «Р-Фарм», Москва; ³⁰ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²Россия, 123182, Москва, Пехотная ул., 3; ³Россия, 664046, Иркутск, Байкальская ул., 118; ⁴Россия, 644012, Омск, Березовая ул., 3; ⁵Россия, 628408, Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 3; ⁶Россия, 672038, Чита, ул. Коханского, 7; ⁷Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁸Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; ⁹Россия, 188300, Ленинградская область, Гатчина, Рошинская ул., 15А, корп. 1; ¹⁰Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ¹¹Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

¹²Россия, 167031, Сыктывкар, ул. Клары Цеткин, 50; ¹³Россия, 628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; ¹⁴Россия, 603093, Нижний Новгород ул. Родионова, 190; ¹⁵Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 87Б; ¹⁶Россия, 630047, Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 9; ¹⁷167981, Россия, Сыктывкар, ул. Маркова, 1; ¹⁸Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ¹⁹Россия, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138; ²⁰Россия, 644044, Омск, ул. Лермонтова, 41; ²¹Россия, 670002, Улан-Удэ, Комсомольская ул., 1Б; ²²Россия, 153000, Иваново, ул. Любимова, 1; ²³Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1А; ²⁴Россия, Саранск, 430013, ул. Победы, 14/5, корп. 1; ²⁵Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; ²⁶Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9Б; ²⁷Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167; ²⁸Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²⁹Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111 корп. 2; ³⁰Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения олокизумаба (ОКЗ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в условиях реальной клинической практики

Материал и методы. Наблюдательное исследование проходило в 73 центрах Российской Федерации в период с 1.12.2022 г. по 31.01.2025 г. и основывалось на ретроспективном анализе данных реальной клинической практики. Сбор и аналитическая обработка информации о пациентах проводились исходно, после 1, 6 и 12 мес лечения.

Результаты и обсуждение. Включено 1576 пациентов (81,7% женщин) с РА, медиана возраста — 55,0 [44,0; 63,0] лет, длительности РА — 100,0 [50,0; 156,0] мес. После 6 и 12 мес терапии ОКЗ цели терапии (ремиссии/низкой активности) удалось достичь у 63,3 и 79,8% пациентов по DAS28-СРБ, у 55,4 и 75,5% пациентов по CDAI соответственно. Пол, возраст, серопозитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, а также использование базисных противовоспалительных препаратов не оказывали статистически значимого влияния на достижение цели терапии. За время наблюдения значительная часть пациентов смогла прекратить прием глюкокортикоидов: исходно их принимали 51,1% пациентов, через 6 мес — 27,6%, через 12 мес — 17,0%. В течение наблюдения лечение прервано у 148 (9,5%) пациентов: у 50 (3,2%) — в связи с недостаточной эффективностью, у 63 (4,0%) — из-за нежелательных явлений, у 35 (2,2%) — по иным причинам.

Заключение. Применение прямого ингибитора интерлейкина 6 ОКЗ у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики демонстрирует высокую эффективность и хороший профиль безопасности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; олокизумаб; ингибитор интерлейкина 6; реальная клиническая практика.

Контакты: Павел Анатольевич Шестерня; shesternya75@mail.ru

Для ссылки: Шестерня ПА, Загребнева АИ, Антипова ОВ, Арбузова ЮВ, Банникова ИГ, Белозерцева ЛВ, Богданова ЕА, Быкова СА, Василенко ЕА, Виноградова ИБ, Давидьян СЮ, Епифанова ОЕ, Земерова ЕВ, Злобин МВ, Иванова ЛВ, Ильина НА, Илюшина ЛВ, Ключникова ЕП, Макевнина АВ, Мясоутова ЭР, Наконечная ЕЭ, Павлова АВ, Плаксина ТВ, Рыбин АВ, Сальникова ТС, Солодовникова ЛВ, Федорова АВ, Черенцова ИА, Яковлева ЕВ, Якупова СП, Алексеев ЕН, Лила АМ. Применение прямого ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба в терапии ревматоидного артрита: данные реальной клинической практики. Современная ревматология. 2025;19(2):39–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-39-49

Use of olokizumab, a direct interleukin 6 inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: real-world evidence

Shesternya P.A.¹, Zagrebneva A.I.², Antipova O.V.³, Arbuzova Yu.V.⁴, Bannikova I.G.⁵, Belozertseva L.V.⁶, Bogdanova E.A.⁷, Bykova S.A.^{1,8}, Vasilenko E.A.⁹, Vinogradova I.B.¹⁰, Davidyan S.Yu.¹¹, Epifanova O.E.¹², Zemerova E.V.¹³, Zlobin M.V.¹⁴, Ivanova L.V.¹⁵, Ilyina N.A.¹⁶, Ilyushina L.V.¹⁷, Klyuchnikova E.P.^{1,8}, Makevnina A.V.¹⁸, Myasoutova E.R.¹⁹, Nakonechnaya E.E.²⁰, Pavlova A.B.²¹, Plaksina T.V.¹⁴, Rybin A.V.²², Salnikova T.S.²³, Solodovnikova L.V.²⁴, Fedorova A.V.²⁵, Cherencova I.A.²⁶, Jakovleva E.V.²⁷, Yakupova S.P.²⁸, Alekseev E.N.²⁹, Lila A.M.^{30,31}

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

²City Clinical Hospital No.52 of Healthcare Department of Moscow, Moscow; ³Irkutsk City Clinical Hospital №1,

Irkutsk; ⁴Regional Clinical Hospital, Omsk; ⁵Surgut District Clinical Hospital, Surgut; ⁶Zabaykalsky Regional

Clinical Hospital, Chita; ⁷Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; ⁸Regional Clinical Hospital,

Krasnoyarsk; ⁹Gatchina Interregional Clinical Hospital, Gatchina; ¹⁰Ulyanovsk Regional Clinical Hospital,

Ulyanovsk; ¹¹National Medical Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow;

¹²Medical Center “RevmaMed”, Syktyvkar; ¹³Budget institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug Ugra

“District Clinical Hospital”, Khanty-Mansiysk; ¹⁴N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod; ¹⁵Republican Clinical Diagnostic Center of Ministry of Health of the Republic of Udmurtia, Izhevsk; ¹⁶Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk; ¹⁷Clinical Cardiological Dispensary, Syktyvkar; ¹⁸Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow; ¹⁹Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Kazan; ²⁰Clinical Cardiological Dispensary, Omsk; ²¹“RZhD-Medicine”, Ulan-Ude; ²²Ivanovo Regional Clinical Hospital, Ivanovo; ²³Tula Regional Clinical Hospital, Tula; ²⁴Mordovian Republican Central Clinical Hospital, Saransk; ²⁵Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; ²⁶Regional Clinical Hospital named after S.I. Sergeev, Khabarovsk; ²⁷Research Institute — Regional Clinical Hospital №1 named after Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnodar; ²⁸Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²⁹R-Pharm, Moscow; ³⁰V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Partizan Zheleznyak Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; ²3, Pehotnaya Street, Moscow 123182, Russia; ³118, Baikalskaya Street, Irkutsk 664046, Russia; ⁴3, Berezhovaya Street, Omsk 644012, Russia; ⁵24, Energetikov Street, Build. 3, Surgut 628408, Russia; ⁶7, Kokhansky Street, Chita 672038, Russia; ⁷70, Vorovsky Street, Chelyabinsk 454048, Russia; ⁸3A, Partizan Zheleznyak Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; ⁹15A, Roshinskaya Street, Build. 1, Gatchina 188300, Russia; ¹⁰7, III Internatsionala Street, Ulyanovsk 432017, Russia; ¹¹70, Nizhnyaya Pervomaiskaya Street, Moscow 105203, Russia; ¹²50, Klary Zetkin Street, Syktyvkar 167031, Russia; ¹³40, Kalinin Street, Khanty-Mansiysk 628012, Russia; ¹⁴190, Rodionova Street, Nizhny Novgorod 603093, Russia; ¹⁵87Б, Lenina Street, Izhevsk 426009, Russia; ¹⁶6, Zalesskogo Street, Build. 9, Novosibirsk 630047, Russia; ¹⁷1, Markova Street, Syktyvkar 167981, Russia; ¹⁸61/2, Shepkina Street, Moscow 129110, Russia; ¹⁹138, Orenburgskiy Trakt, Kazan 420064, Russia; ²⁰41, Lermontov Street, Omsk 644044, Russia; ²¹1Б, Komsomolskaya Street, Ulan-Ude 670002, Russia; ²²1, Lyubimova Street, Ivanovo 153000, Russia; ²³1А, Yablochkova Street, Tula 300053, Russia; ²⁴14/5, Pobedy Street, Build. 1, Saransk 430013, Russia; ²⁵2, Timakov Street, Novosibirsk 630060, Russia; ²⁶9Б, Krasnodarskaya Street, Khabarovsk 680009, Russia; ²⁷167, 1st May Street, Krasnodar 350086, Russia; ²⁸49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ²⁹111, Leninsky Prospect, Build. 2, Moscow 119421, Russia; ³⁰34А, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³¹2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: To study the efficacy and safety of olokizumab (OKZ) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in real-life clinical practice.

Material and methods. The observational program was conducted in 73 centers across Russia from Dec 1, 2022 to Jan 31, 2025. It was based on a retrospective analysis of real clinical practice data. Information on patients was collected and analyzed at baseline and after 1, 6, and 12 months of treatment.

Results and discussion. A total of 1,576 patients (81.7% women) with RA, aged 55.0 [44.0; 63.0] years and with RA duration of 100.0 [50.0; 156.0] months, were included in the program. After 6 and 12 months of OKZ therapy, the treatment target (remission/low activity) was achieved in 63.3% and 79.8% of patients by DAS28-CRP, and in 55.4% and 75.5% by CDAI respectively. Gender, age, seropositivity, and use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs did not significantly affect the achievement of the treatment goal. During the observation period, a significant proportion of patients were able to discontinue glucocorticoids (GCs): 51.1% of patients received GCs initially, after 6 months, 27.6% of patients still received GCs, and after 12 months, 17.0%. During the observation, OKZ treatment was discontinued in 148 (9.5%) patients: in 50 (3.2%) patients due to insufficient efficacy, in 63 (4.0%) patients due to adverse events, and in 35 (2.2%) patients due to other reasons.

Conclusion. IL-6 inhibition with OKZ is both effective and safe for achieving RA therapy goals in real-world clinical settings.

Keywords: rheumatoid arthritis; olokizumab; IL-6 inhibitor; real world evidence.

Contact: Pavel Anatolyevich Shesternya; shesternya75@mail.ru

For reference: Shesternya PA, Zagrebneva AI, Antipova OV, Arbusova YuV, Bannikova IG, Belozertseva LV, Bogdanova EA, Bykova SA, Vasilenko EA, Vinogradova IB, Davidyan SYu, Epifanova OE, Zemerova EV, Zlobin MV, Ivanova LV, Ilyina NA, Ilyushina LV, Klyuchnikova EP, Makevnina AV, Myasoutova ER, Nakonechnaya EE, Pavlova AB, Plaksina TV, Rybin AV, Salnikova TS, Solodovnikova LV, Fedorova AV, Cherenkova IA, Jakovleva EV, Yakupova SP, Alekseev EN, Lila AM. Use of olokizumab, a direct interleukin 6 inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: real-world evidence. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):39–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-39-49

В настоящее время сформировалось понимание центральной роли интерлейкина (ИЛ) 6 как важнейшего цитокина в поддержании аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите (РА) [1, 2], поэтому ИЛ6 рассматривается как одна из основных мишеней терапии РА [3].

Подавление эффектов ИЛ6 может быть достигнуто двумя способами — за счет нейтрализации клеточных и растворимых рецепторов ИЛ6 (ИЛ6Р) и прямой блокады самого цитокина [1, 3–5]. В 2020 г. в Российской Федерации впервые в мире был зарегистрирован прямой ингибитор ИЛ6 (иИЛ6) для

лечения РА — олокизумаб (ОКЗ). Он представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое соединяется с сайтом III лиганда ИЛ6 и препятствует формированию сигнального комплекса на клеточной мембране. Это, в свою очередь, приводит к блокированию эффектов ИЛ6 при его гиперпродукции и подавлению воспаления [5, 6]. В 2021 г. ОКЗ был включен в клинические рекомендации по лечению РА [1] и перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. В период пандемии COVID-19 для ОКЗ зарегистрировано второе показание — синдром высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции среднетяжелого и тяжелого течения, и препарат вошел в клинические рекомендации по лечению COVID-19 [6]. Препарат включен в стандарт оказания медицинской помощи взрослым при РА [7].

Два механизма блокады ИЛ6 имеют ряд особенностей. Так, при использовании ингибиторов ИЛ6Р (иИЛ6Р) происходит увеличение содержания свободного активного ИЛ6 в крови. Это связано с нарушением утилизации ИЛ6, которое в нормальных условиях идет через растворимые ИЛ6Р. Клиническое значение данного эффекта еще недостаточно ясно и нуждается в дальнейшем изучении [8]. Прямая блокада приводит к снижению уровня свободного активного ИЛ6 при росте общей концентрации ИЛ6 за счет связанного с ОКЗ неактивного цитокина [9, 10]. Комплекс ОКЗ + ИЛ6 биологически неактивен и по фармакокинетике близок к ОКЗ, период его полувыведения — около 31 дня [9].

По мере накопления новых данных о блокаде ИЛ6 и появления новых продуктов в этой группе клинические рекомендации по лечению РА претерпели существенные изменения в разделах, посвященных генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП), в частности иИЛ6. В рамках клинических рекомендаций применение ОКЗ рассматривается даже несколько шире, чем в инструкции к препарату: регламентированы возможность использования монотерапии ОКЗ при непереносимости базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), внутригрупповое переключение при неэффективности ГИБП [1].

Что уже было известно об ОКЗ?

- ОКЗ зарегистрирован для терапии РА умеренной и выраженной активности в комбинации с метотрексатом (МТ) у пациентов, не получавших ранее ГИБП и переключенных с ингибиторов фактора некроза α (иФНО α).
- ОКЗ вводится подкожно каждые 4 нед, при активности DAS28 $\geq 6,9$ он может использоваться каждые 2 нед.
- При терапии ОКЗ показано сохранение его эффективности и безопасности как минимум до 2 лет.

Что добавило наше наблюдение?

- В условиях реальной клинической практики эффективность ОКЗ не зависела от возраста, пола, серопозитивности, сопутствующей базисной терапии и предшествующей терапии ГИБП.
- Применение ОКЗ позволило снизить долю пациентов, принимающих глюкокортикоиды (ГК), с 51,1 до 28% к 6-му месяцу и до 17% к 12-му месяцу терапии.
- При лечении ОКЗ 1576 пациентов на протяжении 12 мес

не зарегистрировано неизвестных ранее неблагоприятных явлений.

Опыт использования прямого иИЛ6 ОКЗ составляет 5 лет. Данные прямого ингибирования ИЛ6 в реальной клинической практике могут во многом дополнить результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) [11–13].

В ряде работ, опубликованных в последние годы, было показано, что переключение с одного иИЛ6Р на другой может быть достаточно эффективным и открывает новые терапевтические возможности [14–16]. В 2023 г. опубликованы результаты наблюдения 110 пациентов, переключенных по немедицинским причинам с иИЛ6Р на прямой иИЛ6 ОКЗ, была продемонстрирована способность ОКЗ эффективно поддерживать ремиссию/низкую активность РА, достигнутую на фоне терапии иИЛ6Р [17, 18]. С учетом относительно не продолжительного периода использования прямого иИЛ6 в лечении РА и малочисленности опубликованных данных о его применении в реальной практике такая информация представляет несомненный интерес.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения ОКЗ¹ в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Многоцентровая неинтервенционная ретроспективная наблюдательная программа, посвященная оценке результатов применения ОКЗ (Артлегия), включала данные 1576 пациентов с РА, которым в условиях реальной клинической практики 73 центров Российской Федерации этот препарат был назначен в период с 01.12.2022 г. по 30.11.2023 г.

Были включены пациенты старше 18 лет с диагнозом РА, у которых выявлена неэффективность/непереносимость предшествующей терапии БПВП, ГИБП или таргетными синтетическими БПВП (тсБПВП). Также в программу включали пациентов, переключенных на ОКЗ по немедицинским причинам (как правило, связанным с доступностью ГИБП/тсБПВП).

Все анализируемые результаты получены в условиях рутинной клинической практики, никаких дополнительных диагностических и лечебных процедур не проводилось. Данные фиксировались в момент переключения на ОКЗ (исходный визит), после 1, 6 и 12 мес лечения этим препаратом.

Регистрировались пол, возраст, анамнез основного заболевания: длительность, предшествующая терапия и причины назначения нового препарата; данные о сопутствующих заболеваниях с определением индекса коморбидности ревматических заболеваний (Rheumatic Disease Comorbidity Index, RDCI) [19]; продолжительность применения и режим дозирования ОКЗ; динамика индексов активности РА (Disease Activity Score 28 по уровню СРБ, DAS28-СРБ и Clinical Disease Activity Index, CDAI). Все нежелательные явления (НЯ) зафиксированы по стандартной процедуре, взаимосвязь НЯ с терапией ОКЗ определялась по шкале Наранжо.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом (Me

¹Артлегия («Р-Фарм»).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Показатель	Всего	Не получали ранее ГИБП/тсБПВП	Переключены с ГИБП/тсБПВП	p
Число пациентов, n	1576	1076	500	—
Женщины, n (%)	1287 (81,7)	868 (80,7)	419 (83,8)	0,135
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	55,0 [44,0; 63,0]	54,0 [44,0; 63,0]	56,0 [44,0; 64,0]	0,587
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	100,0 [50,0; 156,0]	96,0 [48,0; 144,0]	120,0 [72,0; 180,0]	<0,001
РФ+, n (%)	1351 (85,7)	928 (86,2)	423 (84,6)	0,385
АЦЦП+, n (%)	1305 (82,8)	894 (83,1)	411 (82,2)	0,665
		Активность РА по DAS28-СРБ, n (%)		
Низкая или ремиссия	52 (3,3)	11 (1,0)	41 (8,2)	<0,001
Умеренная	590 (37,4)	361 (33,6)	229 (45,8)	
Высокая	934 (59,3)	704 (65,4)	230 (46,0)	
		RDCI, n (%)		
0	685 (43,5)	484 (45,0)	201 (40,2)	<0,001
1	568 (36,0)	402 (37,4)	166 (33,2)	
≥2	323 (20,5)	190 (17,6)	133 (26,6)	
		Базисная терапия, n (%)		
МТ	959 (60,8)	682 (63,4)	277 (55,4)	<0,001
ЛЕФ	336 (21,3)	230 (21,4)	106 (21,2)	
ССЗ	90 (5,7)	67 (6,2)	23 (4,6)	
ГКХ	38 (2,4)	23 (2,1)	15 (3,0)	
АЗА	1 (0,06)	1 (0,09)	0 (0,0)	
Принимали второй БПВП	14 (0,9)	14 (1,3)	0 (0,0)	
Не принимали БПВП	152 (9,6)	73 (6,8)	79 (15,8)	
ГК, n (%)	806 (51,1)	583 (54,2)	223 (44,6)	<0,001

Примечание. ЛЕФ — луфлуномид; ССЗ — сульфасалазин; ГКХ — гидроксихлорохин; АЗА — азатиоприн.

[25-й; 75-й перцентили]), среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD), бинарные переменные — в виде абсолютной и относительной частот. Для определения статистической значимости различий переменных использовался t-критерий. Критерий χ^2 применяли для сравнения долей пациентов с разной активностью РА в разных подгруппах. Связь между переменными определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные данные. В наблюдаемой группе преобладали женщины (n=1287, 81,7%). Медиана возраста пациентов составила 55,0 [44,0; 63,0] лет, длительности заболевания — 100,0 [50,0; 156,0] мес. Подавляющее большинство пациентов были позитивны по ревматоидному фактору (РФ; n=1351, 85,7%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; n=1305, 82,8%).

У 1154 (73,2%) больных отмечались коморбидные заболевания. По меньшей мере 1 сопутствующее заболевание имели 675 (42,8%) пациентов, ≥2 — 479 (30,4%). У 593 (37,6%) больных диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, у 22 (1,4%) — цереброваскулярные заболевания, у 71 (4,5%) — патология легких, в том числе интерстициальное заболевание легких, у 105 (6,7%) — сахарный диабет (обоих типов), у 237 (15,0%) — поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

и печени, у 270 (17,1%) — остеоартрит, у 239 (15,2%) — остеопороз, у 46 (2,9%) — заболевания щитовидной железы, у 62 (4,0%) — заболевания почек, у 57 (3,6%) — анемия, у 17 (1,1%) — депрессия, у 22 (1,4%) — онкологическая патология в анамнезе, у 10 (0,6%) — другие сопутствующие аутоиммунные заболевания. RDCI=0 имелся у 685 (43,5%) пациентов, RDCI=1 — у 568 (36,0%) и RDCI ≥2 — у 323 (20,5%).

Принимали МТ 959 (60,8%) пациентов, не получали БПВП 152 (9,6%), использовали ГК 806 (51,1%). У 1076 (68,3%) пациентов не было предшествующего опыта применения ГИБП/тсБПВП и у 500 (31,7%) такой опыт имелся. Детальная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Кратность назначения подкожных инъекций раствора (160 мг/мл) ОКЗ определялась ревматологом: 1319 (83,7%) пациентов получали препарат по 64 мг каждые 4 нед, 257 (16,3%) — каждые 2 нед.

ОКЗ назначался в составе комбинированной терапии 1390 (88,92%) больным, в режиме монотерапии — 186 (11,48%). Через 6 мес режим монотерапии сохранился у 112 (59,7%) пациентов (у 11 — отмена из-за НЯ, у 8 — из-за недостаточной эффективности, у 55 был добавлен БПВП), а через 12 мес — у 97 (52,1%) пациентов (у 9 был добавлен БПВП, у 5 — отмена в связи с НЯ, с 1 больным потерян контакт). Вероятность сохранения монотерапии ОКЗ в течение первых 6 мес лечения имела статистически значимую слабую от-

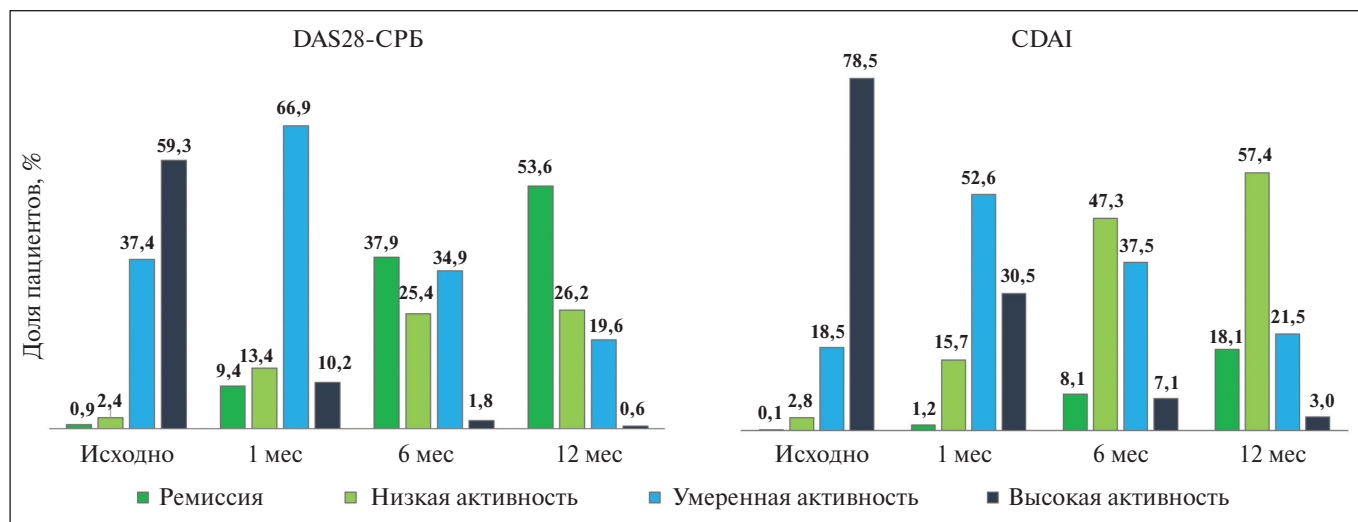


Рис. 1. Динамика активности РА на фоне лечения ОКЗ
Fig. 1. Changers of rheumatoid arthritis activity during OKZ treatment

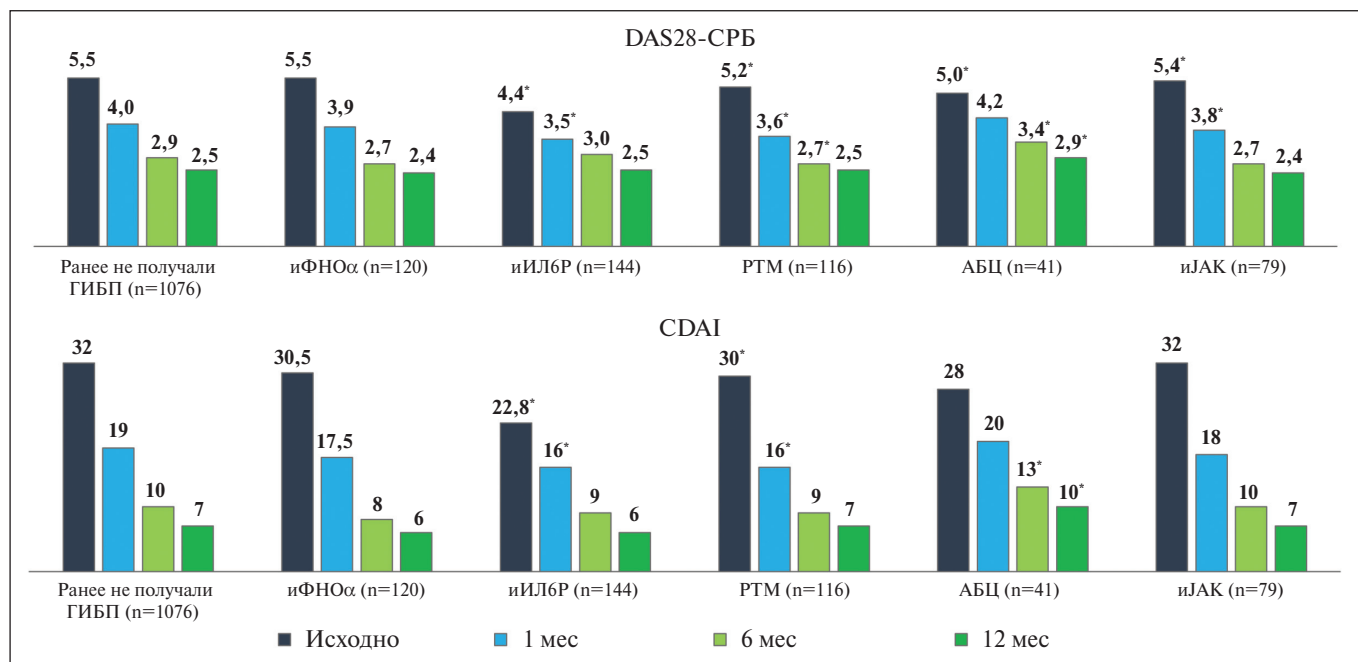


Рис. 2. Динамика активности РА на фоне лечения ОКЗ в зависимости от предшествующей терапии (медианы). РТМ – ритуксимаб; АБЦ – абатацепт; иJAK – ингибиторы Янус-киназ. * – $p < 0,05$ по сравнению с пациентами, не получавшими ранее ГИБП
Fig. 2. Changers of rheumatoid arthritis activity during OKZ treatment depending on previous therapy (median). РТМ – rituximab; АБЦ – abatacept; иJAK – Janus kinase inhibitors. * – $p < 0,05$ vs b/tsDMARDs-naïve patients

рицательную корреляцию с исходным числом болезненных суставов (ЧБС, $R = -0,13$; $p < 0,05$) и исходной кратностью введения ОКЗ – введение 1 раз в 4 нед ассоциировалось с сохранением монотерапии ($R = 0,16$; $p < 0,05$). Чрезвычайно важно, что успешная монотерапия в первые 6 мес лечения является основанием для ее дальнейшего продолжения – сохранение монотерапии через 6 мес было наиболее сильным предиктором ее продолжения через 12 мес ($R = 0,86$, $p < 0,05$).

Общая эффективность. Исходно, на момент начала терапии ОКЗ, высокую, умеренную, низкую активность/ре-

миссию по DAS28-СРБ имели 59,3; 37,4 и 3,3% пациентов, по CDAI – 78,5; 18,5 и 2,9% соответственно. После 6 и 12 мес терапии ОКЗ доля пациентов, достигших ремиссии/низкой активности по DAS28-СРБ, составила 63,3 и 79,8%, по CDAI – 55,4 и 75,5% соответственно. Умеренная и высокая активность по DAS28-СРБ через 6 и 12 мес отмечалась в 36,7 и 20,2% случаев, по CDAI – в 44,6 и 24,5% (рис. 1).

Исходно медианы DAS28-СРБ и CDAI составляли 5,4 [4,7; 6,1] и 31,0 [24,0; 39,0], после 6 и 12 мес терапии ОКЗ – 2,9 [2,3; 3,5] и 2,5 [1,9; 3,1]; 10,0 [6,0; 14,0] и 7,0 [3,3; 10,0] соответственно.

Таблица 2. Безопасность терапии ОКЗ, n (%)
Table 2. Safety of OKZ therapy, n (%)

Показатель	Месяц терапии			Итого
	0–1-й	2–6-й	7–12-й	
	НЯ			
Всего, <i>в том числе с отменой</i>	23 (1,5) 14 (0,9)	42 (2,7) 32 (2,0)	26 (1,6) 17 (1,1)	91 (5,8) 63 (4,0)
Инфекции	4 (0,3)	13 (0,8)	5 (0,3)	22 (1,4)
Изменения лабораторных показателей**	11 (0,7)	12 (0,8)	8 (0,5)	31 (2,0)
Кожные аллергические реакции	5 (0,3)	5 (0,3)	4 (0,3)	14 (0,9)
Местные реакции в области введения	—	—	2 (0,1)	2 (0,1)
Злокачественные новообразования	—	2 (0,1)	3 (0,2)	5 (0,3)
Поражение ЖКТ и печени	—	4 (0,3)	1 (0,1)	5 (0,3)
Другие	2 (0,1)	2 (0,1)	3 (0,2)	7 (0,4)
	Серьезные НЯ			
Всего	1 (0,1)	4 (0,3)	—	5 (0,3)
Смерть (инфаркт миокарда)	—	1 (0,1)	—	1 (0,1)
Смерть (ЖКТ-кровотечение)	—	1 (0,1)	—	1 (0,1)
Инфаркт миокарда	—	1 (0,1)	—	1 (0,1)
Геморрагический инсульт	1 (0,1)	—	—	1 (0,1)
Перфоративный дивертикулит	—	1 (0,1)	—	1 (0,1)

Примечание. *n — число пациентов с НЯ; % — процент пациентов с НЯ от всех, получивших хотя бы одну инъекцию препарата; ** — чаще всего повышение уровня АСТ, АЛТ (≤ 3 норм), лейкопения ($\geq 1,5 \cdot 10^9$).

Детальный анализ эффективности ОКЗ не выявил сколько-нибудь значимых различий в зависимости от пола и возраста пациентов. Для анализа влияния иммунологических изменений на эффективность лечения были выделены четыре подгруппы пациентов: РФ+/АЦЦП+ (n=1225, 77,8%), РФ+/АЦЦП- (n=126, 8,0%), РФ-/АЦЦП+ (n=80, 5,1%) и РФ-/АЦЦП- (n=145, 9,2%). После 6 и 12 мес терапии различий между подгруппами не наблюдалось. Исключение составила подгруппа РФ-/АЦЦП+ через 12 мес, в которой доля пациентов, достигших ремиссии/низкой активности, была статистически значимо выше, чем в подгруппах пациентов, позитивных по РФ.

Пациенты, не получавшие и получавшие ранее ГИБП/тсБПВП. Исходно высокая активность РА в группе больных, не получавших ранее ГИБП/тсБПВП, встречалась несколько чаще, чем после переключения с других ГИБП/тсБПВП: по DAS28-СРБ в 65,4 и 46,0%, по CDAI — в 83,4 и 68,5% случаев соответственно ($p < 0,05$). Различия сохранялись после 1 мес, а по DAS28-СРБ — и после 6 мес лечения ОКЗ. Спустя 12 мес терапии значимые различия между этими группами нивелировались. В группе пациентов, не получавших ранее ГИБП/тсБПВП, частота ремиссии/низкой активности по DAS28-СРБ через 6 и 12 мес составляла 63,3 и 80,1%, по CDAI — 55,1 и 75,9%, а в группе переключенных пациентов — 62,9 и 78,4%; 56,0 и 74,2% соответственно.

Анализ изменения активности РА у пациентов при переключении с различных классов биологических препаратов

по сравнению с показателями пациентов, не получавших ранее ГИБП, выявил схожую динамику во всех группах. Динамика активности РА в зависимости от предшествующего лечения ГИБП/тсБПВП представлена на рис. 2.

Комбинированная терапия ОКЗ и БПВП и монотерапия ОКЗ. Не наблюдалось значимых различий в динамике активности РА в группах комбинированной терапии ОКЗ и МТ, ОКЗ и ЛЕФ, ОКЗ и ССЗ, ОКЗ и ГКХ через 6 и 12 мес.

Для проведения анализа эффективности назначения ОКЗ в сочетании с БПВП и в режиме монотерапии были выделены две группы. В первой группе (n=802) проводилась комбинированная терапия ОКЗ в сочетании с одним из БПВП, во второй (n=97) — монотерапия ОКЗ в течение 12 мес. Исходно в группе монотерапии доля пациентов, имевших высокую активность РА, была ниже, чем в группе комбинированной терапии (44,0 и 60,4% по DAS28-СРБ, 62,5 и 80,4% по CDAI), а доля пациентов с умеренной активностью — выше (45,0 и 36,3%; 33,7 и 15,9% соответственно). После 6 мес терапии доля пациентов, достигших ремиссии/низкой активности, в группе комбинированной терапии составила 65,9%, в группе монотерапии — 58,7 по DAS28-СРБ, 55,8 и

47,1% по CDAI соответственно, а после 12 мес терапии — 80,8 и 79,8%; 76,1 и 74,0% соответственно.

Применение ГК. Исходно 806 (51,1%) пациентов получали ГК. После 6 мес лечения ОКЗ данные о приеме ГК были доступны у 1284 больных, после 12 мес — у 1061 (148 пациентов прервали терапию ОКЗ, у остальных данные о приеме ГК ретроспективно были недоступны). За время наблюдения значительной части пациентов удалось прекратить прием ГК. Через 6 мес гормональную терапию продолжали 27,6% больных, через 12 мес — 17,0%.

Помимо этого, уменьшение суточной дозы ГК после 6 мес лечения ОКЗ отмечено у 213 пациентов, а после 12 мес — еще у 48. Доза ГК в первые 6 мес терапии ОКЗ снизилась в среднем с $7,0 \pm 3,9$ до $4,6 \pm 2,3$ мг/сут ($p < 0,05$), а после 12 мес — до $4,3 \pm 2,5$ мг/сут ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением и данными через 6 мес).

Наиболее значимыми предикторами продолжения терапии ГК были возраст старше 60 лет (относительный риск, ОР 1,24; 95% доверительный интервал, ДИ 1,04–1,48), длительность РА более 5 лет (ОР 1,41; 95% ДИ 1,15–1,72), индекс коморбидности RDCI ≥ 2 (ОР 1,25; 95% ДИ 1,04–1,50).

Оценка безопасности. За время наблюдения лечение ОКЗ было прервано у 148 (9,5%) пациентов, в том числе у 50 (3,2%) в связи с недостаточной эффективностью, у 63 (4,0%) в связи с НЯ, у 35 (2,2%) по другим причинам, включая беременность (n=3), желание пациента (n=14), подготовку к операции (n=3), решение врача (n=15). НЯ зафиксированы у 91 (5,8%) пациента. У 28 (1,8%) больных, несмотря на раз-

витие НЯ, лечение ОКЗ было продолжено, у 63 (4,0%) – прервано (табл. 2).

Среди НЯ, не приведших к отмене ОКЗ, чаще всего встречались повышение уровня трансаминаз <3 норм (n=10, 0,63%), незначительная лейкопения (n=7, 0,44%), респираторные и кожные инфекции (n=6, 0,38%). Среди причин отмены ОКЗ наиболее частыми были инфекции (n=16, 1,0%), кожные аллергические реакции, включая сыпь и дерматит (n=12, 0,76%), клинически значимые лейкопения (n=7, 0,44%) и повышение уровня трансаминаз (n=6, 0,38%).

За время наблюдения зафиксировано 2 летальных исхода. В одном случае смерть наступила от острого инфаркта миокарда у мужчины 66 лет с предшествующим кардиологическим анамнезом, во втором – от ЖКТ-кровотечения у женщины 48 лет с предшествующей язвенной болезнью. В обоих наблюдениях не выявлено определенной связи с применением ОКЗ (оценка по шкале Нанранжо 2).

У 22 (1,4%) пациентов возникли инфекции различной локализации, среди которых было 5 (0,3%) случаев герпетической инфекции и 4 (0,25%) случая туберкулезной инфекции. Тяжелых инфекционных осложнений не зафиксировано.

Обсуждение. Представленная когорта по полу, возрасту, иммунологическому статусу, проводимой терапии и коморбидной патологии является типичной для общероссийской популяции больных РА [20]. По данным Российского регистра пациентов с РА, частота назначения ГИБП составляет 28,6%, ГК получают 49,4% пациентов [20]. В нашей работе данные показатели были сопоставимыми – 31,7 и 51,1% соответственно.

При этом наблюдаемая когорта пациентов имеет ряд отличий от пациентов, включенных в РКИ. Эффективность и безопасность ОКЗ изучались в рамках глобальной международной программы CREDO. Она продолжалась с 2016 до 2022 г. и включала в себя 3 РКИ III фазы и 1 долговременное открытое исследование. В программе CREDO участвовали 2444 пациента в 19 странах мира [21–25]. В CREDO 1–2 наблюдались пациенты, не получавшие ранее ГИБП/тсБПВП, в CREDO 3 – пациенты с неэффективностью иФНОα. Кроме того, в рамках РКИ лечение ОКЗ проводилось исключительно в комбинации с МТ [21–25]. В настоящей работе спектр препаратов, применяемых совместно с ОКЗ, был значительно шире, и врач не был ограничен в изменении их дозы. В реальной практике нередко случаи, когда в силу различных причин приходится отказываться от назначения БПВП и выбирать режим монотерапии ГИБП.

Широкая палитра коморбидной патологии в данном наблюдении была сопоставима с таковой в программе CREDO, но не имела целого ряда ограничений. В РКИ не включались пациенты с сопутствующими тяжелыми и/или неконтролируемыми состояниями, которые, по мнению исследователя, могли исказить результаты работы [21]. В условиях реальной клинической практики применение ОКЗ лимитировалось исключительно инструкцией по применению препарата и клиническими рекомендациями по лечению РА [1].

Результаты настоящего исследования сопоставимы с данными CREDO 4 [24], которое также включало пациентов, не получавших ранее ГИБП/тсБПВП и переключенных с иФНОα (табл. 3). То, что результаты, полученные в условиях реальной клинической практики, оказались несколько лучше, чем в РКИ, может быть связано с исходно более низкой активностью РА. В реальной клинической практике пере-

Таблица 3. Сопоставление основных показателей эффективности и безопасности терапии ОКЗ в реальной клинической практике с данными РКИ, %
Table 3. Comparison of main parameters of efficacy and safety of OKZ therapy in real clinical practice vs randomized clinical trials data, %

Показатель	24 нед						52 нед					
	всего			не получали ранее ГИБП			всего			не получали ранее ГИБП		
	ТН (n=1576)	РКИ (n=1527)	ТН (n=1076)	РКИ (n=1228)	ТН (n=500)	РКИ (n=299)	ТН (n=1576)	РКИ (n=1527)	ТН (n=1076)	РКИ (n=1228)	ТН (n=500)	РКИ (n=299)
DAS28-CRP <2,6	37,8	29,0	36,1	29,9	41,5	25,4	53,1	38,8	52,6	40,7	54,2	31,1
DAS28-CRP <3,2	63,3	49,1	63,5	50,4	62,9	43,8	79,5	56,1	80,0	58,0	78,4	48,8
CDAI <2,8	8,0	10,2	7,2	10,7	9,9	8,0	17,3	13,2	16,7	14,2	18,6	9,4
CDAI <10	55,3	43,0	55,1	44,4	56,0	37,5	75,2	49,8	75,2	51,2	75,3	43,8
SDAI <3,3	11,2	12,2	10,5	12,9	13,0	9,0	23,9	15,7	24,0	16,6	23,6	11,7
Прекращение лечения по причине неэффективности	1,6	0,3	1,3	0,3	2,2	0,3	3,2	1,0	3,2	1,0	4,0	1,0
Прекращение лечения по причине НЯ	2,9	4,0	2,8	3,7	3,4	5,0	4,0	5,1	3,7	5,1	5,4	5,0

Примечание. ТН – текущее наблюдение; РКИ (объединенные данные РКИ фазы III и общего открытого наблюдения CREDO 4); SDAI (Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности заболевания.

ключение на ОКЗ происходило не только в связи с неэффективностью предшествующей терапии, но и по другим причинам, в том числе немедицинским (около 14% случаев). В настоящей работе проводилось переключение со всех групп ГИБП/тсБПВП. Помимо более низкой исходной активности, на эффективность терапии в повседневной практике, вероятно, влияла возможность врача модифицировать терапию – заменять БПВП, добавлять ГК, в некоторых случаях увеличивать число введений ОКЗ.

В нашем наблюдении не выявлено значимого влияния на эффективность ОКЗ пола, возраста, длительности болезни и применяемого БПВП. В ранее опубликованном анализе данных CREDO было показано отсутствие влияния на эффективность ОКЗ только индекса коморбидности [26]. Несмотря на известную положительную корреляцию уровней ИЛ6 и РФ [27, 28], в нашей работе позитивность или негативность по РФ и АЦЦП не оказывала значимого воздействия на эффективность ОКЗ.

Помимо применения всех имеющихся БПВП, а не только МТ, как в программе CREDO, значительная часть наших пациентов получала ОКЗ в режиме монотерапии. При этом статистически значимых различий в эффективности ОКЗ, назначавшегося в комбинации с БПВП и в виде монотерапии, не обнаружено. Аналогичные данные были получены в 12-месячном наблюдении 110 пациентов с РА, переключенных с иИЛ6Р на ОКЗ по немедицинским причинам [17, 18]. При необходимости перевода на монотерапию важно учитывать исходную клиническую и лабораторную активность РА, прежде всего интенсивность боли. Как показало наше исследование, более высокое ЧБС исходно определяло необходимость добавления БПВП.

В программе CREDO 3 изучалось использование ОКЗ при предшествующей неэффективности иФНОα [24]. В настоящей работе перевод на ОКЗ осуществлялся после терапии любыми ГИБП/тсБПВП, применяемыми при РА. Получавшие и не получавшие ранее ГИБП/тсБПВП пациенты исходно существенно различались по уровню активности заболевания, базисной терапии и индексу коморбидности (см. табл. 1). Однако по эффективности ОКЗ спустя 6 и 12 мес лечения значимые различия отсутствовали.

Обращает на себя внимание эффективность ОКЗ в группе больных, ранее получавших иИЛ6Р. Большинство из них переключали на ОКЗ по немедицинским причинам (как правило, связанным с доступностью применявшегося ранее препарата). Возможность и эффективность такого перевода были показаны ранее в работах А.А. Баранова и соавт. [17] и П.А. Шестерни и соавт. [18]. У пациентов, переведенных на ОКЗ по причине неэффективности других иИЛ6Р (n=40), к 6-му месяцу терапии ОКЗ ремиссия/низкая активность по DAS28-СРБ и CDAI достигнута в 56,7 и 47,1%, а к 12-му месяцу терапии – в 64,0 и 60,0% случаев соответственно. Таким образом, переключение внутри класса иИЛ6 с иИЛ6Р на прямой иИЛ6 представляет собой удобную и эффективную терапевтическую опцию.

Данные литературы о стероидсберегающем эффекте ГИБП достаточно противоречивы. В одних работах удавалось снизить частоту использования ГК на 30% и более [29–32], в других – нет [33]. Современные рекомендации указывают на необходимость сокращения длительности применения и дозы ГК [1, 34]. В нашем наблюдении отмечено снижение суточных доз и числа пациентов, принимавших ГК. Неблагоприятными факторами, определявшими необходимость продолжения терапии ГК, были возраст старше 60 лет, длительность заболевания более 5 лет, высокий индекс коморбидности.

Частота отмены ОКЗ из-за недостаточной эффективности в настоящем исследовании составила 3,2%. Этот показатель был несколько выше, чем в программе CREDO, в которой частота прерывания лечения по этой причине не превышала 1% [21–24]. Анализ безопасности не выявил дополнительных данных, касающихся структуры и выраженности НЯ, хотя в реальной практике НЯ встречались несколько реже. Вероятно, это объясняется большей частотой визитов в рамках РКИ (каждые 2 нед) и неоднородностью нашей когорты пациентов.

Заключение. Полученные в условиях реальной клинической практики результаты применения ОКЗ в целом сопоставимы с данными РКИ и подтверждают целесообразность использования ОКЗ как универсального препарата для эффективного и безопасного контроля активности РА. Для определения долговременной выживаемости терапии ОКЗ в условиях реальной ревматологической практики необходимы дополнительные пролонгированные наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации "Ревматоидный артрит". [Clinical guidelines for Rheumatoid Arthritis]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_495885/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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, Feist E. Prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: olokizumab (new monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022;60(5):505–518. (In Russ.).]
6. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f2bc77b4-6298-4b2e-8f37-18e1baa0b63c
7. <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202309010013>
8. 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.
9. 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.
10. 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 on the background of olokizumab therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(4):475-484. (In Russ.)].
11. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*. 2007 Sep-Oct;10(5):326-35. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x.
12. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, issued 31 August 2017. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices>
13. Гольдина ТА, Суворов НИ. Исследования рутинной клинической практики: от получения данных к оценке медицинских технологий и принятию решений в здравоохранении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018;(1):21-29.
- [Gol'dina TA, Suvorov NI. Routine clinical practice research: from data acquisition to evaluation of medical technologies and decision-making in healthcare. *Meditinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2018;(1):21-29. (In Russ.)].
14. 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.
15. 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.
16. 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
17. 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 (olokizumab). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(3):307-319. (In Russ.)].
18. Шестерня ПА, Баранов АА, Виноградова ИБ и др. 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.
- [Shesternya PA, Baranov AA, Vinogradova IB, et al. 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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-5-54-64
19. England BR, Sayles H, Mikuls TR, et al. Validation of the rheumatic disease comorbidity index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(6):865-72. doi: 10.1002/acr.22456.
20. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2016;54:50-62.
- [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to the Russian Register of Patients with Arthritis (Message I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54:50-62. (In Russ.)].
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, et al. Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2024 Oct 21;83(11):1454-1464. doi: 10.1136/ard-2023-225473.
25. 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.
26. <https://acrabstracts.org/abstract/the-impact-of-comorbidities-on-the-efficacy-of-il-6-inhibitor-olokizumab-compared-to-adalimumab/>
27. Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):473-516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2. Epub 2020 Jul 30.
28. Zeb S, Khan Z, Ashraf, et al. Relationship Between Serum Interleukin-6 Levels, Systemic Immune-Inflammation Index, and Other Biomarkers Across Different Rheumatoid Arthritis Severity Levels. *Cureus*. 2024 Oct 24;16(10):e72334. doi: 10.7759/cureus.72334. eCollection 2024 Oct.
29. Berardicurti O, Ruscitti P, Pavlych V, et al. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: the silent companion in the therapeutic strategy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Jun;13(6):593-604. doi: 10.1080/17512433.2020.1772055. Epub 2020 Jun 8.
30. Lauper K, Mongin D, Bergstra SA, et al. Oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis initiating TNF-inhibitors, tocilizumab or abatacept: Results from the international TOCERRA and PANABA observational collaborative studies. *Joint Bone Spine*. 2024 Mar;91(2):105671. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105671. Epub 2023 Nov 30.
31. Wallace BI, England BR, Baker JF, et al. Lowering Expectations: Glucocorticoid Tapering Among Veterans With Rheumatoid Arthritis Achieving Low Disease Activity on Stable Biologic Therapy. *ACR Open Rheumatol*. 2023 Sep;5(9):437-442. doi: 10.1002/acr2.11584. Epub 2023 Jul 25.
32. Karateev AE, Polishchuk EY, Filatova ES, et al. Olokizumab effect on chronic pain in rheumatoid arthritis: Results of the PROLOGUE observational study. *Int J Rheum Dis*. 2024 Oct;27(10):e15320. doi: 10.1111/1756-185X.15320.
33. Потапова АС, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ и др. Снижение потребности в глюкокортикоидах на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами и ингибиторами янус-киназы при

ревматоидном артрите: данные реальной клинической практики. Терапевтический архив. 2024;96(5):465-470.

[Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, et al. Reduction of the need for glucocorticoids against the background of therapy with

genetically engineered biological drugs and janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: evidence from real clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(5):465-470. (In Russ.)].

34. Beuschlein F, Else T, Bancos I, et al. European Society of Endocrinology and

Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jun 17;109(7):1657-1683. doi: 10.1210/clinem/dgae250.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.02.2025/23.03.2025/27.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Сбор данных и статистическая обработка осуществлены при спонсорской поддержке 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 сборе данных, разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

Data collection and statistical processing were carried out with the sponsorship of R-Pharm, JSC. 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.

Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
 Загребнева А.И. <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>
 Антипова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>
 Арбузова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-6952-9100>
 Баникова И.Г. <https://orcid.org/0009-0002-3753-3460>
 Белозерцева Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-0932-0284>
 Богданова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3330-2761>
 Быкова С.А. <https://orcid.org/0009-0008-8338-8202>
 Василенко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>
 Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
 Давидьян С.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-3403-8731>
 Епифанова О.Е. <https://orcid.org/0009-0009-3659-2646>
 Земерова Е.В. <https://orcid.org/0009-0000-5076-8120>
 Злобин М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8200-3293>
 Иванова Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>
 Ильина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8633-0662>
 Илюшина Л.В. <https://orcid.org/0009-0000-4380-1834>
 Ключникова Е.П. <https://orcid.org/0009-0009-0843-5520>
 Макевнина А.В. <https://orcid.org/0009-0008-5383-2536>
 Мясоутова Э.Р. <https://orcid.org/0000-0003-4654-4153>
 Наконечная Е.Э. <https://orcid.org/0009-0002-7822-1009>
 Павлова А.Б. <https://orcid.org/0009-0009-7158-3796>
 Плаксина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>
 Рыбин А.В. <https://orcid.org/0009-0001-0968-2269>
 Сальникова Т.С. <https://orcid.org/0000-0001-5206-5357>
 Солодовникова Л.В. <https://orcid.org/0009-0008-6808-9079>
 Федорова А.В. <https://orcid.org/0009-0004-3285-0568>
 Черенцова И.А. <https://orcid.org/0007-0009-8936-6111>
 Яковлева Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-3428-6425>
 Якупова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>
 Алексеев Е.Н. <https://orcid.org/0009-0003-4252-5008>
 Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>