

Е.Л. Насонов¹, Е.Ю. Панасюк¹, С.Г. Булдаков², А.Б. Павлова³, Л.А. Князева⁴, Р.Г. Камалова⁵,
И.Б. Виноградова⁶, Е.А. Шикина⁷, Т.А. Раскина⁸, А.А. Дмитриева⁹, Р.С. Сайковский¹⁰, А.В. Елонаков¹¹,
В.Н. Амирджанова¹, Е.Н. Александрова¹

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, ²Ижевский Республиканский КДЦ, ³Карачаево-Черкесская РКБ, ⁴Курская ОКБ, ⁵РКБ им. Куватова, Уфа, ⁶Ульяновская ОКБ, ⁷Главный клинический госпиталь МВД РФ, Москва, ⁸Областной клинический госпиталь для ветеранов войн, Кемерово, ⁹Ростовский ГМУ, ¹⁰ГКБ №83, Москва, ¹¹МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

(промежуточные результаты российского многоцентрового исследования)

Контакты: Елена Юрьевна Панасюк panasyuk_elena@mail.ru

Поиск новых лекарственных препаратов для лечения ревматоидного артрита (РА) привел к созданию так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), механизм действия которых заключается в деpleции и нарушении взаимодействия клеток, участвующих в развитии воспаления или подавлении активности провоспалительных цитокинов. В последние годы внимание исследователей привлечено к интерлейкину (ИЛ) 6 — плейотропному цитокину, который синтезируется многими клетками, участвующими в развитии воспаления, и проявляет широкий спектр провоспалительных биологических эффектов. Тоцилизумаб (ТЦЗ) является первым и единственным препаратом, обладающим способностью подавлять ИЛ 6-зависимые воспалительные реакции, разрешенным к применению при РА.

В настоящее время проводится первое российское открытое многоцентровое 24-недельное исследование IV фазы, посвященное оценке качества жизни пациентов с РА при назначении ТЦЗ. Все пациенты получили одну инфузию ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно на фоне стабильной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикоидами. Пациенты, получающие метотрексат (МТ), принимали фолиевую кислоту в дозе не менее 5 мг в неделю. В исследование не включались пациенты с опытом применения ГИБП.

Для оценки эффективности терапии ТЦЗ использовали критерии EULAR, анализировали отдельные клинические показатели, отражающие активность РА, в том числе интенсивность боли, длительность утренней скованности, число болезненных и припухших суставов (ЧБС и ЧПС), индексы функциональной активности и качества жизни (HAQ и EQ-5D), лабораторные показатели, необходимые для оценки эффективности и безопасности лечения ТЦЗ.

Клиническое и лабораторное обследование проводилось непосредственно перед началом терапии и через 4 нед после первой инфузии ТЦЗ. В целом по группе после первого введения препарата наблюдались очень быстрый положительный эффект в отношении всех клинических показателей активности заболевания (включая выраженность боли, длительность утренней скованности, ЧБС, ЧПС), а также нормализация значений индексов, характеризующих функциональную активность и качество жизни больных. Эффективность терапии ТЦЗ подтверждена при оценке динамики индекса DAS 28: у всех пациентов до начала терапии отмечалась высокая активность РА (DAS 28 >5,1). По динамике индекса DAS 28 хороший/умеренный эффект отмечен у 62% больных, причем 3 пациента (7%) достигли ремиссии (DAS 28 <2,6). Разница значений индекса HAQ составила 0,5 балла (уменьшение с 1,89 до 1,39 балла), а показатели качества жизни по индексу EQ-5D улучшились практически в 2 раза (с 0,28 до 0,49). В процессе лечения отмечены 2 нежелательных явления (снижение гемоглобина и респираторная инфекция). Отмечены умеренное увеличение концентрации АЛТ и тенденция к снижению доли нейтрофилов (при нормальном абсолютном числе нейтрофилов), что иногда наблюдается на фоне лечения ТЦЗ. Таким образом, предварительный анализ данных российского исследования убедительно свидетельствует об эффективности ТЦЗ при тяжелом РА, резистентном к терапии БПВП, в первую очередь МТ. Лечение ТЦЗ позволяет добиться очень быстрого снижения клинической и лабораторной активности заболевания и значительно повысить функциональную активность и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: тоцилизумаб, ревматоидный артрит, функциональная активность, качество жизни.

THE EFFICIENCY AND SAFETY OF TOCILIZUMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS (INTERMEDIATE RESULTS OF A RUSSIAN MULTICENTER STUDY)

E.L. Nasonov¹, E.Yu. Panasyuk¹, S.G. Buldakov², A.B. Pavlova³, L.A. Knyazeva⁴, R.G. Kamalova⁵, I.B. Vinogradova⁶, E.A. Shikina⁷, T.A. Raskina⁸, A.A. Dmitriyeva⁹, R.S. Saikovsky¹⁰, A.V. Elonakov¹¹, V.N. Amirdzhanova¹, E.N. Aleksandrova¹

¹Rheumatology Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences; ²Izhevsk Republican Clinical Diagnostic Center; ³Karachaev-Cherkessian Republican Clinical Hospital; ⁴Kursk Regional Clinical Hospital; ⁵Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa; ⁶Ulyanovsk Regional Clinical Hospital; ⁷Main Clinical Hospital, Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Moscow; ⁸Regional Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo; ⁹Rostov State Medical University; ¹⁰City Clinical Hospital Eighty-Three, Moscow; ¹¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute

Contact: Elena Yuryevna Panasyuk panasyuk_elena@mail.ru

A search for new medicines for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) has led to the design of the so-called genetic engineering biologics (GEBs) whose mechanism of action lies in the depletion and impaired interaction of the cells involved in the development of inflamma-

tion or in the inhibition of proinflammatory cytokine activities. In recent years, investigators' attention has been brought to interleukin (IL) 6 (pleiotropic cytokine) that is synthesized by many cells implicated in the development of inflammation and shows a broad range of proinflammatory biological effects. Tocilizumab (TCZ) is the first and only agent that is able to suppress IL-6-dependent inflammatory reactions and that is permitted for use in RA.

The first Russian open-label, Phase IV, multicenter 24-week study of the efficacy and safety of TCZ in patients with rheumatoid arthritis (RA) is now under way. All the patients received an intravenous TCZ infusion in a dose of 8 mg/kg during continuous therapy with basic anti-inflammatory and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (DMARDs and NSAIDs), and glucocorticoids. The patients receiving methotrexate (MT) took folic acid in a dose of at least 5 mg weekly. The study excluded patients with a history of DMARD use.

To evaluate the efficiency of TCZ therapy, the authors used the EULAR criteria and analyzed individual clinical indicators of RA activity, including the intensity of pain, the duration of morning stiffness, the number of tender and swollen joints (TJC and SJC), indices of functional activity and quality of life (HAQ and EQ-5D), and laboratory parameters required to evaluate the efficiency and safety of TCZ therapy.

Clinical and laboratory studies were conducted just before and 4 weeks after the first infusion of TCZ.

Overall, the first administration of the drug caused a very rapid positive effect against all clinical indicators of disease activity (including pain magnitude, morning stiffness duration, TJC, SJC) and normalization of the indices characterizing the functional activity and quality of life of patients. The efficiency TCZ therapy was confirmed, by assessing the time course of changes in DAS 28 index values: before therapy, all the patients were observed to have a high activity of RA (DAS 28 >5,1). According to the changes in DAS 28 index values, a good/moderate effect was noted in 62% of the patients, 3 (7%) achieved remission (DAS 28 <2,6). The difference in HAQ scores was 0,5 (a reduction from 1,89 to 1,39 scores) and EQ-5D quality of life scores improved by virtually twice (from 0,28 to 0,49). There were two adverse reactions (decreased hemoglobin and respiratory infection) during the therapy. There was a moderate increase in ALT concentrations and a trend towards a decrease in the percentage of neutrophils (with their normal absolute count), which is occasionally seen during TCZ therapy.

Thus, preliminary analysis of the data of the Russian study strongly suggests that TCZ is effective in severe RA resistant to therapy with DMARDs, primarily MT. TCZ therapy makes it possible to achieve a very rapid reduction in the clinical and laboratory activity of the disease and to substantially enhance the functional activity and quality of life of patients.

Key words: tocilizumab, rheumatoid arthritis, functional activity, quality of life.

Ревматоидный артрит (РА) – самое распространенное и тяжелое хроническое воспалительное заболевание суставов, частота которого в популяции колеблется от 0,5 до 1,0% [1, 2]. В течение последнего десятилетия в лечении РА достигнут существенный прогресс, связанный как с усовершенствованием тактик применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), так и с разработкой нового класса лекарственных средств – так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [3–5]. Механизм действия ГИБП заключается в деpleции и нарушении взаимодействия клеток, участвующих в развитии воспаления, или ингибиции активности провоспалительных цитокинов [6]. До недавнего времени основными ГИБП для лечения РА были ингибиторы провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α (ФНО α). Однако опыт длительного применения этих препаратов в реальной клинической практике (в первую очередь материалы национальных регистров) свидетельствует о том, что 1/3 пациентов рефрактерны к терапии, менее чем у 1/3 удается достигнуть ремиссии, а у части пациентов развиваются побочные эффекты, приводящие к прерыванию лечения [7]. Это послужило стимулом для разработки новых подходов к лечению РА, связанных с подавлением активности других медиаторов воспаления [4].

В последние годы внимание исследователей привлечено интерлейкином (ИЛ) 6 – плеiotропным цитокином, который синтезируется многими клетками (Т- и В-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками, моноци-

тами и др.), участвующими в развитии воспаления, и проявляет широкий спектр провоспалительных биологических эффектов [8–10]. Напомним, что ИЛ 6 осуществляет передачу внутриклеточного сигнала двумя путями: связывание с мембранным (м) ИЛ 6 рецептором (Р) и транс-сигнализация (trans-signalling) [11]. При этом внутриклеточная часть мИЛ 6Р не участвует в передаче сигнала. Для этого необходим другой белок – gp130 (ИЛ 6Р β -цепь, CD 130), который присутствует в клетках, не экспрессирующих мИЛ 6Р. Наряду с мИЛ 6Р существует растворимая (р) форма ИЛ 6Р, которая образует комплекс с ИЛ 6, обладающий способностью связываться с gp130 и индуцировать передачу активационного сигнала (транс-сигнализация). В то время как классические эффекты ИЛ 6 ограничены дей-

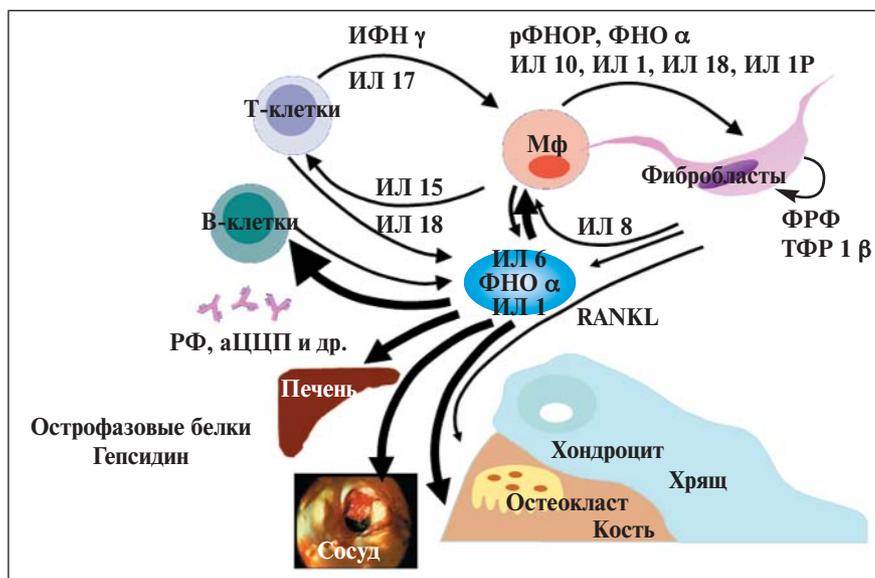


Рис. 1. Роль ИЛ 6 в развитии ревматоидного артрита [4, 13]

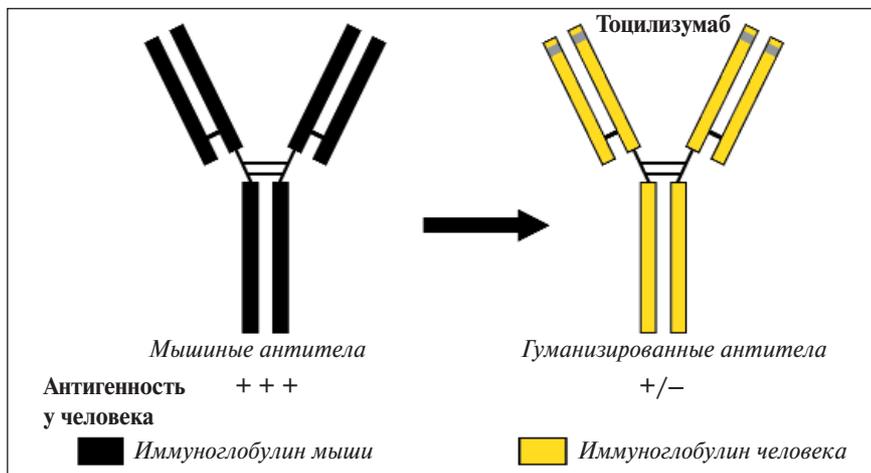


Рис. 2. Структура топилизумаба

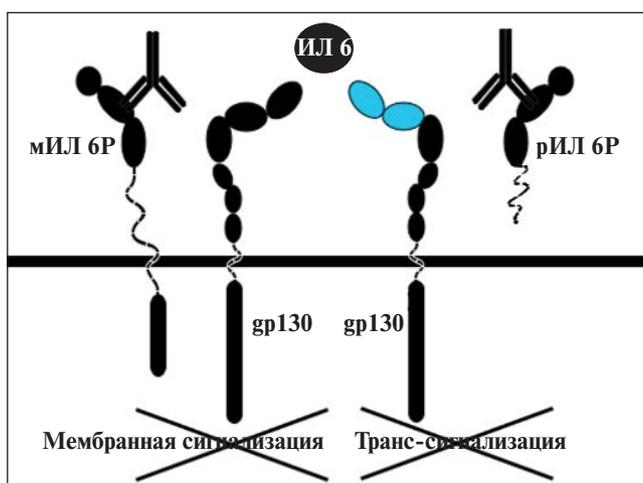


Рис. 3. Механизм действия топилизумаба

ствием на клетки, экспрессирующие мИЛ 6Р (гепатоциты, моноциты, макрофаги и некоторые субпопуляции лимфоцитов), транс-сигнализация позволяет ИЛ 6 активировать клетки, лишенные мИЛ 6Р, но экспрессирующие gp130, в том числе синовиальные клетки. Это лежит в основе широкого спектра патологических эффектов ИЛ 6 (лихорадка, увеличение концентрации острофазовых белков, анемия, синтез аутоантител, формирование паннуса и деструкция суставов, активация Th17-клеток и др.) при РА [10–12] (рис. 1). Очевидно, что для их коррекции необходимо подавление рецепторной сигнализации ИЛ 6, а не только активности самого ИЛ 6 или медиаторов (например, ФНО α), индуцирующих его синтез.

Топилизумаб (ТЦЗ; Tocilizumab, АКТЕМРА, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG 1) к ИЛ 6Р [14] (рис. 2) и является первым и единственным препаратом, обладающим способностью подавлять ИЛ 6-зависимые воспалительные реакции, разрешенный к применению при РА (рис. 3). Эффективность и безопасность ТЦЗ в виде монотерапии или комбинированной терапии с БПВП продемонстрирована в серии рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), которые полностью соответствовали рекомендациям по проведению испытаний новых противоревматических препаратов

[15, 16], а также в процессе их метаанализа [17, 18] (табл. 1).

В настоящее время проводится первое российское открытое многоцентровое 24-недельное исследование IV фазы (ЛОРНЕТ – Локальное Открытое многоцентровое исследование оценки качества жизни пациентов с умеренной или высокой активностью Ревматоидного артрита и Неадекватным ответом на БПВП при добавлении к терапии Топилизумаба), посвященное изучению эффективности и безопасности ТЦЗ у пациентов с РА. В исследовании планируется включить 200 пациентов. Поскольку имеются данные о способности ТЦЗ очень быстро подавлять развитие воспаления, мы предприняли

промежуточный анализ эффективности и безопасности первой инфузии препарата.

Материал и методы

В анализ включено 45 пациентов с достоверным диагнозом РА [27], которые наблюдаются в 11 ревматологических клиниках России. Общая клиническая характеристика пациентов в сопоставлении с материалами других исследований представлена в табл. 2. Как видно из таблицы, подавляющее большинство пациентов были женского пола, среднего возраста, с большой продолжительностью болезни, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ), имели высокую активность воспалительного процесса, до начала терапии ТЦЗ получали различные БПВП, в том числе метотрексат (МТ) и глюкокортикоиды (ГК), без достаточного терапевтического эффекта. Таким образом, пациенты, включенные в российское исследование, не отличались по основным параметрам от пациентов, вошедших в международные клинические испытания.

Согласно протоколу исследования всем больным проводилось стандартное лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, биохимические показатели, маркеры вирусов гепатита В, С и ВИЧ, пробу Манту. Во всех случаях были получены отрицательные результаты.

Все пациенты получили одну инфузию ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно на фоне недостаточно эффективной терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ГК (перорально, не более 10 мг/сут преднизолона или его эквивалента), которая была стабильной в течение как минимум 8 нед до назначения ТЦЗ. Пациенты, получающие МТ, принимали фолиевую кислоту в дозе не менее 5 мг/нед. В исследования не включались пациенты с опытом применения ГИБП.

Приготовление препарата осуществлялось в соответствии с инструкцией. Расчет дозы ТЦЗ проводился по массе тела пациента: 8 мг концентрата препарата на 1 кг массы тела пациента — массу тела умножить на 0,4 (минимальная доза 480 мг). Препарат разводился 0,9% изотоническим раствором натрия хлорида в соответствии с инструкцией и в объеме 100 мл вводился внутривенно в течение не менее 1 ч. Перед инфузией премедикация не проводилась.

Для оценки эффективности терапии ТЦЗ использовали критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28 [28]. Кроме того, анализировались отдельные клинические показатели, отражающие активность РА, в том

Таблица 1

Эффективность ТЦЗ при РА по данным контролируемых исследований

Исследование	Длительность РА	Лечение	Число больных	20	Эффективность по критериям ACR	70	Ремиссия (DAS 28 <2,6)
Пациенты без предшествующей неэффективности БПВП, включая МТ							
G. Jones и соавт. [19]	6 лет	ТЦЗ 8 мг/кг МТ	286 284	70*** 53	44** 34	28*** 15	34 12
Ранний РА							
R. Maini и соавт. [20]	10 мес	ТЦЗ 2 мг/кг ТЦЗ 4 мг/кг ТЦЗ 8 мг/кг	53 54 52	31 61* 63*	6 28 41	2 6 16	17
		ТЦЗ 2 мг/кг + МТ ТЦЗ 4 мг/кг + МТ ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	52 49 50	64*** 63*** 74***	32 37 53*	14 12 37*	34
		МТ	49	41	29	16	8
N. Nishimoto и соавт. [21]	2 года	ТЦЗ 8 мг/кг БПВП	157 145	78*** 34	64*** 13	44*** 6	59*** 3
Развернутый РА							
J. Кремер и соавт. [22]		ТЦЗ 4 мг/кг + МТ ТЦЗ 8 мг/кг + МТ МТ	399 398 393	47 56*** 25	29 36** 10	16 20** 4	30 47*** 8
J. Smolen и соавт. [23]	8 лет	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ ТЦЗ 8 мг/кг + МТ Пл + МТ	213 205 204	48*** 59*** 26	31*** 44*** 11	12*** 22*** 2	13** 27*** 1
P. Emery и соавт. [24]	12 лет	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ ТЦЗ 8 мг/кг + МТ Пл + МТ	161 170 158	30*** 50*** 10	17*** 29*** 4	5 12*** 1	8 30*** 2
N. Nishimoto и соавт. [25]	9 лет	ТЦЗ МТ	61 64	80*** 25	49*** 11	30*** 6	43*** 2
M. C. Genovese и соавт. [26]	10 лет	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП Пл + БПВП	803 413	61*** 25	38*** 9	21*** 3	30*** 3

Примечание. Здесь и в табл. 2: AMBITION – Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy; CHARISMA – Chugai Humanized Anti-human Recombinant Interleukin-6 Monoclonal Antibody; SAMURAI – Study of Active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor; LITHE – Tocilizumab safety and THE prevention of structural joint damage; OPTION – Tocilizumab Pivotal Trial in Methotrexate. Inadequate responders; RADIATE – The Research on Actemra Determining efficacy after Anti-TNF failure; SATORI – Study of Active controlled Tocilizumab monotherapy for Rheumatoid arthritis patients Inadequately response to MTX; TOWARD – Study of Tocilizumab in combination With traditional DMARD therapy; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в международные и российское исследования ТЦЗ (8 мг/кг) при РА

Показатель	CHARISMA [20] (n=50)	OPTON [23] (n=205)	SAMURAI [21] (n=157)	TOWARD [26] (n=803)	LITHE [22] (n=398)	Hirabayashi Y. и соавт. [30] (n=61)	Российское исследование (n=45)
Возраст, годы	50,1	50,8	52,9	53	53,4	60,9	47
Масса тела (средняя), кг	—	68,0	—	74	—	—	—
Женщины, %	78	85	79,6	82	82	80	84
Длительность заболевания, годы	10,6 мес	7,5	2,2	9,8	9,3	10,9	—
Стадия РА* I/II/III/IV, %	—	—	8,9/49/29/12,7	—	—	18/14/7/8/1/59	0/42/45/13
Функциональный класс I/II/III/IV, %	—	—	8/80/12/0	—	—	40/40/18/0	0/2/91/7
DAS 28	6,47	6,8	6,5	6,7	6,7	4,75	6,8
Число болезненных суставов*	15 (28)	31,9 (68)	15,3 (49)	30,1 (68)	29 (68)	5,3 (28)	30,9 (68)
Число припухших суставов*	11 (28)	19,5 (66)	12,5 (46)	19,7 (66)	17 (66)	4,0 (28)	19,5 (66)
СРБ, мг/л	24	26	47	26	23	17	32,9
СОЭ, мм/ч	39	51,2	70,8	48,2	46,4	39,8	41,6
HAQ	—	1,6	—	1,5	—	—	1,89
Длительность утренней скованности, мин	120	—	—	—	—	—	173
Интенсивность боли (ВАШ), мм	57	59,9	—	58	—	—	62,1
Активность болезни по мнению врача (ВАШ), мм	61,3	64,0	—	64	—	—	60,0
Активность болезни по мнению пациента (ВАШ), мм	62,1	64,8	—	66	—	—	61,66
Число неэффективных БПВП	—	1,5	—	1,6	1,6	—	—
Предшествующая терапия БПВП, %							
— метотрексат	50	—	40	75,8	—	34,4	82
— сульфасалазин	—	—	41	13,1	—	—	2
— лефлуномид	—	—	—	12,1	—	—	18
Прием ГК, %	—	55	—	51,2	62	73,3	41
Прием НПВП, %	—	66	—	71,4	—	—	91

Примечание. *В скобках — число оцененных суставов.

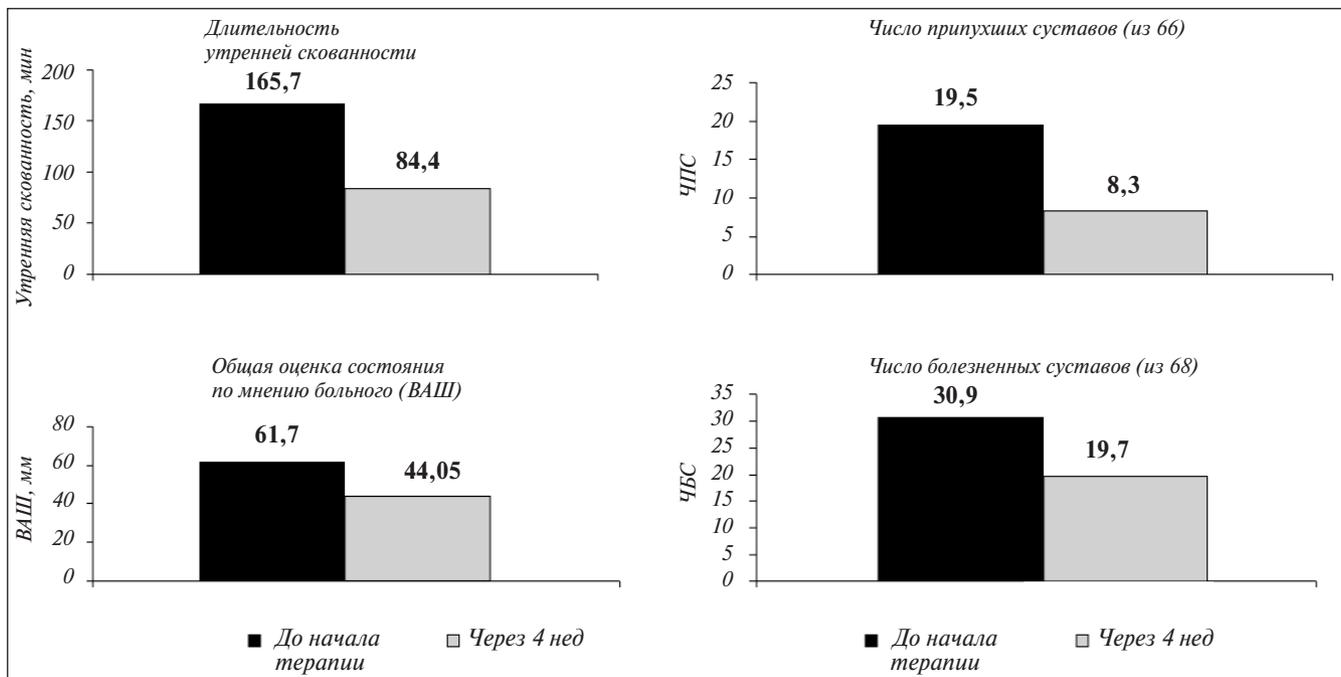


Рис. 4. Эффективность терапии тоцилизумабом

числе интенсивность боли, длительность утренней скованности, число болезненных и припухших суставов (ЧБС и ЧПС), индексы функциональной активности и качества жизни (HAQ и EQ-5D), лабораторные показатели, необходимые для оценки эффективности и безопасности лечения ТЦЗ. Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) проводили высокочувствительным иммунонефелометрическим методом (анализатор BN 100, «Dade Behring», Германия).

Клиническое и лабораторное обследование проводилось непосредственно перед началом терапии и через 4 нед после первой инфузии ТЦЗ.

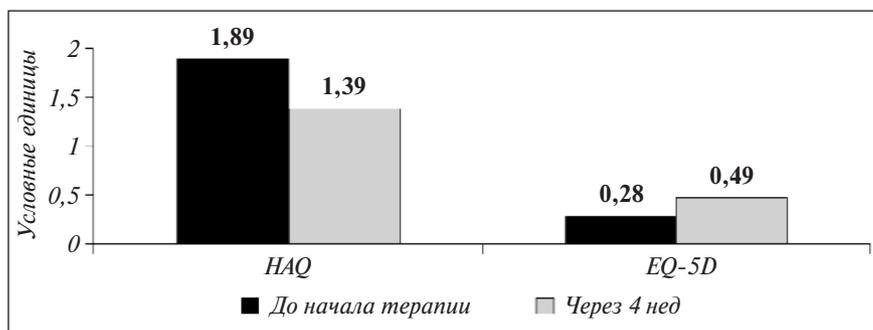


Рис. 5. Динамика показателей качества жизни на фоне терапии тоцилизумабом

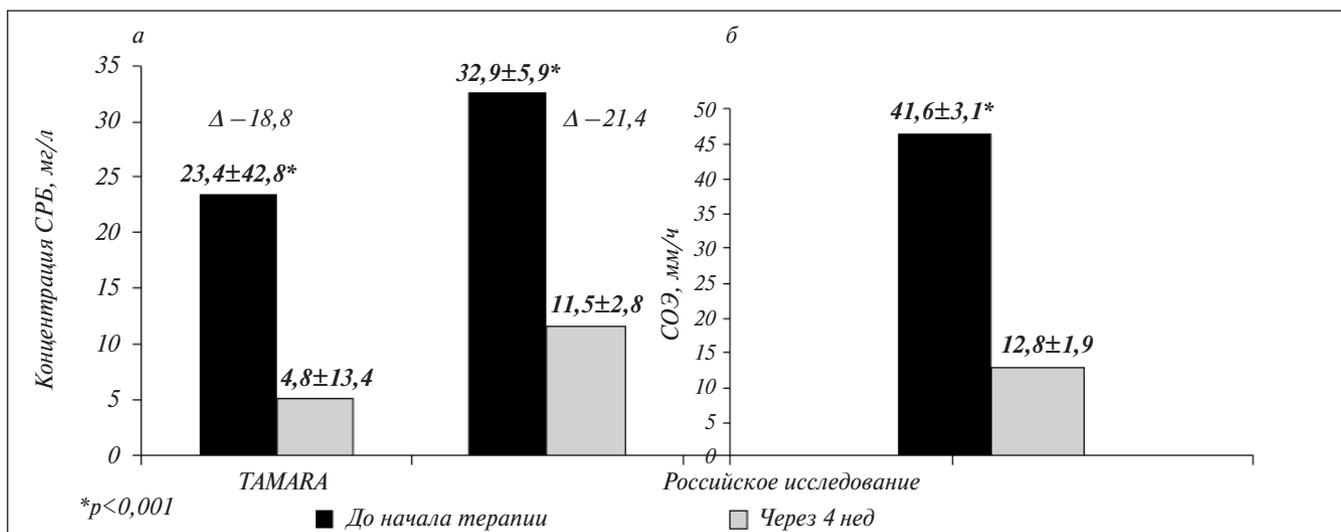


Рис. 6. Динамика уровня СРБ (а) и СОЭ (б) на фоне лечения тоцилизумабом

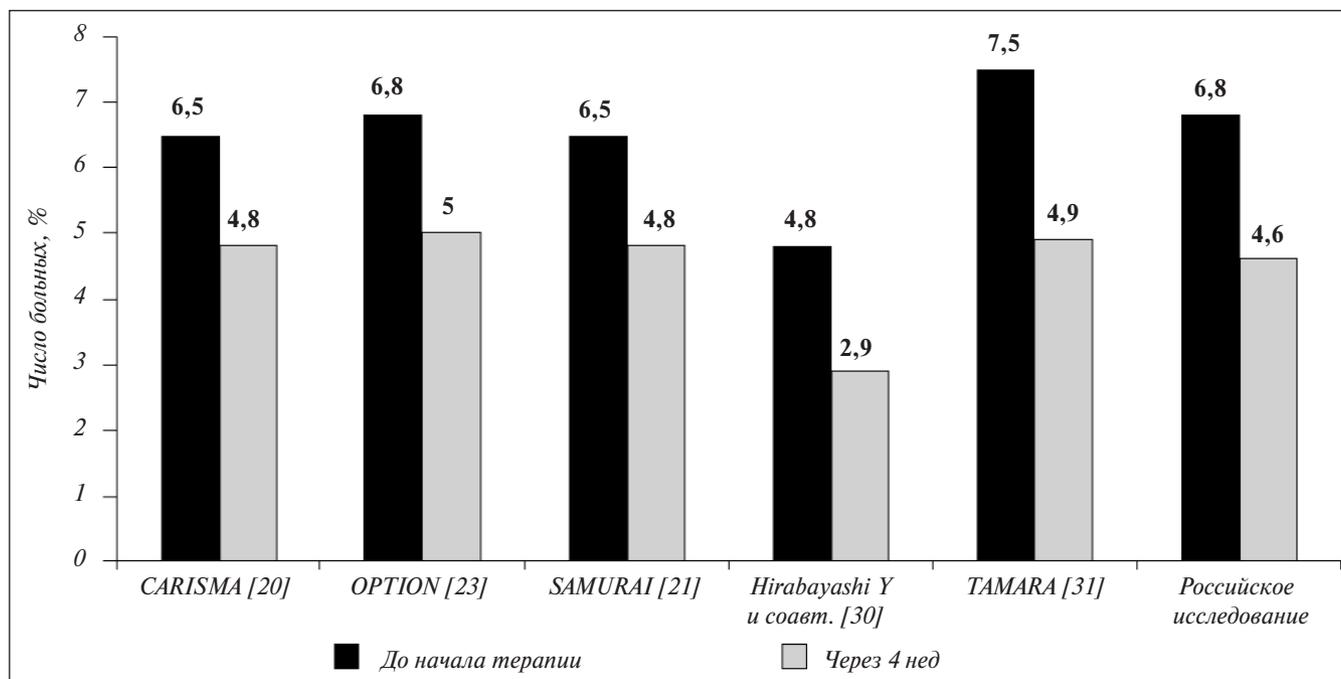


Рис. 7. Динамика индекса DAS 28 на фоне лечения тоцилизумабом (после одной инфузии, через 4 нед)

Таблица 3

Эффективность первой инфузии ТЦЗ при РА

Исследование	Время, нед	DAS 28 (ремиссия), %	EULAR (хороший/умеренный эффект), %	ACR 20, %
OPTION [29]	2	2,5	64,9	24,9
TOWARD [29]		3,4	64	20
Y. Hirabayashi и соавт. [30]	4	50	90	—
Российское исследование	4	7	53	40

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием следующих методов: числа пациентов, среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (δ), медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (в процентах) частотами. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 for Windows («StatSoft Inc.»).

Результаты и обсуждение

Как уже отмечалось, пациенты, включенные в исследование, не отличаются по демографическим показателям от пациентов, вошедших в другие исследования, в которых ТЦЗ назначался преимущественно активным серопозитивным по РФ больным РА, резистентным и к стандартной терапии БПВП. В целом по группе после первого введения

препарата наблюдался очень быстрый положительный эффект в отношении всех клинических показателей активности заболевания, включая выраженность боли, длительность утренней скованности, число болезненных и припухших суставов (рис. 4), а также нормализация значений индексов, характеризующих функциональную активность и качество жизни больных. Разница значений индекса HAQ составила 0,5 балла (уменьшение с 1,89 до 1,39 балла), что соответствует 50% улучшению функционального состояния по критериям ACR, а показатели

качества жизни по индексу EQ-5D улучшились практически в 2 раза (с 0,28 до 0,49; рис. 5). Клиническое улучшение было тесно взаимосвязано со снижением лабораторных показателей воспалительной активности — СОЭ и СРБ, что хорошо соответствует данным других авторов [29–31] (рис. 6). Так, по данным J.S. Smolen и соавт. [29], обобщивших результаты основных РПКИ, достоверная положительная клиническая динамика отмечалась уже через 2 нед после введения ТЦЗ.

Эффективность терапии ТЦЗ подтверждена при оценке динамики индекса DAS 28, что совпадает с данными исследования TAMARA (Tocilizumab And DMARD; Achievements in Rheumatoid Arthritis Study) [31] (рис. 7). У всех пациентов до начала терапии отмечалась высокая активность РА (DAS 28 > 5,1). По динамике индекса DAS 28 хороший/умеренный эффект отмечен у 62% больных, причем 3 пациента (7%) достигли ремиссии (DAS 28 < 2,6), 2 пациента (5%) имели низкую активность заболевания (DAS 28 = 2,6–3,2) и 22 пациента (51%) — умеренную активность заболевания (DAS 28 = 3,2–5,1). Это соответствует результатам, полученным J. Smolen и соавт. [29]. В то же время в открытом исследовании Y. Hirabayashi и

соавт. [30] развитие ремиссии отмечено у половины пациентов после первой инфузии препарата (табл. 3), что, вероятно, связано с подбором больных, у которых до назначения ТЦЗ была более низкая активность (DAS 28=4,75), чем в нашем и других исследованиях (DAS 28 >6,7).

В процессе лечения отмечены 2 нежелательных явления (снижение уровня гемоглобина и респираторная инфекция, по поводу которой проводилась медикаментозная терапия), средней степени тяжести, не связанные с введением ТЦЗ, после купирования которых пациенты продолжили участие в исследовании. Выраженного негативного изменения лабораторных показателей не отмечено (табл. 4). Отмечены умеренное увеличение концентрации АЛТ и тенденция к снижению нейтрофилов, что иногда наблюдается на фоне лечения ТЦЗ. Однако абсолютные значения этих показателей у всех больных были в пределах нормы.

Таким образом, предварительный анализ данных российского исследования убедительно свидетельствует об эффективности ТЦЗ при тяжелом РА, резистентном к терапии БПВП, в первую очередь МТ. Лечение ТЦЗ позволяет добиться очень быстрого снижения клинической и лабораторной активности заболевания, значительно повысив функциональную активность и качество жизни пациентов. При этом, по данным предыдущих исследований, эффективность терапии ТЦЗ нарастает в процессе последующих инфузий препарата. Например, в исследованиях OPTION и TOWARD частота развития ремиссии (DAS 28) возросла с 2,5 и 3,4% через 2 нед до 17 и 30% соответственно через 24 нед [23, 26]. Недавно проведенный анализ РПКИ ТЦЗ и других ГИБП (ингибиторы ФНО α, абатацепт и ритуксимаб) с использованием метода сравнения разнородных исследований подтвердил не только очень высокую эффективность ТЦЗ, но и его определенные преимущества перед ингибиторами ФНО α и абатацептом в отношении достижения эффекта по ACR 70 (рис. 8) [32]. Эти данные, в сочетании с быстрым разви-

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения ТЦЗ

Параметр	До начала терапии	Через 4 нед
Гемоглобин, г/л	122,02±2,96	124,24±2,99
Эритроциты, · 10 ⁶ /мкл	4,21±0,08	4,42±0,07**
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	8,84±0,39	9,36±2,21
Нейтрофилы, · 10 ⁹ /мкл	6,47±0,40	4,56±0,37***
Лимфоциты, · 10 ⁹ /мкл	1,78±0,1	3,04±0,9
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л	329,84±18,62	242,2±10,22
СОЭ, мм/ч	41,62±3,12	12,79±1,87‡
АЛТ, Ед/л	19,03±1,35	33,98±4,47*
АСТ, Ед/л	19,52±1,15	28,8±2,94
Билирубин общий, мкмоль/л	10,93±0,77	13,4±1,1
Холестерин общий, ммоль/л	5,54±0,18	5,59±0,19
Триглицериды, ммоль/л	1,46±0,16	1,49±0,19

Примечание. *p=0,02; **p=0,002; ***p=0,0028; ‡различия высоко достоверны.

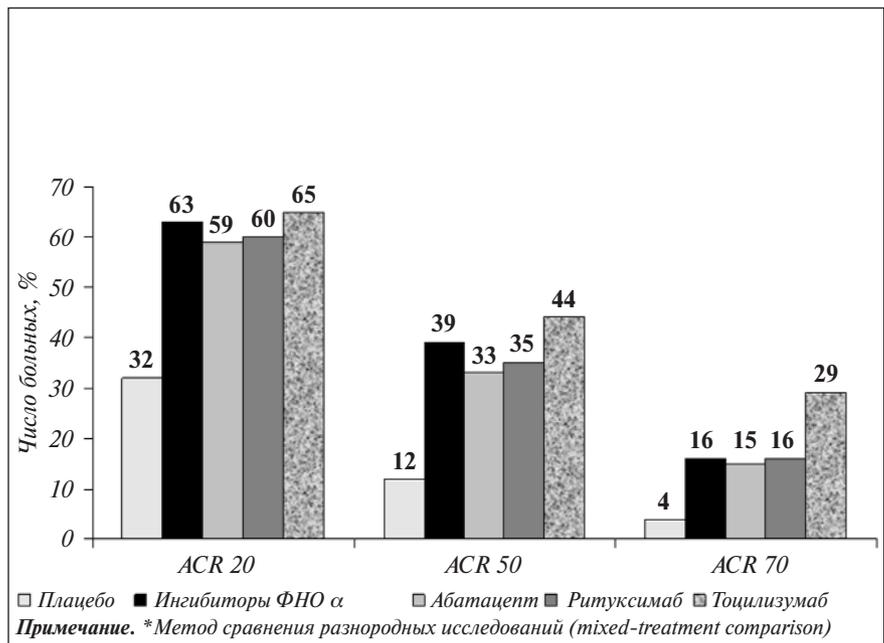


Рис. 8. Сравнительная эффективность (критерии ACR) генно-инженерных биологических препаратов при РА, резистентном к БПВП*

тием эффекта, позволяют считать ТЦЗ весьма перспективным препаратом для лечения РА. Российское исследование ТЦЗ несомненно позволит получить новые данные об истинном месте ТЦЗ в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290–331.

2. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяции населения России и США. Науч-практич ревматол 2008;4:4–14.

3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век. Клин мед 2005;6:8–12.
4. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid

- arthritis. *Lancet* 2007;370:1861–71.
5. Van Vollenhoven R.F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:531–41.
 6. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008;67:iii2–iii25.
 7. Du Pan S.M., Dehler S., Ciurea A. et al. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res* 2009;61:560–8.
 8. Nishimoto N., Kishimoto T. Interleukin 6, from bench to bedside. *Nat Clin Prac Rheumatol* 2006;11:619–26.
 9. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии ревматических болезней – ингибирование интерлейкина 6. *Клин фармакол тер* 2008;1:60–7.
 10. Dayer J.-M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology* 2009;1–9, October 2003, on line.
 11. Rose-John S., Scheller J., Elson G. et al. Interleukin-6 is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukocyte Biol* 2006;80:227.
 12. Fonseca J.E., Santos M.J., Canhao H., Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmune Rev* 2009. doi:10.1016/j.autrev.2009.012.
 13. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356–61.
 14. Sato K., Tsuchiya M., Saldanha J. et al. Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin-6-dependent tumor cell growth. *Cancer Res*, 1993;53:851–6.
 15. Aletaha D., Landewe R., Karonitsch T. et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthr Care Res* 2008;59:1371–7.
 16. Guidance for Industry. Clinical Development Programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis. (RA). UA. Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research, 1999.
 17. Mao Mao An, Zui Zou, Hei Shen et al. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2010, on line.
 18. Nishimoto N., Ito K., Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol*, 2010, on line.
 19. Jones G., Sebba A., Gu J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.
 20. Maini R., Taylor P., Szechinski J. et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin 6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthr Rheum* 2006;54:2817–29.
 21. Nishimoto N., Hashimoto J., Miasaka N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162–7.
 22. Kremer J., Fleischmann R., Brzezicki J. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage, improved physical function, and increase DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: the LITHE study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl. 3):122(OP-0157).
 23. Smolen J., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008;371:987–97.
 24. Emery P., Keystone E., Tony H.-P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
 25. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19:12–9.
 26. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthr Rheum* 2008;58:2968–80.
 27. Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
 28. Fransen J., Stucki G., van Riel P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum (Arthr Care Res)* 2003;49:S214–S224.
 29. Smolen J.S., Churchill M., Rizzo W. et al. Tocilizumab treatment results in rapid improvements in the signs and symptoms to moderate-to-severe rheumatoid arthritis in four patients populations with different prior therapy exposure. *Arthr Rheum* 2008;58(Suppl.):S532(989).
 30. Hirabayashi Y., Ishii T., Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Rheum Int* 2010, on line.
 31. Rubbert-Roth A., Braun J., Feast E. et al. Interim results of the TAMARA study – effectiveness and safety of the Interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis (RA). *ACR/ARHR*, 2009, October 17–21, Philadelphia; P412.
 32. Bergman G.J., Hochberg M.C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthr Rheum* 2010, in press.
 33. Mima T., Nishimoto N. Clinical value of blocking IL-6 receptor. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:224–30.

Поступила 7.04.2010