

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОЛОКИЗУМАБ (АРТЛЕГИА) — НОВОГО ИНГИБИТОРА ИЛ-6 У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ СРЕДНЕЙ И ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТИ

Давидьян С.Ю.*, Кирюхина Н.А., Рыбакова Д.В.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

DOI: 10.25881/20728255_2023_19_1_71

Резюме. Обоснование: Ревматоидный артрит (РА) является распространенным тяжелым иммуновоспалительным заболеванием человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. В 2020 г. МЗ РФ для лечения РА был одобрен биологический препарат отечественной разработки и производства — олокизумаб — гуманизированное моноклональное антитело (мАТ) (типа IgG4-каппа), специфически ингибирующее интерлейкин (ИЛ)-6. Эффективность и безопасность препарата были подтверждены в недавних международных РКИ III фазы с участием в общей сложности 2 444 пациентов старше 18 лет с РА средней или высокой степени активности (CREDO 1, CREDO2, CREDO3). На настоящий момент в литературе представлены ограниченные данные по применению олокизумаба при ревматоидном артрите в РФ в реальной практике.

Цель: Сообщить о первом опыте применения олокизумаба в ревматологическом отделении Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы: Представлен клинический опыт применения олокизумаба у 17 пациентов с РА — 14 женщин и 3 мужчин в возрасте от 20 до 75 лет с характерной клинической картиной: полиартрит с утренней скованностью, болезненность и припухлость суставов при физикальном осмотре, повышение СОЭ и С-реактивного белка (СРБ) при лабораторном исследовании. У подавляющего большинства пациентов отмечалась умеренная и высокая активность ревматоидного артрита, имелись функциональные нарушения, у 7 из 17 отмечались внесуставные проявления. Срок наблюдения составил 12 недель. Ответ на терапию препаратом определялся на основании оценки пациентом интенсивности боли по 100 мм ВАШ, числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС) по оценке 28 суставов, общей оценки пациентом состояния здоровья (ООСЗ) по 100 мм ВАШ, показателей СРБ, СОЭ, а также индексу DAS28-СРБ.

Результаты: Применение олокизумаба привело к снижению интенсивности боли по оценке у 88% пациентов. Отмечена тенденция к снижению и нормализации СРБ, в особенности у пациентов с исходно высокой активностью РА. Спустя 12 недель терапии отмечено снижение DAS-СРБ и уменьшение доли пациентов с высокой и умеренной активностью болезни. По истечении 12 недель доля пациентов с низкой активностью составила 58,8%, а доля пациентов с умеренной активностью — 41,2%.

Заключение: Терапия олокизумабом приводила к положительной динамике основных лабораторных маркеров и клинических признаков активности заболевания как у ранее получавших биологическую терапию, так и у наивных по этой группе препаратов пациентов. Наряду с быстрым снижением острофазовых показателей наблюдалась положительная динамика суставного синдрома. Для описания полной картины эффективности и безопасности применения олокизумаба требуется более длительное наблюдение пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, олокизумаб, интерлейкин 6, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), моноклональные антитела (мАТ).

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и

NEW IL-6 INHIBITOR OLOKIZUMAB (ARTLEGIA) IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE IN PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE RHEUMATOID ARTHRITIS

Davidyan S.Y.*, Kiryukhina N.A., Rybakova D.V.

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Rationale: Rheumatoid arthritis is a prevalent severe immunoinflammatory disease which defines its medical and socioeconomic significance. In 2020 olokizumab — biological product developed and produced in Russia — was registered by Ministry of Health of the Russian Federation for treatment of rheumatoid arthritis. Olokizumab is a humanized monoclonal antibody (IgG4-cappa type) specifically inhibiting interleukin-6 (IL-6). Product efficacy and safety were confirmed in recent international phase 3 clinical trials which included 2444 patients over 18 years old with moderate and severe rheumatoid arthritis (CREDO 1, CREDO 2, CREDO 3). There is limited data on use of olokizumab in rheumatoid arthritis in Russian Federation in routine practice.

Objective: To describe the first experience with olokizumab use in the Department of rheumatology of Pirogov National Medical and Surgical center in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods: The product was given to 17 patients with RA — 14 women and 3 men aged 20 to 75 years old, with typical clinical features they had polyarthritis with morning stiffness, joint tenderness and swelling on examination, increased ESR and CRP according to test results. Most patients had severe or moderate rheumatoid arthritis and functional disorders, 7 out of 17 patients had extraarticular manifestations. The patients were followed-up for 12 weeks. The response evaluation was based on pain assessment by the patient, tender joint count, swollen joint count (based on evaluation of 28 joints), patient global assessment of disease activity, CRP, ESR and DAS28-CRP index.

Results: Olokizumab use resulted in reduction of pain intensity in 88% of patients. There was a trend to reduction and normalization of CRP, especially in patients with initially high RA activity. After 12 weeks the DAS-CRP and the percentage of patients with severe and moderate disease activity reduced. After 12 weeks the percentage of patients with low activity was 58.8%, and with moderate activity was 41.2%.

Conclusion: The olokizumab therapy led to positive results both in naïve patients and in those previously treated with biologics. The rapid reduction of acute-phase reactants was accompanied by positive changes in articular syndrome. Longer observation is required for more detailed description of olokizumab efficacy and safety.

Keywords: rheumatoid arthritis, olokizumab, interleukin 6, biological disease-modifying antirheumatic products (BMAP), monoclonal antibodies (mAb).

генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1; 2].

Распространённость РА среди взрослого населения составляет от 0,5 до 2% в зависимости от географической зоны [3]. В России РА страдает около 0,6% населения (на

* e-mail: Saten1k@yandex.ru

2017 г. зарегистрировано более 300 тыс. пациентов) [4; 5]. Соотношение мужчин и женщин — 1:(2,5–3). Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст — 40–55 лет.

При отсутствии адекватной терапии РА прогрессирует, развиваются внесуставные проявления заболевания, связанные с иммуновоспалительным процессом, такие как васкулит, амилоидоз и пр., а также повышается высокий риск развития ассоциированных коморбидных патологий — кардиоваскулярных, остеопороза, тяжелых инфекций, интерстициального заболевания легких и онкологических заболеваний [1; 2; 6]. Все это способствует ранней инвалидизации пациентов — стойкая потеря нетрудоспособности отмечается у половины пациентов в течение первых 3–5 лет от дебюта болезни [7], а также сокращению продолжительности жизни (в среднем на 3 года у женщин, на 7 лет — у мужчин) [8]. Таким образом, РА является распространенным тяжелым иммуновоспалительным заболеванием человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии.

Несмотря на то, что этиологическая первопричина развития РА все еще неизвестна, факторы риска заболевания (как внешние окружающей среды, так и генетически предрасполагающие), а также ведущие механизмы его патогенеза глубоко изучены и их понимание продолжает совершенствоваться. Суть патологического процесса при РА составляет нарушения системы врожденного и приобретенного иммунитета, формирующие состояние хронического аутоиммунного воспаления в первую очередь синовиальной оболочки суставов, но приобретающего также системный характер, затрагивая множество органов [6; 9]. В становлении синовиального воспаления, пролиферации синовиальной ткани и деструкции суставов при РА, принимают участие все элементы иммунной системы. В-, Т-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки и пр. иммунные клетки инфильтрируют синовиальную ткань и продуцируют множество тесно взаимосвязанных между собой провоспалительных медиаторов — фактор некроза опухоли альфа (ФНОα), интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-17 и др., а также факторов передачи клеточного сигнала, в том числе Янус-киназы (JAK), передатчик сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT3) и лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа-В (RANKL), обуславливающий дифференцировку и активность остеокластов [2; 9–11]. Доказанная роль каждой из этих молекул в патогенезе РА делает их потенциальными мишенями в терапии заболевания.

В течение последнего десятилетия имеющийся арсенал хорошо изученных и зарекомендовавших себя базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) — метотрексата (MT), лефлуномида, сульфасалазина и гидроксихлорохина, расширился (и продолжает пополняться) широким спектром инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая

моноклональные антитела (МАТ) и рекомбинантные белки, блокирующие активность провоспалительных цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, а также разработанными малыми таргетными молекулами, которые вмешиваются в передачу сигналов внутри клетки (синтетические таргетные БПВП, стБПВП) [9; 12; 13].

В настоящее время клиницистами во всем мире общепринята стратегия фармакотерапии РА «Treat to Target» (T2T) — т.е. лечение до достижения цели, включающей не только симптоматическое улучшение состояния пациента, но и стойкую клиническую ремиссию заболевания, обеспечивающую снижение риска потери трудоспособности, инвалидизации и увеличение продолжительности жизни пациентов. Стратегия T2T подразумевает раннюю диагностику РА и активную тщательно контролируемую (tight control) противовоспалительную терапию с самого дебюта болезни («окно возможности»), начиная с БПВП (в первую очередь MT), с подключением ГИБП при необходимости [7; 14–18]. Крупные наблюдательные исследования РАДИКАЛ [19] и РЕМАРКА [20] подтверждают возможность достижения низкой активности и ремиссии заболевания в отечественной клинической практике с помощью стратегии T2T. При этом, в 30–50% случаев отмечается недостаточная эффективность первой линии терапии либо плохая переносимость терапевтических доз БПВП, развитие нежелательных реакций, требующих отмены терапии; кроме того, у некоторых пациентов имеются противопоказания к проведению стартовой терапии БПВП [21]. Таким образом, около половины пациентов с РА нуждается в переводе с базисной терапии на ГИБП, и частота применения последних неуклонно возрастает.

Широкий спектр ГИБП, зарегистрированных в России для лечения пациентов с РА обеспечивает возможность выбора оптимальной схемы и для каждого конкретного пациента, т.е. подбора персонализированной терапии. В арсенале практикующего ревматолога в настоящее время доступны ингибиторы ФНОα (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб), рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) и МАТ к В-лимфоцитам (ритуксимаб), а также стБПВП (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб). При этом, в соответствии с последними рекомендациями Европейской Лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR), в качестве первой биологической терапии при неэффективности стандартных БПВП может быть назначен любой ГИБП по выбору врача в соответствии с оценкой конкретного случая. Однако, некоторым пациентам все еще не удается достичь низкой активности и ремиссии заболевания даже при использовании нескольких последовательных линий ГИБП. Кроме того, высокая стоимость данных препаратов и ограничения их физической доступности создают сложности для их более широкого применения. Решающее значение принимает введение в рутинную практику отечественных оригинальных ГИБП и биоаналогов [22].

В 2020 г. МЗ РФ для лечения РА был одобрен биологический препарат отечественной разработки и производства — олокизумаб — гуманизированное мАТ (типа IgG4-каппа), специфически ингибирующее ИЛ-6. Механизм действия олокизумаба заключается в блокировании оси 3 ИЛ-6, и таким образом, нейтрализации непосредственно самого цитокина, в отличие от тоцилизумаба и сарилумаба, являющихся по сути антагонистами рецептора [23; 24]. Фармакокинетические характеристики олокизумаба и его безопасность были изучены в исследовании I фазы у здоровых добровольцев [25]. В 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) II фазы сравнивали эффективность олокизумаба, вводимого подкожно (п/к) в дозах 60, 120 и 240 мг каждые 2 (к2н) или 4 недели (к4н), тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг внутривенно (в/в) к4н и плацебо у 221 пациента со среднетяжелым или тяжелым РА, у которых предыдущая терапия иФНО оказалась неэффективной (более трети участников имели опыт применения двух и более препаратов этой группы) [26]. Олокизумаб во всех дозах достоверно превосходил плацебо по снижению индекса активности РА, включающего 28 суставов, с учетом СРБ (DAS28-СРБ) через 12 недель и не отличался от тоцилизумаба. Частота ответа по критериям 20% и 50% ответа Американской Коллегии Ревматологов (ACR20 и ACR50) при применении олокизумаба была выше, чем в группах плацебо (без статистической значимости, вероятно ввиду малого размера групп). Сходные данные были получены в другом исследовании II фазы у 119 больных РА, не ответивших на иФНО, в азиатской популяции [27].

Эффективность и безопасность препарата были впоследствии подтверждены в недавних международных РКИ III фазы при участии в общей сложности 2 444 пациентов старше 18 лет с РА средней или высокой степени активности (CREDO 1, CREDO2, CREDO3).

В исследовании CREDO 1 (NCT02760368) 428 пациентов со среднетяжелым и тяжелым РА, недостаточно контролируемым терапией МТ, получали олокизумаб 64 мг к2н или к4н либо плацебо в течение 24 недель в сочетании с МТ в прежней дозе [28]. Исследуемый препарат хорошо переносился пациентами в обоих режимах дозирования. Показанный в исследовании профиль безопасности препарата соответствовал таковому для данного класса препаратов (ингибиторов ИЛ-6 и ИЛ-6Р). Нежелательные реакции (наиболее частые — инфекции, снижение количества лейкоцитов/нейтрофилов, повышение печеночных трансаминаз), в целом обусловлены непосредственным влиянием на цитокин и подавлением его плейотропного действия. Эффективность обоих режимов дозирования олокизумаба достоверно превосходила плацебо по частоте ответа по критериям ACR20 через 12 недель терапии. Доля пациентов, достигших низкой активности РА (DAS28-СРБ<3,2) через 12 недель составила 33,6–38,7%, при лечении олокизумабом по сравнению с 3,5% в группе плацебо. Частота ремиссии (по клиническому индексу активности заболевания,

СДАИ<2,8) через 24 недели при применении олокизумаба составляла до 8,4% (что соответствует частоте ремиссии при лечении другими ГИБП). Терапия олокизумабом по сравнению с плацебо через 12 и 24 недели терапии также приводила к значительному улучшению всех исходов, сообщаемых пациентами (PROs), включая физическое функционирование и индекс инвалидности по опроснику HAQ-DI, общую оценку активности заболевания пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценку боли по ВАШ, усталость по шкале FACIT-F, качество жизни по опроснику EQ-5D, физический и психический компоненты шкалы SF-36 [29].

Эффективность и безопасность олокизумаба в аналогичных режимах дозирования на фоне метотрексата в течение 24 недель изучали также в исследовании CREDO 2 (NCT02760407) у 1648 пациентов с РА из 18 стран мира по сравнению с плацебо, а также адалимумабом (40 мг к2н) [30]. После 12 недель терапии, 70,3% и 71,4% пациентов достигли ответа ACR20 в группе к2н и к4н соответственно, что было сопоставимо с 66,9% в группе адалимумаба, и значительно превышало 44,4% в группе плацебо. Олокизумаб также не уступал адалимумабу и превосходил плацебо по доле пациентов, достигших низкой активности заболевания (DAS28-СРБ<3,2) через 12 недель терапии (45,3% и 45,7% пациентов для групп олокизумаба к2н и к4н соответственно, 38,3% в группе адалимумаба и 12,8% в группе плацебо). Зарегистрированные побочные реакции были типичными для ингибиторов ИЛ-6, новых сигналов безопасности выявлено не было.

Целью исследования CREDO 3 (NCT02760433) было подтверждение эффективности олокизумаба 64 мг к2н или к4н у 299 пациентов с активным РА, не ответивших на лечение иФНО [31]. Частота достижения ответа ACR20 на неделе 12 была значительно выше в группах олокизумаба по сравнению с плацебо. Аналогичный тренд наблюдался для доли пациентов, достигших DAS28-СРБ<3,2 (28–40% против 12%) и всех прочих конечных точек исследования. Как и в CREDO1 и 2, был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата.

Из всех пациентов, участвовавших программе CREDO, 96% приняли решение продолжить терапию олокизумабом в общем открытом долгосрочном исследовании CREDO4 (NCT03120949).

Таким образом, представляется потенциально эффективным назначение олокизумаба пациентам с РА, недостаточно контролируемым МТ или иФНО. Олокизумаб может быть назначен пациентам, не достигшим целей T2T терапии при помощи предшествующих линий ГИБП, так и в качестве первого биологического препарата при неэффективности базисной терапии.

Представлен первый опыт применения олокизумаба в ревматологическом отделении Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.

С сентября 2021 г. в отделении препарат был назначен 17 пациентам с РА (Табл. 1) — 14 женщинам и 3 мужчинам, возрастом от 20 до 75 лет. Заболевание длилось от

1 года до 30 лет и сопровождалось характерной клинической картиной: полиартрит с утренней скованностью, болезненность и припухлость суставов при физикальном осмотре, повышение СОЭ и СРБ при лабораторном исследовании. Одиннадцать пациентов были серопозитивны по АЦЦП и РФ. У большинства пациентов (12 из 17) рентгенологически отмечались сужения суставных щелей, эрозивные повреждения суставов, костные деформации (III–IV рентгенологическая стадия). Случаев таких осложнений РА как остеоартроз, остеопороз или остеонекроз, а также амилоидоз, отмечено не было. У 58,8% наблюдаемых пациентов (10 из 17) исходно до терапии олокизумабом сохранялась умеренная, у 29,4% — высокая активность РА по DAS28-СРБ (3,1–5,1 либо >5,1, соответственно) несмотря на предшествующую терапию традиционными БПВП и проведение нескольких линий терапии ГИБП (у 2 из 17 пациентов отмечалась низкая активность, DAS28-СРБ составил 2,6–3,1, однако ремиссия заболевания достигнута не была). У 7 пациентов отмечались системные (внесуставные) проявления заболевания в виде ревматоидных узелков. Других внесуставных проявлений выявлено не было. В 100% случаев заболевание негативно влияло на повседневную активность пациентов (функциональная недостаточность 2–3).

До наблюдения в нашем отделении 15 пациентов получили от 2 до 5 линий предшествующей терапии. В качестве первой линии у всех пациентов традиционно использовались БПВП: МТХ (в средней дозировке 15–20 мг/нед), лефлуноמיד, сульфасалазин, гидроксихлорохин, а также глюкокортикостероиды (ГКС) (в средней дозировке 4–8 мг/нед). Ввиду недостаточной эффективности применяемой терапии, все пациенты были переведены на ГИБП. Пять пациентов сменили несколько последовательных линий терапии различными ГИБП, включая ингибиторы Янус-киназ, иФНО, ингибиторы интерлейкинов и анти В-клеточную терапию. Несмотря на попытки подбора подходящей терапии, большинство пациентов сохраняли умеренную либо высокую активность заболевания, никому не удалось достичь ремиссии. В связи с этим, а также ввиду технических проблем с предоставлением назначенных препаратов было принято решение перевести их на терапию олокизумабом. Большинство (13 из 17) пациентов в качестве последней предшествующей олокизумабу линии терапии получали тоцилизумаб, 1 пациентка была переведена с ритуксимаба, еще одна — с цертолизумаба пэгола. Следует отметить, что в РКИ II фазы была показана сопоставимая эффективность олокизумаба и тоцилизумаба у пациентов с РА [26]; перевод на олокизумаб пациентов, при включении в исследование CREDO4, позволял сохранить достигнутый ответ при терапии адалимумабом в CREDO3 (данные clinicaltrials.gov). Двум пациентам олокизумаб был назначен в качестве первого ГИБП (вторая линия терапии) ввиду неэффективности базисной терапии.

В связи с высокими показателями серологических маркеров заболевания 5 пациентов исходно получали

Табл. 1. Исходные характеристики пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы, М (интервал)	54,7 (от 20 до 75)
Пол, п (%), М/Ж	3 (17,6%) / 14 (82,4%)
Длительность РА, годы, Ме (интервал)	8 (5–13) (от 1 до 30)
Рентгенологическая стадия РА, п (%)	
II	5 (29,4%)
III	8 (47,1%)
IV	4 (23,5%)
АЦЦП+ (>17 ЕД/мл), п (%)	11 (64,7%)
РФ+ (>15 МЕ/мл), п (%)	11 (64,7%)
СОЭ, мм/ч, М (Мин-Макс)	19 (2–52)
СРБ, мг/л, М (Мин-Макс)	14,5 (0,3–81,2)
ЧБС (28), Ме [Q1-Q3], (Мин-Макс)	11 [4–12] (2–16)
ЧПС (28), Ме [Q1-Q3], (Мин-Макс)	4 [2–10] (0–16)
Боль (ВАШ), мм, М (±SD)	58 (±27)
Активность по DAS28-СРБ, п (%)	
Низкая (2,6–3,2)	2 (11,8%)
Умеренная (3,2–5,1)	10 (58,8%)
Высокая (>5,1)	5 (29,4%)
Функциональная недостаточность, п (%)	
II	13 (76,5%)
III	4 (23,5%)
Системные проявления РА*, п (%)	7 (41%)
Предшествующая терапия, п (%)	
БПВП	17 (100%)
ГИБП**	
Инициальная терапия ОЛО	2 (11,8%)
Перевод на ОЛО***	15 (89,2%)

Примечание: * — ревматоидные узелки; ** — включая: этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, ритуксимаб, тофацитиниб, секукинумаб, тоцилизумаб; *** — 2–5 линий предшествующей терапии; ОЛО = олокизумаб; М = среднее; Ме = медиана.

олокизумаб в дозе 64 мг п/к к2н и в среднем через 6 недель были переведены на режим дозирования к4н ввиду улучшения общей симптоматики и положительной динамики лабораторных показателей. Остальным пациентам (12 из 17, включая тех, кому препарат был назначен в качестве второй линии терапии) терапия была начата в дозе 64 мг к4н при поступлении. В соответствии с инструкцией по применению олокизумаба препарат применялся в комбинации с метотрексатом.

Оценки эффективности и безопасности применения олокизумаба проводились через 12 недель (3 месяца). Ответ на терапию препаратом оценивался на основании динамики клинической симптоматики — оценки пациентом интенсивности боли по 100 мм ВАШ, числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС) по оценке 28 суставов, общей оценки пациентом состояния здоровья (ООСЗ) по 100 мм ВАШ, и лабораторных параметров — СРБ, СОЭ (по Вестергрёну), а также индекса DAS28-СРБ. Мониторинг безопасности назначения олокизумаба в качестве второй и последующих линий терапии РА, осуществлялся путем регулярного

Табл. 2. Динамика основных клинических и лабораторных параметров на фоне терапии олокизумабом

Параметр	До терапии ОЛО	12 недель терапии ОЛО	Изменение от исходного
Боль (ВАШ), мм, М (\pm SD)	58 (\pm 2,7)	35 (\pm 2,0)	-23 (\pm 1,6)
ЧБС (28), Ме [Q1-Q3], (Мин-Макс)	11 [4–12] (2–16)	6 [3–7] (1–11)	-2 [-7; 0]
ЧПС (28), Ме [Q1-Q3], (Мин-Макс)	4 [2–10] (0–16)	2 [1–4] (0–14)	-2 [-7; 0]
СОЭ, мм/ч, М (Мин-Макс)	19 (2–52)	7 (2–19)	-11,75 [-45; +5]
СРБ, мг/л, М (Мин-Макс)	14,5 (0,3–81,2)	1,1 (0,3 – 3,4)	-13,4 [-78,8; +0,03]

клинического (беседа с пациентом, физикальный осмотр) и лабораторного обследования пациентов (клинический, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), а также сбора и регистрации информации о нежелательных реакциях при применении препарата.

В ходе применения олокизумаба не было выявлено нежелательных реакций, характерных для препарата и ожидаемых на основании данных клинических исследований и утвержденной инструкции по применению: инфекций, значимых гематологических нарушений, повышения трансаминаз. Никакие из зарегистрированных в ходе нашего наблюдения нежелательных реакций не послужили причиной приостановки или отмены применения олокизумаба.

Терапия препаратом приводила к положительной динамике основных лабораторных маркеров и клинических признаков активности заболевания (Табл. 2).

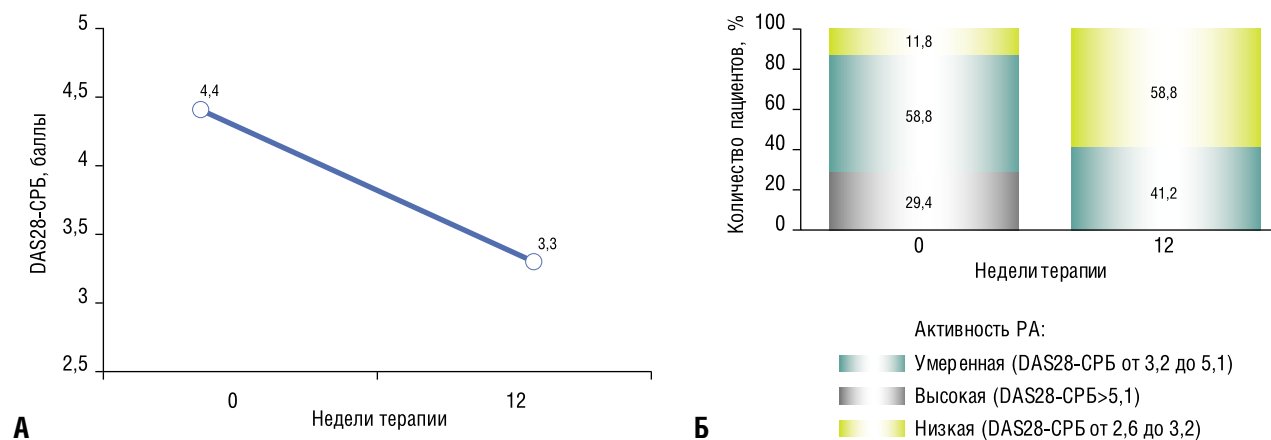
Применение олокизумаба привело к снижению интенсивности боли по оценке у 88% (15 из 17) пациентов (снижение в среднем на 23 мм по ВАШ). Более, чем у половины пациентов снизились ЧБС (11 из 17) и ЧПС (10 из 17). Отмечалась общая тенденция к снижению и нормализации СРБ (как у пациентов с исходно повышенным показателем — 8 из 17, так и среди паци-

ентов с исходно нормальными значениями). Более существенно снижение СРБ выявлено у тех, кто имел более высокие значения до терапии (максимальное снижение на 78,83 мг/л от исходного). Аналогичная динамика отмечалась для снижения уровней СОЭ (максимальное снижение на 45 мм/ч от исходного).

Через 12 недель применения олокизумаба отмечено снижение DAS28-СРБ (Рис. 1 А), и как следствие уменьшение доли пациентов с высокой и умеренной активностью и увеличение доли пациентов с низкой активностью заболевания (Рис. 1 Б).

При оценке по критериям EULAR эффект олокизумаба был удовлетворительным [32] у 4 из 5 пациентов с исходно высокой активностью РА — через 12 недель терапии пациенты достигли умеренной активности при снижении DAS28-СРБ от исходного на 1,2 и более баллов. У 1 пациента, которому олокизумаб был назначен в качестве первого ГИБП, отмечалось снижение DAS28-СРБ с 5,43 до 2,66, что считается хорошим эффектом терапии и приближается к значениям ремиссии РА. При этом наблюдалось сохранение эффекта предшествующей терапии при переводе на олокизумаб пациентов с исходно низкой активностью заболевания. Остальные 10 пациентов с исходно умеренным РА также продемонстрировали тенденцию к снижению активности заболевания при применении олокизумаба до низкой и умеренной (с более низкими значениями DAS28-СРБ) — удовлетворительный эффект препарата показан для 6 пациентов. У одной пациентки сохранилась исходно умеренная активность РА.

Таким образом, нами были получены первые в нашем отделении положительные результаты применения олокизумаба как у пациентов, получавших ранее ГИБП одной или нескольких линий терапии без достижения желаемого эффекта, так и у наивных по этой группе препаратов пациентов. Наряду с быстрым снижением острофазовых показателей наблюдалась положительная динамика общей симптоматики (суставного и болевого синдромов). Эффективное снижение СРБ имеет важное клиническое значение, поскольку не только указывает

**Рис. 1.** Динамика а) индекса DAS28-СРБ и б) активности заболевания на фоне терапии олокизумабом.

на снижение активности заболевания, но и напрямую влияет на образование RANKL, тем самым предотвращая разрушение костной ткани и прогрессирование рентгенологической симптоматики [33]. Ранее было показано, что ИЛ-6 является одним из основных медиаторов боли в суставах при артрите [34], в связи с чем наиболее оправдано применение в терапии заболевания препарата из группы блокаторов данного цитокина. У пациентов с РА часто наблюдается снижение качества жизни из-за наличия боли и скованности в суставах, ограничения подвижности, усталости, инвалидизации и депрессии [35]. В нашем наблюдении был продемонстрирован хороший эффект препарата в отношении снижения боли по ВАШ, согласующийся с результатами исследования CREDO1 (уменьшение среднем на 32 мм от исходного 67,4 в группе дозирования к4н) [29]. В соответствии с современными рекомендациями [7; 18], учитывая высокий риск развития нежелательных эффектов ГКС, они могут использоваться в качестве инициальной поддерживающей терапии для БПВП (bridge therapy) или для купирования обострений РА, с последующим постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены. Стоит отметить, что в течение 12 недель применения олокизумаба никому из пациентов не потребовалось дополнительного назначения ГКС ввиду стойкой положительной динамики на фоне препарата.

Достижение низкой активности заболевания является приемлемым результатом Т2Т терапии у пациентов с длительным анамнезом РА [14]. Полученные нами общие результаты по достижению низкой активности РА (DAS28-СРБ < 3,2) через 12 недель терапии у 58,8% пациентов сопоставимы с кумулятивными данными по популяции участников РКИ III фазы, где доля таких пациентов составила 54,5%. Несмотря на малый размер выборки в нашем наблюдении, в целом ее характеристики (соотношение мужчин и женщин примерно 20/80%, средний возраст около 54 лет) совпадают с таковыми в РКИ 3 фаз (CREDO1, 2, 3 и 4). Интересно, что мы наблюдаем пациентов в условиях реальной клинической практики с разнообразными особенностями заболевания — недостаточным ответом на МТ или ИФНО, применением олокизумаба в качестве первой линии, либо переводом с иного ГИБП (подобно общей популяции исследования CREDO4). Индивидуальные результаты двух пациенток, которым олокизумаб был назначен в качестве первого биологического препарата (снижение активности по DAS28-СРБ с высокой до умеренной: 6,2 до 3,9 и 5,4 до 2,7) согласуются с клиническим случаем, представленным ранее при аналогичной схеме терапии [22]: примечательно, что у описываемой пациентки активность заболевания снизилась с DAS28-СРБ 5,7 до 4,0 через 12 недель применения олокизумаба, а через 24 недели удалось достичь ремиссии). Во всех исследованиях III фазы олокизумаба было показано сохранение и улучшение эффекта терапии к неделе 24 [28; 30; 31]. Кроме того, снижение активности РА на фоне лечения в течение первых 12 недель, ассоциируется с развитием ремиссии, через 12–24 месяца. [36;

37]. Таким образом, публикуемые нами данные являются промежуточными. Для описания полной картины эффективности и безопасности применения олокизумаба требуется более длительное наблюдение пациентов. Планируется предоставить данные на рубеже 6 и 12 месяцев терапии олокизумабом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С.290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Rheumatology. National guidance. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P.290-331. (In Russ.)]
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388(10055): 2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
3. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32(2): 174-187. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.005.
4. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Гу Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США // Научно-практическая ревматология. — 2008. — №4. [Folomeyeva OM, Galushko EA, Erdes GSh. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya reumatologia*. 2008; 4. (In Russ.)]
5. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Статистические материалы, часть IV, Москва. 2018. Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>. [Overall disease incidence of adult population of Russia in 2017. Statistical materials, part IV, Moscow. 2018. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>. (In Russ.)]
6. Cutolo M, Kitas GD, van Riel PL. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 43(4): 479-88. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.004.
7. Ассоциация Ревматологов России. Клинические рекомендации по ревматоидному артриту 2021. [The Association of Rheumatologists of Russia. Rheumatoid arthritis. Clinical guidelines, 2021. (In Russ.)]
8. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis in Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2016, 1115-66.
9. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017; 389(10086): 2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
10. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, et al. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2017; 13(2): 79-86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200.
11. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни // Научно-практическая ревматология. — 2017. — №55(3). — С.277-94. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017; 55(3): 277-94 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294 6.
12. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМАПРЕСС, 2013. [Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita Nasonov EL, editor. M.: IMA-PRESS. 2013. (In Russ.)].
13. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени // Научно-практическая ревматология. — 2017. — №55(4). — С.409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017; 55(4): 409-419. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419.

14. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWW, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
15. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-20752.
16. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 16-22.
17. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017; 389: 2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
18. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlma JWW, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685-99.
19. Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы РАДИКАЛ // Научно-практическая ревматология. — 2015. — №53(1). — С.17-23. [Ermakova YA, Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV. Trends in disease activity, functional status, and radiographic changes in early rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow-up within the Russian RADIKAL program. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2015; 53(1): 17-23. (In Russ.)]
20. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев // Научно-практическая ревматология. — 2014. — №52(6). — С.607-14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. First Russian strategic trial of rheumatoid arthritis pharmacotherapy (REMARKA): results of treatment of 130 patients for 12 months. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2014; 52(6): 607-14. (In Russ.)]
21. Jeffrey A. Sparks. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019; 170(1).
22. Моисеев С.В., Новиков П.И., Чеботарева Н.В. и др. Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита // Клиническая фармакология. — 2021. — №30(2). — С.67-74. [Moiseev SV, Novikov PI, Chebotareva NV, Gulyaev SV, Bulanov N, Schevtsova T, et al. Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Clin pharmacol. Ther.* 2021; 30(2): 67-74. (In Russ.)] doi: 10.32756/0869-5490-2021-2-67-74.
23. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference? *BioDrugs.* 2018; 32(6): 531-546. doi: 10.1007/s40259-018-0320-3.
24. Shaw S, Bourne T, Meier C, et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs.* 2014; 6(3): 774-82. doi: 10.4161/mabs.28612.
25. 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; 3(5): 388-395. doi: 10.1002/cpdd.12116.
26. Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised Phase IIb study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(9): 1607-1615. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204760.
27. Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, Park W, et al. 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. *Mod Rheumatol.* 2016; 26(1): 15-23. doi: 10.3109/14397595.2015.107464818.
28. Nasonov E, Stoilov R, Tyabut T, et al. OP0021 olokizumab, monoclonal antibody against IL6, in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of phase III CREDO-1 study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020; 79: 16-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1688.
29. Насонов Е.Л., Лисицына Т.А., Зоннова Е.В., Кузькина С.М. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1) // Научно-практическая ревматология. — 2021. — №59(1). — С.62-69. [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The influence of olokizumab on the outcomes, evaluated by patient with rheumatoid arthritis: results of double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2021; 59(1): 62-69. (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2021-62-69.
30. Feist E., Chohan S., Fatenejad S., et al. Efficacy and safety of olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active RA inadequately controlled by methotrexate: placebo and active controlled study. *Rheumatology.* 2021; 60(1): 247.126. doi: 10.1093/rheumatology/keab247.126.
31. Feist E., Fatenejad S., Grishin S., et al. Efficacy and safety of olokizumab in a phase III trial in patients with moderately to severely active RA inadequately controlled by TNF- α inhibitor therapy, *Rheumatology.* 2021; 60(1): 247.132. doi: 10.1093/rheumatology/keab247.132.
32. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(5 Suppl 39): S93-9.
33. Kim KW, et al. Role of C-reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy.* 2015; 17(1): 41.
34. Boettger MK, Leuchtweis J, Kümmel D, Gajda M, Bräuer R, Schaible HG. Differential effects of locally and systemically administered soluble glycoprotein 130 on pain and inflammation in experimental arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(4): R140. doi: 10.1186/ar3079.
35. An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2019; 38(10): 2717.
36. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(8): 1479-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208324.
37. Norvang V, Sexton J, Kristianslund EK, et al. Predicting achievement of the treatment targets at 6 months from 3-month response levels in rheumatoid arthritis: data from real-life follow-up in the NOR-DMARD study. *RMD Open.* 2018; 4(2): e000773. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000773.