

# Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные

Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>3</sup>125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1



**Насонов Е.Л.** – научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, академик РАН, профессор, докт. мед. наук



**Ли́ла А.М.** – директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, профессор, докт. мед. наук

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; <sup>3</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

**Контакты:**  
 Евгений Львович Насонов;  
[nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

**Contact:**  
 Evgeny Nasonov;  
[nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

Поступила 19.08.19

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. В спектре «провоспалительных» цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА, большое внимание уделяется изучению роли интерлейкина 6 (ИЛ6). Внедрение в клиническую практику моноклональных антител к ИЛ6-рецепторам тоцилизумаба и сарилумаба, ингибирующих активность этого цитокина, является важным шагом на пути совершенствования терапии РА. В обзоре рассмотрены данные основных рандомизированных контролируемых исследований, касающихся эффективности и безопасности сарилумаба при РА, и обсуждены перспективы применения сарилумаба в терапии этого заболевания.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; интерлейкин 6; сарилумаб.

**Для ссылки:** Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):564–577.

## THE EFFICACY AND SAFETY OF SARILUMAB, FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST INTERLEUKIN 6 RECEPTOR, IN RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW EVIDENCE

Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>, Lila A.M.<sup>1,3</sup>

Rheumatoid arthritis (RA) is an immune-mediated inflammatory (autoimmune) rheumatic disease of unknown etiology, which is characterized by chronic erosive arthritis (synovitis) and systemic damage of internal organs and leads to early disability and shorter life expectancy in patients. Much attention is paid to studying the role of interleukin 6 (IL6) in the spectrum of proinflammatory cytokines involved in the pathogenesis of RA. The clinical introduction of anti-IL receptor monoclonal antibodies, such as tocilizumab and sarilumab, that inhibit the activity of this cytokine, is an important step in the improvement of RA treatment. The review considers the data from the main randomized controlled trials of the efficacy and safety of sarilumab in RA and discusses the prospects for using the drug to treat this disease.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; interleukin 6; sarilumab.

**For reference:** Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):564–577 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2019-564-577

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эро-

зивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1–3].

Для лечения РА разрабатываются инновационные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — моноклональные антитела (мАТ) и рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании [4–7], применение которых позволяет повысить эффективность «патогенетической» терапии и создает предпосылки для ее персонализации [8].

Особое внимание уделяется интерлейкину 6 (ИЛ6), который функционирует как аутокринный, паракринный и «гормоноподобный» «регулятор» разнообразных «нормальных» и «патологических» процессов — острофазового ответа (синтез белков острой фазы воспаления, лихорадка), врожденного и приобретенного иммунитета, гемопоэза, неоангиогенеза, ремоделирования костной ткани, нейроэндокринной системы и др. [4, 9–11]. Плейотропные биологические эффекты ИЛ6 определяются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ6-рецепторы (Р) и «нисходящие» (downstream) сигнальные молекулы — JAK-STAT (Janus kinases-Signal Transducer and Activator of Transcription proteins). ИЛ6Р состоит из двух цепей: ИЛ6-связывающая цепь (ИЛ6Р $\alpha$ ), и трансмембранный белок gp130 (130 kDa glycoprotein; ИЛ6Р $\beta$ ), который является сигнальным рецептором. мИЛ6Р $\alpha$  экспрессируется только на некоторых клетках (макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки и др.), в то время как gp130 (ИЛ6Р $\beta$ ) присутствует практически на всех клетках организма человека. В кровяном русле и тканях присутствует растворимая (р) форма ИЛ6Р $\alpha$ , которая предохраняет ИЛ6 от ферментного расщепления, увеличивает продолжительность его жизни в сыворотке и, в комплексе с ИЛ6, обладает способностью связываться с gp130 и вызывать активацию клеток, которые не экспрессируют мИЛ6Р $\alpha$ . Этот процесс получил название «транс-сигнализация», в то время как активация клеток, опосредованная взаимодействием ИЛ6 с мИЛ6Р, определяется как «классическая» сигнализация (или цис-сигнализация). Полагают, что «транс-сигнализация» в большей степени определяет «патогенные» эффекты ИЛ6, чем «классическая» сигнализация. Недавно охарактеризован новый механизм действия ИЛ6 — «транс-презентация» (trans-presentation), суть которого заключается в том, что ИЛ6 вначале связывается с ИЛ6Р, присутствующим в цитоплазме дендритных клетках, затем комплекс ИЛ6–ИЛ6Р транспортируется на клеточную мембрану и, взаимодействуя с мембранным gp130 близко расположенных Т-клеток, индуцирует их поляризацию в направлении формирования «патогенных» Th17-клеток.

Внедрение в клиническую практику в 2010 г. гуманизированных мАТ (тоцилизумаб — ТЦЗ) [12], а в 2014 г. — полностью человеческих мАТ (сарилумаб — САР) [13, 14] к ИЛ6Р является важным шагом на пути совершенствования терапии РА и других ИВРЗ, которые определяются как «ИЛ6-зависимые» болезни человека. ТЦЗ (Tocilizumab, Актемра, Roche) и САР (Кевзара, Санофи) связываются с мИЛ6Р и рИЛ6Р, ингибируют все три сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации [11].

ТЦЗ назначают в дозе 4 мг/кг раз в 4 нед внутривенно (в/в) или 162 мг/нед подкожно (п/к). При отсутствии достаточного эффекта возможно увеличение дозы ТЦЗ до 8 мг/кг раз в 4 нед или 162 мг/нед [15]. САР применяется в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед п/к, а при развитии нежелательных лекарственных реакций (НЛР), таких как нейтропения, тромбоцитопения, увеличение концентрации печеночных

трансаминаз, рекомендуется снижение дозы до 150 мг 1 раз в 2 нед [16]. Будучи полностью человеческими мАТ, САР не индуцирует комплемент-зависимую и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, что определяет низкую частоту инфузионных реакций [17]. Время для достижения максимальной концентрации (tmax) САР в крови составляет 2–4 дня, а равновесного состояния — 14–16 дней. Катаболизм САР не связан с CYP450, период полувыведения зависит от дозы и составляет 8 дней при введении САР 150 мг 1 раз в 2 нед и 10 дней — 200 мг 1 раз в 2 нед. После достижения равновесного состояния, при отмене САР, полная элиминация препарата из плазмы наблюдается через 28 дней (САР 150 мг) и 48 дней (САР 200 мг). Поскольку САР не метаболизируется в почках и печени, при нарушении их функции изменения режима дозирования не требуется.

Характеристика основных рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), послуживших основанием для регистрации САР с целью лечения РА, суммированы в табл. 1. В эти исследования были включены пациенты, резистентные к терапии метотрексатом (МТ), базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). Специальные протоколы были посвящены сравнительной эффективности САР и человеческих мАТ к ФНО $\alpha$  — адалимумаба (АДА), а также ТЦЗ, в том числе при «переключении» терапии с одного препарата на другой.

#### РКИ фазы II

В рамках фазы II эффективность различных доз САР изучалась в исследовании MOBILITY (часть А) [17]. В это исследование вошли 306 пациентов с РА, с недостаточной эффективностью терапии МТ, которые были рандомизированы на несколько групп: САР в дозах 100 мг 1 раз в 2 нед, 150 мг 1 раз в 2 нед, 200 мг 1 раз в 2 нед, 100 мг раз в неделю и 150 мг раз в неделю. Достижение первичной конечной точки (ACR20) отмечено у 46% пациентов группы плацебо (ПЛ) и у 49; 67; 65 и 72% пациентов в группах, получавших САР в перечисленных выше дозах, соответственно. Эффективность всех доз САР (за исключением 100 мг 1 раз в 2 нед) была статистически значимо выше, чем в группе ПЛ. Сходные данные получены при анализе «вторичной» конечной точки (DAS28 <2,6): САР 150 мг раз в 2 нед (p=0,0152), САР 200 мг 1 раз в 2 нед (p=0,0018), САР 100 мг раз в неделю (p=0,0107) и САР 150 мг раз в неделю (p=0,0005) по сравнению с ПЛ. Поскольку эффективность и безопасность САР при введении 1 раз в неделю и 1 раз в 2 нед была сходной, в исследованиях фазы III эти параметры оценивались при использовании САР в дозах 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед.

#### РКИ фазы III

Основные материалы РПКИ фазы III САР суммированы в табл. 2. В исследование MOBILITY (часть В) [18] было включено 1369 пациентов с РА с недостаточной эффективностью МТ (у 20% имела место резистентность к ГИБП), которым проводилось лечение САР в дозах 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на группы ПЛ, САР 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед. «Первичными» конечными точками были эффект по ACR20 (через 24 нед), динамика HAQ-DI (через 16 нед) и счета Шарпа / ван дер Хейде (через 52 нед). «Вторичными» конечными точками были стойкий эффект по ACR70 (сохранение эффекта

Таблица 1 Характеристика исследований CAP при РА

Исследование	Популяция	Лечение	Контроль	Длительность, нед	Первичные конечные точки
<i>Рандомизированные контролируемые исследования</i>					
M.C. Genovese и соавт. [18], MOBILITY-B	n=306 Резистентность к МТ (24,4% применяли ГИБП)	CAP + МТ Дозы CAP: 100 мг раз в неделю, 150 мг раз в неделю, 100 мг 1 раз в 2 нед, 150 мг 1 раз в 2 нед, 200 мг 1 раз в 2 нед	ПЛ + МТ	12	ACR20 (12 нед)
R. Fleischmann и соавт. [19], TARGET	n=546 Резистентность/непереносимость ингибиторов ФНО $\alpha$	CAP + БПВП Дозы CAP 150 мг 1 раз в 2 нед 200 мг 1 раз в 2 нед	ПЛ + БПВП	24	ACR20 (24 нед) Динамика HAQ-DI* по сравнению с исходным (12 нед)
G.R. Burmester и соавт. [20], MONARCH	n=369 Резистентность/непереносимость МТ	Монотерапия CAP Доза CAP 200 мг 1 раз в 2 нед	Монотерапия АДА	24	Динамика DAS28-COЭ (24 нед)
<i>Открытые исследования</i>					
A.F. Wells и соавт. [21], ONE	n=132	CAP 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед		24	ACR20/50/70; синтез АЛА
P. Emery и соавт. [22], ASCERTAIN	n=202 Резистентность/непереносимость ингибиторов ФНО $\alpha$	CAP+ БПВП Дозы CAP 150 мг 1 раз в 2 нед 200 мг 1 раз в 2 нед	ТЦЗ + БПВП Доза ТЦЗ 4–8 мг/кг		Безопасность
M.C. Genovese и соавт. [23], EXTEND Открытая фаза исследований MOBILITY, TARGET, ASCERTAIN, ONE	n=2023 Резистентность/непереносимость БПВП и ингибиторов ФНО $\alpha$	CAP + БПВП Монотерапия CAP		264 (минимально)	Безопасность

**Примечание.** MOBILITY-B – Monoclonal Antibody to IL-6R $\alpha$  in RA Patients: a Pivotal Trial with X-ray, HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire without Disability Index, ACR – Американская коллегия ревматологов, DAS – Disease Activity Score, АЛА – антилекарственные антитела.

≥6 мес) и динамика индексов активности РА. Как видно из табл. 2, обе дозы CAP по всем параметрам превосходили ПЛ ( $p < 0,0001$ ), эффективность CAP сохранялась в течение 52 нед. Предшествующая терапия ГИБП не влияла на эффективность лечения CAP.

В исследование TARGET (24 нед) [19] вошли пациенты с недостаточным эффектом или низкой толерантностью к лечению ингибиторами ФНО $\alpha$ , которые (как и в предыдущем исследовании) были рандомизированы (1:1:1) на группы, получавшие CAP 150 мг 1 раз в 2 нед, 200 мг 1 раз в 2 нед и ПЛ. Все пациенты продолжали лечение БПВП (МТ, лефлуноמיד, сульфасалазин, гидроксихлорохин), а 60% пациентов – низкими дозами глюкокортикоидов (ГК). Эффективность CAP 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед (ACR20) была достоверно выше, чем ПЛ ( $p < 0,0001$ ). Сходные данные отмечены в отношении динамики HAQ-DI. Прием ГК не влиял на результаты терапии.

Особый интерес представляет исследование MONARCH (длительность 24 нед), в котором сравнивалась эффективность монотерапии CAP и АДА [20]. В исследование вошли 369 пациентов с недостаточной эффективностью (или плохой переносимостью) МТ, которые были рандомизированы на две группы: CAP 200 мг 1 раз в 2 нед и АДА (40 мг 1 раз в 2 нед). «Первичными» конечными точками были динамика DAS28-COЭ, а «вторичными» конечными точками – эффект по ACR/20/50/70, динамика HAQ-DI, SF-36 (The Short Form-36), FACIT-F (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale). Исследование завершили 90% пациентов в группе CAP и 84% пациентов в группе АДА. Снижение DAS28-COЭ было более значимым в группе CAP (-3,28), чем АДА

(-2,20;  $p < 0,0001$ ). Частота ремиссии (DAS28-COЭ  $< 2,6$ ) была достоверно выше в группе CAP (26,6%), чем АДА (7%;  $p < 0,0001$ ). Следует, однако, подчеркнуть, что комбинированная терапия АДА и МТ эффективнее монотерапии АДА [24], в то время как эффективность ТЦЗ меньше зависит от сопутствующего применения МТ [25]. По данным открытой фазы этого исследования, эффективность терапии в группах пациентов, продолжавших получать монотерапию CAP (200 мг 1 раз в 2 нед) и «переключенных» с АДА на CAP (200 мг 1 раз в 2 нед), сходна, однако положительная динамика HAQ-DI более выражена у пациентов, леченных CAP, чем у «переключенных» с АДА на CAP [26].

Недавно было завершено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (РПКИ) фазы III КАКЕНАСI, в которое было включено 243 пациента с РА, активным, несмотря на лечение МТ [27]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1:1 на группы, получавшие CAP 150 мг раз в 2 нед, CAP 200 мг раз в 2 нед, ПЛ (24 нед) в комбинации с МТ, а через 24 нед пациенты группы ПЛ были «переключены» на лечение CAP 150 мг раз в 2 нед или CAP 200 мг 1 раз в 2 нед. Эффективность CAP (ACR20) была достоверно выше, чем ПЛ (см. табл. 2), и сохранялась в течение 52 нед. Эффект по ACR20 имел место у 71,6% пациентов в группе CAP 150 мг 1 раз в 2 нед, 60% пациентов в группе CAP 200 мг 1 раз в 2 нед, а у пациентов в группе ПЛ, «переключенных» на лечение CAP (через 24 нед), – соответственно 64,3 и 66,7%. Динамика индекса HAQ-DI ( $\geq 0,3$  ед) не зависела от дозы CAP. Сходные закономерности получены при анализе других «вторичных» конечных точек. При более детальном анализе полученных данных оказалось, что лечение CAP в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед бы-

Таблица 2 Эффективность и безопасность САР при РА по данным РПКИ

Исследование	Характеристика пациентов	САР/контроль	«Первичная» конечная точка	«Вторичная» конечная точка	НЛР
M.C. Genovese и соавт. [18], MOBILITY-B	Резистентные к МТ	1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ 3. ПЛ + МТ	<b>ACR20 (24 нед)</b> САР 150 мг vs ПЛ 58% vs 33,4% p<0,0001 САР 200 мг vs ПЛ 66,4% vs 33,4% p<0,0001 <b>HAQ-DI (16 нед)</b> САР 150 мг vs ПЛ -0,53 vs -0,29 p<0,0001 САР 200 мг vs ПЛ -0,55 vs -0,29 p<0,0001 <b>Счет Шарпа / ван дер Хейде</b> САР 150 мг vs ПЛ 0,90 vs 2,78 p<0,0001 САР 200 мг vs ПЛ 0,25 vs 2,78 p<0,0001	<b>ACR70 (24 нед)</b> САР 150 мг vs ПЛ 12,8% vs 3% p<0,0001 САР 200 мг vs ПЛ 14,8% vs 3% p<0,0001 <b>DAS28-СРБ (24 нед)</b> САР 150 мг vs ПЛ 27,8% vs 10,1% p<0,0001 САР 200 мг vs ПЛ 34,1% vs 10,1% p<0,0001 <b>СДАI (24 нед)</b> САР 150 мг vs ПЛ 10,3% vs 5% p<0,0001 САР 200 мг vs ПЛ 13,8% vs 5% p<0,0001	<b>Тяжелые НЛР</b> 1. 8,8% 2. 11,3% 3. 5,4% <b>НЛР, ведущие к прерыванию лечения</b> 1. 12,5% 2. 13,9% 3. 4,7% <b>Инфекции</b> 1. 40,1% 2. 36,6% 3. 31,1% <b>Иньекционные реакции</b> 1. 9% 2. 10,1% 3. 1,2% <b>Опухоли</b> 1. 0,9% 2. 0,7% 3. 0,2% <b>НЛР, ведущие к летальности</b> 1. 0,5% 2. 0,2% 3. 0,5% p>0,05 во всех случаях
R. Fleischmann и соавт. [19], TARGET	Резистентные к ингибиторам ФНОα	1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП 3. ПЛ + БПВП	<b>ACR20 (24 нед)</b> САР 150 мг vs ПЛ 55,8% vs 33,7% p<0,0001 САР 200 мг vs ПЛ 60,9% vs 33,7% p<0,0001 <b>HAQ-DI (12 нед)</b> САР 150 мг vs ПЛ -0,5 vs -0,23 p<0,01 САР 200 мг vs ПЛ -0,6 vs -0,3 p<0,001	<b>ACR50 (24 нед)</b> САР 150 мг vs ПЛ 37% vs 18,2% p<0,0001 САР 200 мг vs ПЛ 40,8% vs 18,2% p<0,0001 <b>ACR70 (24 нед)</b> САР 150 мг vs ПЛ 19,9% vs 7,2% p<0,0001 САР 200 мг vs ПЛ 16,3% vs 7,2% p<0,0001	<b>Тяжелые НЛР</b> 1. 3,3% 2. 5,43% 3. 3,3% <b>НЛР, ведущие к прерыванию лечения</b> 1. 7,75% 2. 9,2% 3. 4,4% <b>Инфекции</b> 1. 22,11% 2. 30,4% 3. 26,5% <b>Иньекционные реакции</b> 1. 7,2% 2. 8,2% 3. 1,1% <b>Опухоли</b> 1. 1% 2. 1% 3. 1% <b>НЛР, ведущий к летальности</b> 1. 0% 2. 0% 3. 0,6% p>0,05 во всех случаях
G.R. Burmester и соавт. [20], MONARCH	Резистентные к МТ	1. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия 2. АДА 40 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия	<b>DAS28-СO3 (24 нед)</b> САР vs АДА 3,5 vs 4,5% p<0,0001	<b>DAS28-СРБ &lt;2,6 (24 нед)</b> САР vs АДА 26,6% vs 7% p<0,0001 <b>HAQ-DI (24 нед)</b> САР vs АДА 1 vs 2 p<0,0037 <b>ACR20 (24 нед)</b> САР vs АДА 71,4% vs 58,4% p<0,0072 <b>ACR50 (24 нед)</b> САР vs АДА 45,7% vs 29,7% p<0,0017 <b>ACR70 (24 нед)</b> САР vs АДА	<b>Тяжелые НЛР</b> 1. 4,9% 2. 6,5% <b>НЛР, ведущие к прерыванию лечения</b> 1. 6,0% 2. 7,1% <b>Инфекции</b> 1. 28,8% 2. 27,7% <b>Тяжелые инфекции</b> 1. 1,1% 2. 1,1% <b>Нейтропения</b> 1. 13,5% 2. 0,5% <b>Иньекционные реакции</b> 1. 17,2%

Продолжение табл. 2

Исследование	Характеристика пациентов	САР/контроль	«Первичная» конечная точка	«Вторичная» конечная точка	НЛР
				23,4% vs 11,9%	2. 4,3% <b>Летальность</b> 1. 0,5% 2. 0% p>0,05 во всех случаях
Y. Такака и соавт. [27], KAKENASI	Резистентные к МТ	<b>24 нед</b> 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ 3. ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ 2. ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ 3. ПЛ + МТ	<b>ACR20 (24 нед)</b> САР 150 мг vs ПЛ 67,9% vs 14,8% p<0,0001 САР 200 мг vs ПЛ 57,5% vs 14,8% p<0,0001	<b>ACR50 (52 нед)</b> ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед 57,1% ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 66% САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 45,7% САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 60% <b>ACR70</b> ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед 28,6% ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 20% САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 35,8% САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 27,5% <b>DAS28-СРБ &lt;2,6</b> ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед 50% ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 60% САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 50,6% САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 53,8% <b>СДАИ &lt;2,8</b> ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед – 7,1% ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 0% САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 21,0% САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 18,8% <b>SDAI &lt;3,3</b> ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед – 14,3% ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 6,7% САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 23,5% САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 22,5% <b>HAQ-DI (MCID ≥0,3)</b> ПЛ + САР 150 мг 1 раз в 2 нед – 64,3% ПЛ + САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 53,3% САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 56,8% САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ – 53,8%	
H. Kameda и соавт. [28], HARUKA	Резистентные к БПВП (кроме МТ)	1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП	<b>ACR20 (24 нед)</b> 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 73,3% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 64,5% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 80% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 73% <b>ACR50</b> 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 46,7% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 45,2% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 66,7% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 53,3% <b>ACR70</b> 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 30,7% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 25,8% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 40% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 33,3% <b>DAS28-СРБ (&lt;2,6) (24 нед)</b> 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 50% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 45,2% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 60% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 73,3% <b>DAS28-СРБ (&lt;2,6) (52 нед)</b> 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 50% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 51,6% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 66,7% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 60% <b>HAQ-DI (MCID ≥0,3) (24 нед)</b> 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 53,3% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 41,9% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 60% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 46,7% <b>HAQ-DI (MCID ≥0,3) (52 нед)</b> 1. САР 150 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 56,7% 2. САР 200 мг 1 раз в 2 нед, монотерапия – 54,8% 3. САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 66,7% 4. САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП – 40,0%	<b>Тяжелые НЛР</b> 1. 2,2% 2. 6,5% 3. 0% 4. 20,0% <b>НЛР, ведущие к прерыванию лечения</b> 1. 3,3% 2. 0% 3. 13,3% 4. 33,3% <b>Инфекции</b> 1. 70,0% 2. 52,6% 3. 33,3% 4. 40,0% <b>НЛР, ведущие к летальности</b> 1. 0% 2. 0% 3. 0% 4. 0%	

стрее вызывает снижение активности РА, чем в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед. Так, через 12 нед эффект терапии (SDAI  $\leq 3,3$ ) отмечен в группе САР 150 мг 1 раз в 2 нед у 2,5% пациентов, в группе САР 200 мг 1 раз в 2 нед — у 8,8% ( $p < 0,01$ ); а в группе ПЛ отсутствовал; через 24 нед — у 6,2; 12,5 ( $p < 0,01$ ) и 1,2% соответственно. Сходные данные получены и при использовании индекса CDAI ( $< 2,8$ ): 1,2; 6,3 ( $p < 0,05$ ) и 0% соответственно (через 12 нед) и -6,2; 10 ( $p < 0,05$ ) и 1,2% через 24 нед соответственно. Нормализация концентрации СРБ ( $\leq 0,02$  мг/л) имела место через 2 и 4 нед у 22,5 и 39,2% пациентов, получавших САР в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед, и у 33,8 и 51,9% — в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед. В группе ПЛ нормализации СРБ не отмечено на протяжении всего периода лечения (со 2-й до 24-й недели).

Целью исследования HARUKA [28] было изучение длительной эффективности и безопасности монотерапии САР и комбинированной терапии САР и БПВП (кроме МТ) при РА. Было показано, что САР в дозах 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед эффективен у пациентов с активным РА как в виде монотерапии, так и в комбинированной терапии с БПВП и характеризуется удовлетворительным профилем безопасности.

Анализ материалов РПКИ MOBILITY и TARGET ( $n=1743$ ) свидетельствует о более высокой эффективности САР в дозах 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед по сравнению с ПЛ независимо от пола, возраста, «серопозитивности» по ревматоидному фактору (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), индекса массы тела, числа предшествующих БПВП, курения. Отмечена умеренная тенденция к более низкой эффективности САР в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед у пациентов, «серонегативных» по РФ и АЦЦП и с массой тела  $> 100$  кг [29].

Из 1197 пациентов, включенных в исследование MOBILITY (Monoclonal Antibody to IL-6R $\alpha$  in RA Patients: a Pivotal Trial with X-ray), 901 пациент вошел в открытую фазу исследования EXTEND [23], в течение которой (1 год) они получали лечение САР в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед, а в случае развития НЛР — 150 мг 1 раз в 2 нед. Не выявлено снижения клинической эффективности терапии и «потери» эффекта при снижении дозы САР с 200 мг 1 раз в 2 нед до 150 мг 1 раз в 2 нед, но более выраженное замедление прогрессирования деструкции суставов у пациентов, которые в течение всего периода лечения получали САР в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед. Сходные данные получены при оценке результатов 5-летнего наблюдения пациентов РКИ MOBILITY [30] и объединенной группы пациентов, вошедших в РКИ MOBILITY и TARGET [31]. Согласно предварительному анализу результатов исследования EXTEND, отмена БПВП не приводит к снижению эффективности терапии САР ( $n=42$ ), по сравнению с пациентами, получавшими в течение всего периода наблюдения комбинированную терапию САР и БПВП ( $n=1851$ ) или монотерапию САР ( $n=111$ ) [32].

В другом исследовании в рамках программы ASCERTAIN-EXTEND было показано, что «переключение» пациентов с приема САР 150 мг 1 раз в 2 нед и ТЦЗ 4 мг 1 раз в 4 нед на САР 200 мг 2 раза в 2 нед приводит к достоверному нарастанию эффективности терапии, особенно у пациентов, ранее получавших ТЦЗ с недостаточным эффектом [33, 34].

Определенный интерес представляют результаты лечения САР российской популяции пациентов с РА ( $n=151$ ) [35], которые вошли в РКИ MOBILITY. У пациентов в обеих группах САР (по сравнению с ПЛ) отмечено статистиче-

ски значимое улучшение: эффект по ACR20, частота ремиссии (DAS28-СРБ  $< 2,6$  и CDAI  $\leq 2,8$ ) через 24 нед, положительная динамика индекса HAQ-DI через 16 нед, замедление прогрессирования структурных изменений суставов.

### Состояние здоровья по мнению пациента (patient-reported outcome)

В настоящее время наряду со стандартными параметрами эффективности противовоспалительной терапии РА (индексы активности, динамика прогрессирования деструкции суставов и др.) особое внимание привлекают показатели, которые определяются как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome — PRO) [36–38]. К ним относятся выраженность боли, усталость, качество сна, общее самочувствие, настроение и др., оказывающие значительный эффект на физическое и психологическое здоровье пациентов [39–41], но не всегда коррелирующие с лабораторными (и даже клиническими) биомаркерами активности воспаления, а также мнением врача о состоянии больного и эффективности терапии. Все это вместе взятое затрудняет реализацию стратегии терапии РА — «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target) [42].

Участие ИЛ6 в регуляции функции центральной нервной системы и эндокринной системы (ось гипоталамус—гипофиз—надпочечник) свидетельствует о потенциальной патогенетической роли этого цитокина в развитии широкого спектра клинических симптомов (боль, усталость, депрессия и др.), являющихся основными компонентами PRO при РА [43–46]. В связи с этим анализ влияния САР на показатели PRO при РА представляет особый интерес [47].

По данным РКИ MOBILITY, лечение САР в дозах 150 мг 1 раз в 2 нед и САР 200 мг 1 раз в 2 нед через 16, 24 и 52 нед ассоциировалось с достоверным увеличением числа пациентов, достигших клинически значимой положительной динамики индекса HAQ-DI ( $\geq 0,3$ ) по сравнению с ПЛ ( $p=0,0012$  и  $p < 0,0001$  через 16 нед соответственно и  $p < 0,0001$  через 24 и 52 нед соответственно) [18]. Post-hoc анализ результатов этого исследования [48] подтверждает выраженное положительное влияние САР на показатели качества жизни, связанного со здоровьем (Health Related Quality of Life — HRQL) и общего состояния по мнению пациента (patient global assessment — PtGA): выраженность боли (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ), HAQ-DI, FACIT-F, SF-36. По данным этого анализа, лечение САР (150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед) приводило к значительному улучшению показателей PtGA, боли, индексов HAQ-DI и FACIT-F уже через 2 нед от начала терапии, которое сохранялось в течение 24 и 52 нед ( $p < 0,0001$ ; табл. 3). Кроме того, лечение САР ассоциировалось с улучшением «физического» и «психологического» компонентов индекса SF-36 по сравнению с ПЛ ( $p < 0,05$  через 24 нед) и всех 8 доменов SF-36 (через 24 и 52 нед;  $p < 0,05$ ). В целом, число пациентов с «минимально клинически эффективными различиями» (minimally clinically important differences — MCIDs) в группах САР было достоверно выше, чем в группе ПЛ, в отношении всех анализируемых показателей PRO и отдельных доменов SF-36 ( $p < 0,05$ ). Значимая положительная динамика показателей PRO имела место у подавляющего большинства пациентов (59–90%), у которых отмечался эффект терапии (ACR20). Число пациентов, у которых отмечена нормализация значений почти всех доменов FACIT-F и SF-36 (через 24 нед), было достоверно выше в группе, получавшей САР 150 мг 1 раз в 2 нед и особенно 200 мг 1 раз в 2 нед, чем ПЛ ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3** Динамика показателей состояния здоровья по мнению пациента (patient-reported outcome – PRO) на фоне лечения САР при РА

Исследование	Лечение (n)	Исходный	Динамика через 24 нед от исходного	Динамика через 52 нед от исходного
<i>MOBILITY [17, 18]</i>				
Боль	САР 150 мг + МТ (n=400)	65,4±21,4	-28,5±1,4 (p<0,001)	-32,7±1,4 (p<0,0001)
	САР 200 мг + МТ (n=399)	66,7±21,4	-31,8±1,3 (p<0,001)	-33,1±1,4 (p<0,001)
	ПЛ + МТ (n=398)	63,7±19,9	-15,4±1,4 (p<0,001)	-19,3±1,6 (н.д.)
Недомогание	САР 50 мг + МТ (n=400)	26,3±9,8	8,6±0,5 (p<0,001)	9,1±0,5 (p<0,001)
	САР 200 мг + МТ (n=399)	25,9±10,4	27,2±0,5 (p<0,001)	9,2±0,5 (p<0,001)
	ПЛ + МТ (n=398)	27,2±10,4	5,8±0,5 (н.д.)	6,1±0,5 (н.д.)
Нарушение настроения (депрессия и др.)	САР 150 мг + МТ (n=400)	39,0±11,3	5,7±0,6 (p<0,05)	7,1±0,6 (н.д.)
	САР 200 мг + МТ (n=399)	38,7±12,0	8,2±0,6 (p<0,001)	8,4±0,6 (p<0,001)
	ПЛ + МТ (n=398)	38,9±11,4	3,9±0,6 (н.д.)	5,5±0,7 (н.д.)
<i>TARGET [19]</i>				
Боль	САР 150 мг + БПВП (n=181)	71,0±19,3	-26,9 (p<0,001)	-31,9±2,1 (p<0,001)
	САР 200 мг + БПВП (n=184)	74,9±18,4	-30,6 (p<0,001)	-33,7±2,0 (p<0,0001)
	ПЛ + БПВП (n=181)	71,6±18,2	н.д.	-21,3±2,3 (н.д.)
Недомогание	САР 150 мг + БПВП (n=181)	23,5±10,6	8,0±0,7 (p<0,05)	9,9±0,8 (p<0,05)
	САР 200 мг + БПВП (n=184)	23,1±10,8	9,5±0,7 (p<0,001)	10,1±0,8 (p<0,05)
	ПЛ + БПВП (n=181)	23,7±10,8	5,6±0,7 (н.д.)	6,8±0,9 (н.д.)
Нарушение настроения (депрессия и др.)	САР 150 мг + БПВП (n=181)	38,6±11,4	5,1±0,8 (н.д.)	6,3±0,8 (н.д.)
	200 мг + БПВП (n=184)	38,6±11,4	6,5±0,7 (p<0,001)	6,8±0,8 (н.д.)
	ПЛ + БПВП (n=181)	38,5±11,4	3,5±0,7 (н.д.)	4,7±0,9 (н.д.)
<i>MONARCH [20]</i>				
Боль	200 мг (n=184)	70,9±18,8	-32,2±1,8 (p<0,001)	Нет данных
	АДА (n=185)	70,3±19,3	-27,4±1,8 (н.д.)	
Недомогание	200 мг (n=184)	23,6±8,8	10,2±0,7 (н.д.)	
	АДА (n=185)	24,4±10,3	8,4±0,7 (н.д.)	
Нарушение настроения (депрессия и др.)	200 мг (n=184)	36,4±10,4	7,9±0,8 (н.д.)	
	АДА (n=185)	39,6±11,6	6,8±0,8 (н.д.)	

*Примечание.* Значения представлены в виде среднего ± стандартное отклонение; н.д. – не достоверно.

По данным исследования TARGET, лечение САР в дозах 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг/нед сопровождалось достоверной положительной динамикой индекса HAQ-DI (p=0,0007 и p=0,0004 соответственно). Кроме того, по сравнению с ПЛ, у большего числа пациентов наблюдалось клинически значимая положительная динамика HAQ-DI (≥0,22 ед.) [49]: 47% в группе САР 150 мг 1 раз в 2 нед (p=0,0137), 56% в группе САР 200 мг 1 раз в 2 нед (p=0,0001) и 35,4% в группе ПЛ [19]. По данным анализа post-hoc, лечение САР в комбинации с БПВП ассоциировалось с достоверной положительной динамикой параметров PGA и боли (p<0,0001 через 12 и 24 нед), HAQ-DI (p<0,001 через 12 нед и p<0,05 через 24 нед), «физического» (p<0,001 через 24 нед) и «психологического» (p<0,05 через 12 нед) компонентов SF-36. Значительная положительная динамика в группах, получавших обе дозы САР, отмечена в отношении почти всех доменов SF-36 через 12 и 24 нед (p<0,05). Кроме того, отмечено значительное улучшение показателя WSA-RA (Work Productivity Survey-Rheumatoid Arthritis) в группах САР 150 мг 1 раз в 2 нед (p=0,0004) и САР 200 мг 1 раз в 2 нед (p=0,0003) по сравнению с ПЛ, в отношении влияния на такие параметры, как «презентеизм» (присутствие на рабочем месте, но со сниженной производительностью труда) и «абсентеизм» (отсутствие на рабочем месте). Число пациентов, имеющих улучшение (согласно MCIDs) подавляющего большинства параметров PRO, в группах, получавших САР, было достоверно больше, чем в группе ПЛ (p<0,05).

В исследовании MONARCH показатели HAQ-DI, SF-36 и FACIT-F были «вторичными» конечными точками,

которые анализировались у всех пациентов через 24 нед [20]. Положительная динамика среднего значения HAQ-DI в группе пациентов, получавших САР 200 мг 1 раз в 2 нед (-0,61), была более существенной, чем в группе АДА 40 мг 1 раз в 2 нед (p=0,0037). Число пациентов с «клинически значимым улучшением» (≥0,22 и ≥0,3 ед) было больше на фоне САР, чем АДА (p<0,01 в обоих случаях). Преимущества САР по сравнению с АДА отмечены в отношении динамики «физического» компонента SF-36 уже через 12 нед терапии, в то время как статистически достоверные различия в динамике индекса FACIT-F и значения «психологического» компонента SF-36 (через 24 нед) отсутствовали.

Интересные данные получены при использовании для оценки эффективности САР (PKI TARGET и MONARCH), индекса RAID (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease) [50], представляющего собой композитный индекс, отражающий основные компоненты PRO [51–54]. Установлено, что лечение САР в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед (TARGET) и САР 200 мг 1 раз в 2 нед (MONARCH) достоверно эффективнее ПЛ (в комбинации с БПВП) и АДА соответственно в отношении динамики индекса RAID через 12 нед (-0,93 и -1,13; -0,49 соответственно) и 24 нед (-0,75 и -1,1; -0,78 соответственно; p<0,05). В целом, эффект терапии САР был более выражен в отношении «физического» домена (боль), чем «психологического» домена (эмоциональное состояние). Анализ post-hoc исследования MONARCH [51] также свидетельствует о достоверно более высокой эффективности монотерапии САР, чем АДА, в отношении таких показателей (или индексов) PRO, как

HAQ-DI ( $p < 0,005$ ), PtGA ( $p < 0,001$ ), боль по ВАШ ( $p < 0,001$ ), «физический» компонент SF-36 ( $p < 0,001$ ), значение индекса RAID ( $p < 0,001$ ), утренняя скованность по ВАШ ( $p < 0,005$ ), WSA-RA ( $p < 0,005$ ). У большего числа пациентов, получавших САР, по сравнению с АДА, отмечено значимое MCID таких индексов, как HAQ-DI ( $p < 0,01$ ), RAID ( $p < 0,001$ ), SF-36 ( $p < 0,05$ ), а также утренней скованности ( $p < 0,005$ ) и нормализации индекса HAQ-DI ( $p < 0,005$ ).

По данным *post-hoc* анализа материалов всех трех РПКИ (TARGET, MOBILITY, MONARCH), лечение САР характеризовалось более быстрым и существенным подавлением боли, чем ПЛ и АДА, в то время как по влиянию на выраженность усталости САР превосходил ПЛ, но не отличался от АДА [55, 56].

### Метаанализ эффективности и безопасности сарилумаба

Результаты метаанализа 53 РПКИ, касающегося сравнения эффективности и безопасности комбинированной терапии САР и МТ или других БПВП (исследования MOBILITY-A, MOBILITY-B, TARGET), других ГИБП и ингибиторов JAK-киназы [57], свидетельствуют о сходной эффективности лечения САР (150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед) с другими инновационными противовоспалительными препаратами. Эффективность САР в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед была выше, чем ингибиторов JAK-киназы – барицитиниба (БАРИ) в дозе 2 мг/сут и тофацитиниба (ТОФА), а также ингибитора ФНО $\alpha$  цертолизумаба пэгол (ЦЗП) в отношении торможения прогрессирования деструкции суставов (счет Шарп / ван дер Хейде) через 24 нед. У пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО $\alpha$ , САР 200 мг 1 раз в 2 нед обладал сходной эффективностью (ACR20/50/70) с ингибитором костимуляции Т-клеток (абатацепт – АБЦ), МАТ к ФНО $\alpha$  (голимумаб – ГЛМ), ТЦЗ (4 мг 1 раз в 4 нед и 8 мг 1 раз в 4 нед) и МАТ к CD20 В-клеток – ритуксимабом (РТМ). САР превосходил БАРИ в отношении эффекта по ACR50 и АБЦ, ГЛМ, ТЦЗ (4 мг в/в) и РТМ в отношении частоты достижения ремиссии (DAS <2,6). САР в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед превосходил БАРИ и РТМ (достижение DAS28 <2,6) и уступал ТЦЗ (ACR20 и DAS28 <2,6).

По данным метаанализа 9 РПКИ [58], монотерапия САР 200 мг 1 раз в 2 нед эффективнее монотерапии АДА 40 мг 1 раз в 2 нед по всем анализируемым «конечным точкам», монотерапии ингибитором Янус-киназы – ТОФА в отношении эффекта по ACR20. По сравнению со стандартными БПВП, монотерапия САР 200 мг 1 раз в 2 нед эффективнее этих препаратов при анализе по ACR20/50/70, частоте ремиссии (DAS28 <2,6) и не отличается в отношении динамики HAQ-DI. Кроме того, эффективность САР 200 мг 1 раз в 2 нед была сходной с монотерапией ЦЗП и этанерцептом (ЭТЦ). Частота НЛР на фоне лечения САР была сходной с терапией другими ГИБП и ингибиторами Янус-киназы.

### Биомаркеры

В серии исследований изучалось влияние терапии САР на различные биомаркеры, отражающие активность воспаления и деструкцию костной и хрящевой ткани. По данным А Воуарати и соавт. [59] (РКИ MOBILITY), исследовавших в динамике концентрацию RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), СРБ, матриксных металлопротеиназ (ММП), коллагена типов I (C1), II (C2)

и III (C3), которые коррелируют с активностью синовиального воспаления и костной деструкции при РА, лечение САР приводит к достоверному снижению уровня СРБ ( $p < 0,001$ ) через 12 нед и RANKL через 2 нед ( $p < 0,05$ ) и через 12 нед ( $p < 0,01$ ). В другом исследовании [60], выполненном в рамках РКИ TARGET, проведен анализ очень широкого спектра лабораторных биомаркеров, отражающих активность воспаления синовиальной оболочки, повреждение хрящевой и костной ткани, фенотип поражения синовиальной оболочки суставов (лимфоидный и миелоидный) при РА, которые ранее изучались в аспекте прогнозирования эффективности терапии ГИБП [61–65]. К ним относятся маркеры синовиального воспаления: ММП3, фрагмент коллагена типа I, расщепленный ММП (collagen type I MMP-cleaved fragment – C1M), фрагмент коллагена типа III, расщепленный ММП (collagen type I MMP-cleaved fragment – C3M); маркеры повреждения хрящевой и костной ткани: RANKL, остеопротегерин (ОПГ), остеокальцин (ОК); маркеры, отражающие лимфоидный и миелоидный фенотип синовиальной оболочки: хемокины, CXCL13 (CXC motif ligand 13) и sICAM1 (soluble intercellular adhesion molecule 1) соответственно; другие маркеры лимфоидной и миелоидной активации: ИЛ8, кальпротектин, BAFF (B cell-activating factor), CXCL10 (C-X-C motif chemokine 10). Установлено, что на фоне лечения САР отмечается достоверное снижение концентрации C1M, C3M, CXCL13, ММП3, RANKL через 24 нед от начала терапии. Интересно, что эффективность САР была выше у пациентов с более низким исходным уровнем sICAM1. Ранее было показано, что нормализация концентрации C1N и ММП3 наблюдается на фоне лечения ТЦЗ [66], а эффективная терапия РТМ [67] и ЭТЦ [68] ассоциируется со снижением концентрации RANKL, которая в свою очередь коррелирует с образованием эрозий в суставах при РА [69]. В отличие от данных, полученных при изучении ТЦЗ [61], связи между увеличением базального уровня CXCL13 и эффективностью терапии САР не обнаружено. Примечательно, что базальное увеличение уровня ИЛ6 (исследования MOBILITY и MONARCH), с одной стороны, ассоциируется с быстрым прогрессированием деструкции суставов, а с другой – с эффективностью терапии САР, но не АДА [70]. При этом прогностическая «ценность» концентрации ИЛ6 была выше, чем СРБ. Интересно, что базальная концентрация ИЛ6 и СРБ не коррелировала с эффективностью терапии ТЦЗ [71]. Имеются данные о том, что монотерапия САР (исследование MONARCH) в большей степени вызывает увеличение уровня гемоглобина и снижение выраженности анемии, чем АДА, причем этот эффект не связан с подавлением активности РА [72]. Кроме того, на фоне комбинированной терапии САР и БПВП наблюдается снижение уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина [73], что может иметь важное значение для выбора терапии в пользу САР у пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа.

### Безопасность

Лечение САР ассоциируется с развитием НЛР, характерных для ингибиции ИЛ6 [74] (табл. 4 и 5). К ним относятся инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) и мочеполовой системы, нейтропения, дислипидемия, увеличение концентрации печеночных трансаминаз и некоторые другие [17–20]. Представляет интерес анализ длительной (в течение 7 лет) безопасности терапии САР у 2887 пациен-

тов, получавших комбинированную терапию, и 471 пациентом – монотерапию, кумулятивная частота НЛР у которых составила соответственно 8188 и 812 пациенто-лет [75], значения коэффициента заболеваемости (incidence rate – IR) на 100 пациенто-лет для тяжелых НЛР – 9,4 и 6,6, тяжелых инфекций – 3,7 и 1,0, простого герпеса (без случаев диссеминации) – 0,6 и 0,5, перфорации кишечника – 0,1 и 0, кардиоваскулярных осложнений – 0,5 и 0,2, злокачественных новообразований – 0,7 и 0,6 соответственно. В целом, частота НЛР и тяжелых НЛР на фоне монотерапии САР (151,8 и 6,7 на 100 пациенто-лет) и комбинированной терапии САР и МТ или БПВП (144,2 и 9,4) была такая же, как и при лечении ТЦЗ (224,5 и 12,6 соответственно в течение 36 мес) [76]. IR в отношении тяжелых инфекций на фоне монотерапии и комбинированной терапии САР (1,0 и 3,7 на 100 пациенто-лет) соответствует этому показателю для ТЦЗ. Частота нейтропении (<1000 клеток/мм<sup>3</sup>) составила 13 и 15%, соответствует данным РПКИ и не ассоциируется с нарастанием риска инфекционных осложнений. Полагают, что на фоне ингибиции ИЛ6 нейтропения связана с «маргинацией» (образованием пристеночного пула) нейтрофилов, но не нарушением их функции [77, 78], а именно – не индуцирует апоптоз нейтрофилов, нарушение «респираторного взрыва», экспрессию молекул адгезии и хемотаксиса [79].

Известно, что эффективная противовоспалительная терапия РА ассоциируется с увеличением концентрации триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [80]. Сходная динамика лабораторных показателей наблюдается при длительном лечении пациентов РА САР. Тем не менее частота кардиоваскулярных осложнений на фоне моно- и комбинированной терапии САР составила 0,5 и 0,2 на 100 пациенто-лет, что соответствует частоте этих осложнений в общей популяции пациентов с РА (1,4 на 100 пациенто-лет, не получающих БПВП, 1,2 на 100 пациенто-лет, леченных БПВП) [81]. Связь между ингибицией ИЛ6Р и кардиоваскулярными осложнениями следует рассматривать в рамках «липидного» парадокса, суть которого заключается в более слабой связи между концентрацией ХС ЛПНП и риском кардиоваскулярных осложнений при РА, чем в общей популяции [82]. Более того, учитывая патогенетическое значение ИЛ6 в развитии атеросклеротического поражения сосудов, его ингибирование потенциально может приводить к снижению риска кардиоваскулярных катастроф [83–86].

Перфорация кишечника – тяжелое осложнение терапии ингибиторами ИЛ6Р [87, 88] – на фоне лечения САР (IR 0,1 и 0 на 100 пациенто-лет соответственно) наблюдается реже, по сравнению с ТЦЗ (0,3 на 100 пациенто-лет) [59]. Более того, в группах САР большинство пациентов получали ГК и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), увеличивающие риск развития перфорации кишечника [87]. Фактически значение IR 0,1 на фоне САР соответствует этому показателю у пациентов с РА (n=1 430 000), получавших ГИБП без ГК (IR 0,1 на 100 пациенто-лет) и в комбинации с ГК (IR 0,19 на 100 пациенто-лет) [87].

У пациентов с РА наблюдается увеличение риска венозных тромбозов по сравнению с популяцией [89–91],

**Таблица 4** НЛР на фоне лечения САР по данным РПКИ, %

НЛР	ПЛ + БПВП (n=579)	САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП (n=579)	САР 200 мг 1 раз в 2 нед + БПВП (n=582)
Нейтропения	0,2	6,9	10,1
Увеличение концентрации трансаминаз	1,7	4,7	4,8
Инъекционные реакции	0,9	4,5	4,0
Инфекции ВДП	2,4	3,6	3,4
Инфекции мочеполового тракта	1,9	3,1	2,9
Назофарингит	2,4	3,1	2,4
Гипертензия	1,4	1,2	2,2
Лейкопения	0	0,9	2,2
Бронхит	1,6	0,9	2,1
Синусит	0,9	1,0	2,1
Зуд в месте инъекции	0,2	2,2	1,9
Гипертриглицеридемия	0,5	2,8	1,4

**Таблица 5** Частота прерывания лечения САР по данным РПКИ, %

Показатели	Значение		
	Исследование MOBILITY-A (12 нед)		
	ПЛ + МТ (n=52)	САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ (n=51)	САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ (n=52)
Отмена в период РПКИ	5,8	5,9	11,5
Любые НЛР, ведущие к прерыванию лечения	1,9	3,8	7,8
	Исследование MOBILITY-A (52 нед)		
	ПЛ + МТ (n=428)	САР 150 мг 1 раз в 2 нед + МТ (n=430)	САР 200 мг 1 раз в 2 нед + МТ (n=427)
Отмена в период РПКИ	14,5	18,1	20,6
Любые НЛР, ведущие к прерыванию лечения	4,7	12,5	13,9
	Исследование TARGET (24 нед)		
	ПЛ + БПВП (n=181)	САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП (n=181)	САР 150 мг 1 раз в 2 нед + БПВП (n=430)
Отмена в период РПКИ	9,4	17,1	13,6
Любые НЛР, ведущие к прерыванию лечения	4,4	7,7	9,2
	Исследование MONARCH (24 нед)		
	АДА 40 мг 1 раз в 2 нед (n=185)	САР 200 мг 1 раз в 2 нед (n=184)	
Отмена в период РПКИ	15,1	10,3	
Любые НЛР, ведущие к прерыванию лечения	8,1	6,0	

особенно на фоне лечения ингибиторами Янус-киназы [89], механизм действия которых также в определенной степени связан с модуляцией сигнализации ИЛ6 [92, 93]. Тем не менее частота тромбозомболических осложнений на фоне лечения САР (IR 0,8 и 0,4 на 100 пациенто-лет) не отличалась от общей популяции пациентов с РА, получавших лечение БПВП (IR 0,4–0,8 на 100 пациенто-лет) [89].

Нарастания частоты злокачественных новообразований не зарегистрировано. Более того, имеются данные о роли гиперпродукции ИЛ6 в развитии злокачественных новообразований [94, 95]. Это позволяет предположить, что ингибиторы ИЛ6Р могут быть «препаратами выбора» у пациентов с некоторыми формами «онкологической коморбидности».

Увеличение концентрации печеночных трансаминаз, хорошо известная НЛР ингибиторов ИЛ6Р, и на фоне лечения САР имеет место с такой же частотой, как и при терапии ТЦЗ [96]. Частота этого осложнения в 2 раза выше у пациентов, получавших комбинированную терапию САР и МТ, чем монотерапию САР, что соответствует данным о гепатотоксичности МТ.

Представляют особый интерес данные двух исследований, в которых сравнивалась безопасность САР и ТЦЗ [22]. В РКИ фазы III ASCERTAIN пациенты (n=1309) рандомизированы в соотношении 1:1:2 на три группы: САР 150 мг 1 раз в 2 нед, САР 200 мг 1 раз в 2 нед и ТЦЗ 4–8 мг 1 раз в 4 нед (в/в), а в открытом исследовании — на группы, получающие САР 150 мг 1 раз в 2 нед, САР 200 мг 1 раз в 2 нед и ТЦЗ — 4–8 мг 1 раз в 4 нед (в/в). Частота НЛР (инфекция ВДП, нейтропения, увеличение концентрации липидов и печеночных трансаминаз) во всех сравниваемых группах была сходной.

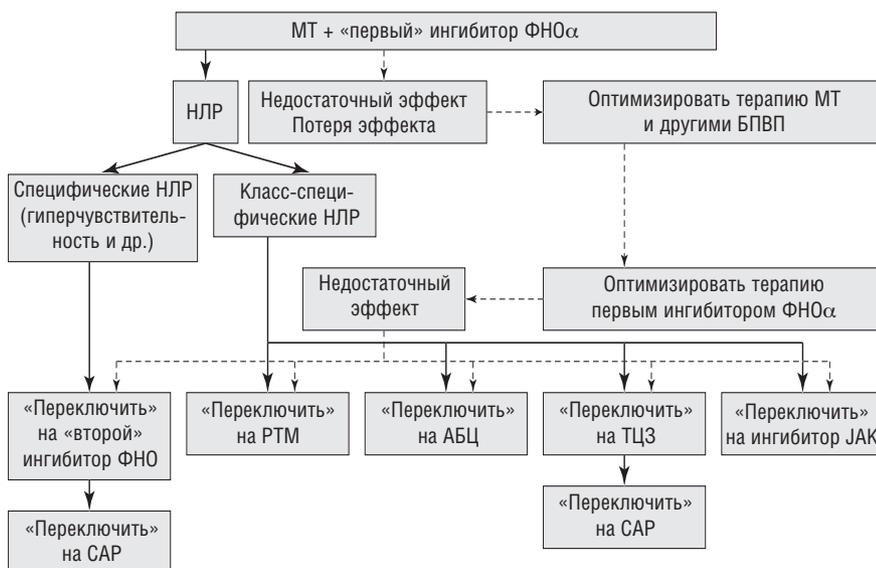
При анализе российской популяции пациентов [35], вошедших в исследование MOBILITY, по сравнению с группой ПЛ, НЛР и тяжелые НЛР чаще регистрировались в группах САР. Наиболее частыми из них были инфекции. Большинство НЛР были легкими или умеренными. Серьезные инфекции возникли у 2,6; 4,0 и 2,3% пациентов, получавших ПЛ, САР 150 мг и САР 200 мг соответственно. Случаев туберкулеза зарегистрировано не было. Отмечались случаи локализованного опоясывающего герпеса. Прерывание лечения из-за НЛР чаще регистрировалось у пациентов, получавших САР,

по сравнению с ПЛ, и преимущественно были связаны с развитием инфекций, нейтропенией и повышением уровней печеночных трансаминаз. Случаев перфораций в нижних отделах желудочно-кишечного тракта не было. Реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 6,7; 7,8 и 4,7% пациентов, получавших САР 150 мг 1 раз в 2 нед, 200 мг 1 раз в 2 нед и ПЛ соответственно. Случаев анафилаксии не зарегистрировано. Инъекционные реакции имели место у 9,0; 10,1 и 1,2% пациентов, получавших САР 150 мг, САР 200 мг и ПЛ соответственно, в том числе эритема (5,8; 6,6 и 1,2% соответственно), зуд (3,0; 2,6 и 0,2% соответственно) и сыпь (1,2; 0,9 и 0% соответственно). Изменения лабораторных показателей у пациентов, получавших САР 150 и 200 мг, включали нейтропению, повышение уровней печеночных трансаминаз и уровня липидов в плазме. Число нейтрофилов от  $0,5$  до  $<1,0 \cdot 10^9$ /л наблюдалось у 5,1 и 7,8% пациентов, получающих САР 150 и 200 мг; число нейтрофилов  $<0,5 \cdot 10^9$ /л наблюдалось у 0,9 и 0,7% пациентов соответственно. Серьезных инфекций у пациентов с нейтропенией (нейтрофилы  $<1,0 \cdot 10^9$ /л) зарегистрировано не было. Связь между выраженностью нейтропении и развитием инфекции отсутствовала. Увеличение уровней трансаминаз чаще наблюдалось в группах САР по сравнению с группой ПЛ, обычно в пределах одной-трех верхних границ нормы (ВГН). Повышение уровня АЛТ  $>3$  ВГН отмечено у 9,5; 8,0 и 2,1% пациентов, получавших САР 150 мг, 200 мг и ПЛ соответственно. Повышение уровня ХС наблюдалось во всех группах лечения, но чаще в группах САР 150 мг (36,8%), 200 мг (43,0%), чем ПЛ (18,3%).

### Иммуногенность

Согласно международным [97] и российским рекомендациям [98], терапию ГИБП следует проводить в комбинации с МТ или другими БПВП при недостаточной эффективности последних. Однако многие пациенты вынуждены применять ГИБП в виде монотерапии, в первую очередь в связи с развитием НЛР или плохой переносимостью стандартных БПВП [25, 99]. В то же время монотерапия ГИБП, прежде всего ингибиторами ФНО $\alpha$ , ассоциируется с синтезом нейтрализующих антилекарственных антител (АЛА), что приводит к снижению эффективности лечения и увеличению риска развития НЛР [100, 101]. Недавно было проведено специальное исследование (протокол ONE)

[21], целью которого стало изучение эффективности и безопасности монотерапии САР (150 мг 1 раз в 2 нед и 200 мг 1 раз в 2 нед) у пациентов с активным РА, в зависимости от обнаружения АЛА. Через 24 нед эффект по ACR20/50/70 имел место у 73,8; 53,8 и 29,2% пациентов, получавших САР в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед и у 71,6; 50,7 и 29,9% пациентов — 200 мг 1 раз в 2 нед, что соответствует эффективности монотерапии САР по данным других исследований. Стойкое увеличение уровня АЛА (во всех случаях в низких титрах) выявлено у 12,3% пациентов (у 10,8% — нейтрализующие АЛА), получавших САР в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед и у 6,1% пациентов (3,0% — нейтрализующие АЛА), леченных САР в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед. При этом связи между обнаружением АЛА и клиниче-



Рекомендации по «переключению» ГИБП и ингибиторов JAK при «резистентном» РА

ской эффективностью терапии САР не отмечено, что соответствует данным, полученным ранее в РКИ MONARCH [20], MOBILITY [17, 18] и TARGET [19].

### Заключение

Согласно российским рекомендациям [98], при РА назначение ингибиторов ИЛ6Р в качестве «первого» ГИБП особенно целесообразно у пациентов с выраженными конституциональными проявлениями (генерализованные интенсивные боли, длительная утренняя скованность, слабость, быстрое похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторными нарушениями (значительное увеличение концентрации СРБ >100 мг/л, гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, развитие АА-амилоидоза). Поскольку ингибиторы ИЛ6Р снижает выраженность клинических и лабораторных проявлений, характерных для «острофазового» ответа (лихорадка, увеличение СОЭ и уровня С-реактивного белка), необходимо тщательно оценивать риск инфекционных осложнений (могут протекать малосимптомно), особенно при проведении неотложных оперативных вмешательств. Учитывая, что на фоне лечения ингибиторами ИЛ6Р (и другими ГИБП) наблюдается развитие гиперлипидемии, необходим тщательный мониторинг риска развития кардиоваскулярных осложнений.

### ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Eng J Med*. 2012;365(2205-19). doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 22;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва, ИМА-ПРЕСС; 2013 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013 (In Russ.)].
- Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;15:448-57. doi: 10.1038/ni.1117-1271b
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(6):395-412. doi: 10.1038/nrd.2018.45
- Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, et al. A review of recent advances using tocilizumab in the treatment of rheumatic diseases. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):21-42. doi: 10.1007/s40744-018-0102-x
- Lamb YN, Deeks ED. Sarilumab: A Review in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2018;78(9):929-40. doi: 10.1007/s40265-018-0929-z
- McCarty D, Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(3):61-7. doi: 10.1177/1759720X17752037
- Genentech Inc. Actemra (package insert). California: Genentech Inc. [https://www.gene.com/download/pdf/actemra\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf) (2017, accessed 15 September 2017).
- Regeneron Pharmaceuticals Inc / Sanofi-aventis US LLC. Kevzara (package insert). New York/New Jersey: Regeneron Pharmaceuticals Inc / Sanofi-aventis US LLC, <http://products.sanofi.us/kevzara/kevzara.pdf> (2017, accessed 10 September 2017).
- Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ra in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results for the randomized SARIK-RA-MOBILITY part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1626-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405
- Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1424-37. doi: 10.1002/art.39093

Общий план ведения пациентов, страдающих РА [102], с учетом уникальной способности САР преодолевать резистентность к ингибиторам ФНОα и ТЦЗ, представлен на рисунке. Не вызывает сомнения, что САР займет достойное место в лечении РА, улучшит результаты терапии и приверженность лечению.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).*

19. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al. Sarilumab and non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2017;69:277-90. doi: 10.1002/art.39944
20. Burmester GR, Lin YL, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomized, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:840-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310
21. Wells AF, Parrino J, Mangan EK, et al. Immunogenicity of sarilumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who were inadequate responders or intolerant to disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatol Ther*. 2019 May 14. doi: 10.1007/s40744-019-0157
22. Emery P, Rondon J, Parrino J, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 19. doi: 10.1093/rheumatology/key361
23. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, et al.; EXTEND study investigators. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1423-31. doi: 10.1093/rheumatology/key121
24. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37. doi: 10.1002/art.21519
25. Emery P, Pope JE, Kruger K, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Adv Ther*. 2018;35(10):1535-63. doi: 10.1007/s12325-018-0757-2
26. Burmester GR, St John G, Iglesias-Rodriguez M, et al. Switching from adalimumab to sarilumab is associated with comparable efficacy but lower functional improvement versus continuous etanercept monotherapy through 48-week open-label extension (OLE) of the phase III MONARCH trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):952-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1372
27. Tanaka Y, Wada K, Takahashi Y, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):79. doi: 10.1186/s13075-019-1856-4
28. Kameda H, Wada K, Takahashi Y, et al. Sarilumab monotherapy or in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: A Japan phase 3 trial (HARUKA). *Mod Rheumatol*. 2019 Jul 24. doi: 10.1080/14397595.2019.1639939
29. Genovese MC, Fleischmann R, Mangan E, et al. Efficacy and safety of Sarilumab in subgroups of patients with rheumatoid arthritis from 2 phase 3 studies [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68(suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-sarilumab-in-subgroups-of-patients-with-rheumatoid-arthritis-from-2-phase-3-studies/>
30. Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open*. 2019;5:e000887. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000887
31. Burmester GR, Lin Y, St John G, et al. Long-term efficacy with 5-year-radiographic results and safety of sarilumab in combination with csDMARD in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018. doi: 10.1136/qnrheumdis-20180eular.SAT0172
32. Curtis JR, Lin Y, Thangavelu K, et al. Withdrawal of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in the sarilumab open-label EXTEND study: efficacy and safety analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):702-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.740
33. Emery P, van Hoogstraten H, Jayawardena S, et al. Efficacy of Sarilumab in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Previously Received Sarilumab or Tocilizumab [abstract]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-sarilumab-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-who-previously-received-sarilumab-or-tocilizumab/>
34. Vershueren P, Emery P, van Hoogstraten H, et al. Efficacy of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis with and without previous response to tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl.2):327. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1376
35. Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Раскина ТА и др. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY). Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):142-8 [Nasonov EL, Stanislav ML, Raskina TA, et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):142-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148
36. Food and Drug Administration (2009) Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>
37. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000019. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000019
38. Fautrel B, Alten R, Kirkham B, et al. Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2018;38(6):935-47. doi: 10.1007/s00296-018-4005-5
39. Strand V, Khanna D. The impact of rheumatoid arthritis and treatment on patients' lives. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S32-40.
40. Rendas-Baum R, Bayliss M, Kosinski M, et al. Measuring the effect of therapy in rheumatoid arthritis clinical trials from the patient's perspective. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1391-403. doi: 10.1185/03007995.2014.896328
41. Matcham F, Scott IC, Rayner L, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:123-30. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.001
42. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
43. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):1885-95. doi: 10.1093/rheumatology/kec391
44. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209 [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):197-209 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209

45. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):261-6 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Seravina OF, et al. Proinflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):261-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1498
46. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):318-27 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327 47.
47. Crotti C, Biggioggero M, Becciolini A, Favalli EG. Sarilumab: patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:275-84. doi: 10.2147/PROM.S147286
48. Strand V, Kosinski M, Chen CI, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:19. doi: 10.1186/s13075-016-1096-9
49. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(7):1478-87. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1478::AID-ANR10>3.0.CO;2-M
50. Gossec L, Strand V, Proudfoot C, et al. Effects of Sarilumab on rheumatoid arthritis as reported by patients using the rheumatoid arthritis impact of disease scale. *J Rheumatol*. 2019 Mar 15. doi: 10.3899/jrheum.180904
51. Dougados M, Brault Y, Logeart I, et al. Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores for patient-reported outcomes: the example of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID). *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R129. doi: 10.1186/ar3859
52. Gullick NJ, Scott DL. Rheumatoid arthritis: clinical utility of the RAID (RA Impact of Disease) score. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:499-500. doi: 10.1038/nrrheum.2011.105
53. Heiberg T, Austad C, Kvien TK, Uhlig T. Performance of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score in relation to other patient-reported outcomes in a register of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1080-2. doi: 10.1136/ard.2010.143032
54. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, et al. Finalisation and validation of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: A EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:935-42. doi: 10.1136/ard.2010.142901
55. Strand V, Gossec L, Proudfoot CWJ, et al. Patient-reported outcomes from a randomized phase III trial of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):129. doi: 10.1186/s13075-018-1614-z
56. Gossec L, Boklage S, St John G, et al. Pain is improved in around 50% of patients and fatigue in 40% of patients with rheumatoid arthritis treated with sarilumab in the target, mobility and monarch trials [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2018;70(suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/pain-is-improved-in-around-50-of-patients-and-fatigue-in-40-of-patients-with-rheumatoid-arthritis-treated-with-sarilumab-in-the-target-mobility-and-monarch-trials/>
57. Choy E, Freemantle N, Proudfoot C, et al. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors: systematic literature review and network meta-analysis. *RMD Open*. 2019 18;5(1):e000798. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000798
58. Choy E, Freemantle N, Proudfoot C, et al. Indirect treatment comparison of the efficacy and safety of Sarilumab monotherapy in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Adv Ther*. 2019;36(4):817-27. doi: 10.1007/s12325-019-00912-x
59. Boyapati A, Msihid J, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:225.
60. Gabay C, Msihid J, Zilberstein M, et al. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: a biomarker substudy of the phase 3 TARGET study. *RMD Open*. 2018;4(1):e000607. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000607
61. Dennis G, Holweg CT, Kummerfeld SK, et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R90. doi: 10.1186/ar4555
62. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
63. Ferraccioli G, Tolusso B, Bobbio-Pallavicini F, et al. Biomarkers of good EULAR response to the B cell depletion therapy in all seropositive rheumatoid arthritis patients: clues for the pathogenesis. *PLoS One*. 2012;7:e40362. doi: 10.1371/journal.pone.0040362
64. Han BK, Kuzin I, Gaughan JP, et al. Baseline CXCL10 and CXCL13 levels are predictive biomarkers for tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: A pilot, prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:93. doi: 10.1186/s13075-016-0995-0
65. Koczan D, Drynda S, Hecker M, et al. Molecular discrimination of responders and nonresponders to anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis by etanercept. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R50. doi: 10.1186/ar2419
66. Karsdal MA, Schett G, Emery P, et al. IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522). *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:131-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.01.004
67. Boumans MJ, Thurlings RM, Yeo L, et al. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:108-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200198
68. Yasunori K, Masaaki T, Tetsuyuki N, et al. Reduction of urinary levels of pyridinoline and deoxypyridinoline and serum levels of soluble receptor activator of NF-kappaB ligand by etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1093-101. doi: 10.1007/s10067-008-0870-8
69. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1299-309. doi: 10.1002/art.23417
70. Boyapati A, Msihid J, Schwartzman S, et al. High baseline serum IL-6 identifies a subgroup of rheumatoid arthritis patients with rapid joint damage and clinical progression and predicts increased sarilumab treatment response [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2018 Oct;70(Suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/high-baseline-serum-il-6-identifies-a-subgroup-of-rheumatoid-arthritis-patients-with-rapid-joint-damage-and-clinical-progression-and-predicts-increased-sarilumab-treatment-response/>
71. Wang J, Devenport J, Low JM, et al. Relationship between baseline and early changes in C-reactive protein and interleukin-6 levels and clinical response to tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2016;68:882-5. doi: 10.1002/acr.22765

72. Burmester GR, Hagino O, Dong Q, et al. Unique Changes in Hemoglobin with Sarilumab Versus Adalimumab Are Independent of Better Disease Control in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2018;70 (suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/unique-changes-in-hemoglobin-with-sarilumab-versus-adalimumab-are-independent-of-better-disease-control-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-ra/>
73. Genovese MC, Fleischmann R, Hagino O, et al. The effect of Sarilumab in combination with dmards on fasting glucose and glycosylated hemoglobin in patients with rheumatoid arthritis with and without diabetes [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2017;69(Suppl 10).
74. Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(4):727-45. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.019
75. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y, et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jul 15. pii: kez265. doi: 10.1093/rheumatology/kez265
76. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol.* 2013;40:768-80. doi: 10.3899/jrheum.120687
77. Kovalenko P, Paccaly A, Boyapati A, et al. Pharmacodynamic (PD) model of neutrophil margination to describe transient effect of single-dose sarilumab on absolute neutrophil count (ANC) in patients with rheumatoid arthritis (RA). *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2017;44(Suppl 1):S11-S143. Abstract T-033.
78. Lok LSC, Farahi N, Juss JK et al. Effects of tocilizumab on neutrophil function and kinetics. *Eur J Clin Invest.* 2017;47:736-45. doi: 10.1111/eci.12799
79. Wright HL, Cross AL, Edwards SW, Moots RJ. Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function *in vitro* and *in vivo*. *Rheumatology.* 2014;53:1321-31. doi: 10.1093/rheumatology/keu035
80. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology.* 2014;53:2143-54. doi: 10.1093/rheumatology/keu224
81. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:326-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675
82. Liao KP, Liu J, Lu B, et al. Association between lipid levels and major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis compared to non-rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2015;67:2004-10. doi: 10.1002/art.39165
83. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev.* 2014;22:147-51. doi: 10.1097/CRD.0000000000000021
84. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118:145-56. doi: 10.1161/CIRCRESA-NA.115.306656
85. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):465-73 [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):465-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473
86. Charles-Schoeman C, St John G, Leher H, et al. The relationship between lipid profile changes and inflammation across the Phase 3 sarilumab rheumatoid arthritis (RA) development programme. *Rheumatology.* 2019;58(Suppl 3):kez110.062, E064. doi: 10.1093/rheumatology/kez110.062
87. Curtis JR, Lanas A, John A, et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1819-28. doi: 10.1002/acr.21764
88. Gout T, Ostor AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1471-4. doi: 10.1007/s10067-011-1827-x
89. Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with Janus kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: how real is the risk? *Drug Saf.* 2018;41:645-53. doi: 10.1007/s40264-018-0651-5
90. Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2014;33:297-304. doi: 10.1007/s10067-014-2492-7
91. Сатыбалдыева МА. Ревматоидный артрит и венозные тромбозные осложнения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):456-62 [Satybaldyeva MA. Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic events. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):456-62 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-456-462
92. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
93. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol.* 2018;104(3):499-514. doi: 10.1002/JLB.5RI0218-084R
94. Qu X, Tang Y, Hua S. Immunological approaches towards cancer and inflammation: A Cross Talk. *Front Immunol.* 2018;9:563. doi: 10.3389/fimmu.2018.00563
95. Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(4):234-48. doi: 10.1038/nrclinonc.2018.8
96. Genovese MC, Kremer JM, van Vollenhoven RF et al. Transaminase levels and hepatic events during tocilizumab treatment: pooled analysis of long-term clinical trial safety data in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2017;69:1751-61. doi: 10.1002/art.40176
97. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
98. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii [Rheumatology. Clinical Guidelines]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
99. Emery P, Sebba A, Huizinga TW. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1897-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203485
100. Schaeferbeke T, Truchetet ME, Kostine M, et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(2):210-20. doi: 10.1093/rheumatology/kev277
101. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(12):707-18. doi: 10.1038/nrrheum.2017
102. Papagoras C, Voulgaris PV, Drosos AA. Strategies after failure of the first anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agent in rheumatoid arthritis. *Autoimmune Rev.* 2010;9:574-82. doi: 10.1016/j.autrev.2010.04.002