

## Резолюция Национального мультимедицинарного научного совета экспертов по теме «Место моноклональных антител к рецептору интерлейкина 6 (Сарилумаб) в лечении пациентов с ревматоидным артритом и коморбидной патологией»

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Заболевание характеризуется высокой частотой коморбидных заболеваний, в том числе остеопороза, сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний, анемии воспаления, расстройствами тревожно-депрессивного спектра и др.

15 февраля 2020 г. состоялся мультимедицинарный экспертный совет с участием ведущих специалистов в области лечения РА, а также специалистов-эндокринологов, целью которого было обсуждение оптимальных терапевтических подходов в лечении пациентов с РА, а также определение профиля пациентов, которым показано назначение моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 (ИЛ6Р), в первую очередь сарилумаба.

**В рамках Совета экспертов были сформулированы следующие основные положения, выводы и рекомендации:**

**1.** Сердечно-сосудистые заболевания во многом определяют повышенную смертность пациентов с РА. Риск развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности в этой группе сопоставим с таковым при СД 2-го типа и артериальной гипертензии и нарастает с увеличением продолжительности РА. Частота атеросклероза при РА в 3 раза превышает значения в общей популяции. Одним из объяснений высокой кардиоваскулярной коморбидности при РА является высокий уровень ИЛ6. Тем не менее безопасность и эффективность ингибиции ИЛ6Р в отношении снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с РА требует дальнейшего изучения, что связано с возможностью развития потенциально «атерогенного» профиля липидов на фоне лечения препаратами этой группы. Тем не менее данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и реальной клинической практики свидетельствуют об отсутствии нарастания частоты кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения сарилумабом по сравнению с применением других генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а нарушение липидного профиля хорошо контролируется статинами.

**2.** Распространенность СД 1-го и 2-го типа у пациентов с РА составляет 2,8 и 16,1% соответственно, что достоверно выше, чем в популяции. Наличие сопутствующего СД ухудшает прогноз РА, приводит к повышению рисков нарушения мозгового кровообращения, развития острого коронарного синдрома, дислипидемии и др. Высокая частота СД у пациентов с РА может объясняться приемом глюкокортикоидов (ГК), провоцирующих нарушение толерантности к глюкозе. Доказано, что повышенный уровень ИЛ6 снижает чувствительность рецепторов к инсулину в печени и жировой ткани. В двух крупных исследованиях сарилумаба (MONARCH и TARGET) продемонстри-

рована высокая эффективность в отношении как симптомов РА, так и снижения уровня гликированного гемоглобина в подгруппе пациентов с СД, что сопоставимо с эффектом ряда сахароснижающих препаратов. Ингибитор фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) адалимумаб не оказывал влияния на уровень гликированного гемоглобина. Показана возможность снижения дозы ГК на фоне применения ингибитора ИЛ6.

**3.** РА ассоциируется с развитием остеопороза — риск переломов у данных пациентов повышен в 3,5 раза. Известно, что при повышенных уровнях ИЛ6 наблюдаются активация сигнальной системы RANKL/остеопротегерин, стимуляция остеокластогенеза и повышенная резорбция костной ткани. Поэтому свойство ингибиторов ИЛ6 тормозить развитие вторичного остеопороза при РА патогенетически хорошо обосновано. В РКИ MONARCH применение сарилумаба у пациентов с РА способствовало снижению маркеров костной деструкции и остеопороза (остеопротегерина, RANKL). Кроме того, лечение ингибиторами ИЛ6Р способствует увеличению мышечной массы и профилактике саркопении.

**4.** У многих пациентов с РА наблюдаются аффективные расстройства, в том числе депрессия, что связывают с влиянием ИЛ6 на функционирование оси «гипоталамус—гипофиз—надпочечники». В связи с этим ингибиторы ИЛ6Р являются перспективной группой препаратов, которые в дополнение к основному действию способны контролировать аффективные расстройства у пациентов с РА.

**5.** ИЛ6 является одним из мощных индукторов синтеза сывороточного амилоидного белка А, вызывающего развитие АА-амилоидоза, в связи с чем ингибиторы ИЛ6Р применяются у пациентов с высоким риском амилоидоза. Было доказано, что данный класс препаратов превосходит ингибиторы ФНО $\alpha$  по влиянию на прогрессирование амилоидоза, скорость нарастания почечной недостаточности, клубочковой фильтрации и уровень протеинурии.

В ходе Совета экспертов были определены следующие профили пациентов с РА и коморбидными заболеваниями, применение у которых ингибиторов ИЛ6Р по сравнению с другими ГИБП может быть наиболее оправданным:

- пациенты с нарушением толерантности к глюкозе и СД 1-го или 2-го типа;
- пациенты с высоким риском развития СД 2-го типа (прием высоких дозы ГК, высокий индекс массы тела);
- пациенты с риском развития вторичного остеопороза;
- женщины в постменопаузе с повышенным риском развития постменопаузального остеопороза;
- пациенты с анемией хронического воспаления;
- пациенты с депрессией;
- пациенты с риском развития АА-амилоидоза.