

Результаты 12-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2

А.А. Акимова¹, Н.Е. Банщикова¹, А.Э. Сизиков², А.А. Муллагалиев¹, Е.А. Летягина¹, Н.А. Ильина², Ю.Д. Курочкина¹, Ю.Б. Убшаева¹, В.О. Омельченко¹, О.А. Чумасова², Н.С. Шкаруба², М.А. Королев¹

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

630060, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630060, Russian Federation, Novosibirsk, Timakova str., 2

²Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology 630099, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14

Актуальность. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, coronavirus disease 2019) значительно изменила представления о профиле безопасности терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Это в первую очередь связано с негативным влиянием некоторых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на течение и исходы новой коронавирусной инфекции. В ряде исследований показано, что анти-В-клеточная терапия ритуксимабом (РТМ) была ассоциирована со статистически значимым увеличением риска тяжелого течения COVID-19 и ростом летальности. Данные реальной клинической практики продиктовали необходимость введения ряда ограничений для использования некоторых классов ГИБП и поиска альтернативных программ терапии для сохранения контроля над активностью заболевания.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность препарата олокизумаб (Артлегиа®; раствор для подкожного введения, 160 мг/мл – 0,4 мл; производство АО «Р-Фарм», Россия) для лечения пациентов с ревматоидным артритом (РА) в условиях реальной клинической практики после переключения с ритуксимаба в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включено 14 больных с подтвержденным диагнозом РА, получивших не менее одного курса терапии РТМ в дозе 1000–500 мг дважды с интервалом в 2 недели не менее 6 месяцев назад. По мере роста активности РА пациенты переключались на олокизумаб на фоне продолжения терапии синтетическим БПВП. На 0-й, 4-й, 8-й, 12-й неделях после переключения была проведена оценка выраженности боли по визуальной аналоговой шкале, числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28, уровня острофазовых маркеров воспаления, индексов активности заболевания DAS28-COЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов), DAS28-СРБ (DAS28 с определением уровня С-реактивного белка), CDAI (Clinical Disease Activity Index), индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire), а также профиля безопасности терапии.

Результаты. Через 8 и 12 недель на фоне введения олокизумаба отмечено статистически значимое снижение ЧБС (в обоих случаях медиана уменьшилась с 10 до 4; $p < 0,05$), а через 4, 8 и 12 недель – статистически значимое снижение ЧПС ($p < 0,05$). Анализ динамики лабораторных маркеров воспаления продемонстрировал снижение уровня СРБ и СОЭ через 4, 8 и 12 недель терапии. Медиана СРБ уменьшилась с 21 до 1 мг/л, 1 мг/л и 0 мг/л соответственно ($p < 0,05$); медиана СОЭ – с 31 до 7 мм/ч, 4 мм/ч и 5 мм/ч соответственно ($p < 0,05$). Вне зависимости от исходных значений уровень СРБ уже к 4-й неделе достигал нормальных показателей. Все индексы активности РА продемонстрировали положительную динамику начиная с 4-й недели в каждом оценочном периоде по сравнению с исходными результатами. Медиана DAS28-COЭ после 4, 8 и 12 недель уменьшилась с 5,52 до 3,59, 3,33 и 3,22 соответственно ($p < 0,05$); медиана DAS28-СРБ – с 5,39 до 3,71, 3,35 и 3,45 соответственно ($p < 0,05$); медиана CDAI – с 28,5 до 18,0, 16,5 и 16,0 соответственно ($p < 0,05$). У всех пациентов было зафиксировано уменьшение боли к 8-й неделе наблюдения. Через 12 недель отмечалось улучшение функционального статуса пациентов; медиана индекса HAQ уменьшилась с 1,62 до 1,31 ($p < 0,05$).

Заключение. Исследование продемонстрировало, что немедикаментозное переключение с РТМ на олокизумаб оказалось эффективным и безопасным в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, COVID-19, олокизумаб, ритуксимаб

Для цитирования: Акимова АА, Банщикова НЕ, Сизиков АЭ, Муллагалиев АА, Летягина ЕА, Ильина НА, Курочкина ЮД, Убшаева ЮБ, Омельченко ВО, Чумасова ОА, Шкаруба НС, Королев МА. Результаты 12-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):25–33.

Контакты: Акимова
 Анна Александровна,
 anya-zemtsova@mail.ru
Contacts: Anna Akimova,
 anya-zemtsova@mail.ru

Поступила 28.07.2020
 Принята 12.01.2023

RESULTS OF A 12-WEEK OPEN-LABEL, NON-INTERVENTIONAL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF OLOKIZUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AFTER SWITCHING FROM ANTI-B-CELL THERAPY DURING THE SARS-COV-2 PANDEMIC

Anna A. Akimova¹, Nadezhda E. Banshchikova¹, Alexey E. Sizikov², Arsen A. Mullagaliev¹,
 Elena A. Letyagina¹, Nadezhda A. Ilina², Yuliya D. Kurochkina¹, Yuliya B. Ubshaeva¹, Vitaly O. Omelchenko¹,
 Oksana A. Chumasova², Nadezhda S. Shkaruba¹, Maxim A. Korolev¹

The COVID-19 pandemic has significantly changed the understanding of the safety profile of therapies for immunoinflammatory rheumatic diseases (IRDs). This is primarily due to the negative impact of a number of basic anti-inflammatory drugs (DMARDs) and biological DMARDs on the course and outcomes of a new coronavirus infection. A number of studies have shown that anti-B-cell therapy (rituximab) gave a statistically significant increase in the risk of severe COVID-19 and an increase in mortality. At the same time, the analysis of real clinical practice data dictated the need to establish a number of restrictions on the use of certain classes of biological DMARDs and to search for alternative therapy programs to maintain control over disease activity.

Purpose of the study – to evaluate the efficacy and safety of the drug Artlegia® (olokizumab), solution for subcutaneous injection, 160 mg/ml – 0.4 ml, manufactured by R-Pharm JSC, Russia) for the treatment of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice after switching with rituximab during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. The study included 14 patients with a confirmed diagnosis of rheumatoid arthritis (RA), who were previously on rituximab therapy at a dose of 1000–500 mg twice with an interval of 2 weeks, who received at least one course of therapy with this drug. As RA worsened, patients were switched to olokizumab against the background of standard DMARDs. At 4, 8, 12 weeks after the switch, the severity of pain was assessed on the VAS scale, the number of painful and swollen joints (TJC28 and TSC28), the level of acute phase markers of inflammation, the DAS28 disease activity index calculated using ESR and CRP, and the CDAI (clinical activity index), functional state index HAQ, as well as assessment of the safety profile of therapy.

Results. Data analysis was performed using median values (Me) were used for data analysis. A significant decrease of TJC28 was after the injection of olokizumab (Artlegia®) in 8 and 12 weeks (Me baseline = 10; Me 8 weeks = 4; Me 12 weeks = 4; $p < 0.05$) and a decrease of TSC28 in 4, 8 and 12 weeks (Me baseline = 9; Me 4 weeks = 3.5; Me 8 weeks = 2.5; Me 12 weeks = 2.0; $p < 0.05$). Laboratory markers of inflammation showed a decrease in CRP and ESR levels after 4 weeks of treatment (CRP: Me baseline = 21, Me 4 weeks = 1 ($p < 0.05$); ESR: Me baseline = 31, Me 4 weeks = 7 ($p < 0.05$)). Positive dynamics persisted at 8 and 12 weeks (CRP: Me 8 weeks = 1, Me 12 weeks = 0; ESR: Me 8 weeks = 4, Me 12 weeks = 5). The level of CRP by the fourth week became within the normal range, regardless of the initial values. All activity indices improved from the fourth week in each evaluation period compared to baseline: DAS28-ESR: Me baseline = 5.52, Me 4 weeks = 3.59, Me 8 weeks = 3.33, Me 12 weeks = 3.22 ($p < 0.05$); DAS28-CRP: Me baseline = 5.39, Me 4 weeks = 3.71, Me 8 weeks = 3.35, Me 12 weeks = 3.45 ($p < 0.05$); CDAI: Me baseline = 28.5, Me 4 weeks = 18.0, Me 8 weeks = 16.5, Me 12 weeks = 16.0 ($p < 0.05$). All patients showed a reduction in pain (VAS scale) by week 8. The functional status of patients, according to the HAQ index, showed a significant decrease only by the 12th week of the study: Me baseline = 1.62, Me 12 weeks = 1.31 ($p < 0.05$).

Conclusion. The study found that switching from rituximab to olokizumab was effective and safe during the COVID-19 pandemic.

Key words: rheumatoid arthritis, COVID-19, olokizumab, rituximab

For citation: Akimova AA, Banshchikova NE, Sizikov AE, Mullagaliev AA, Letyagina EA, Ilina NA, Kurochkina YuD, Ubshaeva YuB, Omelchenko VO, Chumasova OA, Shkaruba NS, Korolev MA. Results of a 12-week open-label, non-interventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic (review). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):25–33 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-25-33

Введение

Пандемия COVID-19 значительным образом изменила представления специалистов о профиле безопасности терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Российскими и зарубежными авторами активно изучаются особенности течения и терапии ИВРЗ в условиях пандемии, а также анализируются факторы, обуславливающие более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции [1].

По данным ряда исследователей, пациенты с ИВРЗ имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19, а также почти в 1,5 раза повышенный риск смертности [2, 3].

Среди возможных причин тяжелого течения новой коронавирусной инфекции обсуждаются активность ИВРЗ, длительность заболевания, возраст пациентов и ятрогенные факторы.

Так К.М. Silva и соавт. [4] показали, что пациенты с ИВРЗ при госпитализации по поводу COVID-19 чаще нуждались в искусственной вентиляции легких. Согласно данным COVID-19 Global Rheumatology Alliance (C19-GRA), из 600 случаев новой коронавирусной инфекции у больных ИВРЗ около 46% потребовали госпитализации, при этом дополнительными факторами риска были пожилой возраст и сопутствующая патология [5].

По данным D. Galarza-Delgado и соавт. [6], пациенты с ИВРЗ при проведении терапии ГИБП в целом не подвержены более тяжелому течению коронавирусной инфекции, за исключением больных, получавших ритуксимаб (РТМ). J. Loarce-Martos и соавт. также описали более тяжелое течение COVID-19 с высоким риском двустороннего поражения легких и смертности при использовании РТМ [7].

Анализ клинических исходов COVID-19 когорты пациентов Новосибирской области с различными ИВРЗ показал, что РТМ получали 45,7% из них. Анти-В-клеточная терапия статистически значимо увеличивала риск тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 и развития пневмонии; все смертельные случаи были зафиксированы в группе пациентов, получавших РТМ [8].

Среди потенциальных механизмов, обуславливающих негативное влияние РТМ на исходы COVID-19, выделяют: снижение выработки антител за счет истощения В-клеточного звена иммунитета и снижение клиренса патогенов, что может нарушить инициацию гуморального ответа для нейтрализации репликации вируса. РТМ, не влияя на цитокиновый шторм, может радикально ингибировать иммунную защиту пациента. Этот процесс может объяснить случаи как распространенного, так и атипичного COVID-19, характеризующегося отрицательным или отсроченным серологическим ответом на SARS-CoV-2 на фоне деплеции В-клеток. Временной промежуток между последней инфузией РТМ и появлением первых симптомов COVID-19 был значительно короче у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [9]. Терапия РТМ не только утяжеляет течение коронавирусной инфекции, но и снижает выработку антител, в том числе после вакцинации [10].

Для других классов ГИБП показано нейтральное или протективное действие на течение новой коронавирусной инфекции и контроль осложнений. Известно, что ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α), ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6 (иИЛ-6) и рецептора ИЛ-6 (иРИЛ-6), а также ингибиторы янус-киназ (иЯК) могут смягчить тяжесть цитокинового шторма и рекомендованы в терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19 [11].

По результатам отчета Фармаконадзора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), показан потенциально лучший профиль безопасности для иРИЛ6 и иЯК [12]. По данным ряда исследований, пациенты, получавшие ГИБП, особенно иФНО- α , реже нуждались в госпитализации [5].

Накопленные данные, полученные при изучении особенностей развития и клинического течения COVID-19, позволяют заключить, что патогенез COVID-19 и аутоиммунных заболеваний во многом сходен. Спектр провоспалительных цитокинов, индуцированных при COVID-19, имеет сходство с таковым при ревматоидном артрите (РА) [13]. Данное обстоятельство делает возможным успешное применение ряда ГИБП для лечения осложнений COVID-19 и позволяет рекомендовать продолжение терапии ИВРЗ в условиях пандемии.

В данном аспекте наибольшего внимания заслуживают препараты группы иИЛ-6. Высокие концентрации ИЛ-6 отмечаются у пациентов с COVID-19 и тесно коррелируют с тяжестью течения заболевания. Гиперпродукция ИЛ-6 играет ключевую роль в иммуннопатогенезе цитокинового шторма, а также связана плохими клиническими исходами при COVID-19 [14]. Таким образом, ИЛ-6 обсуждается в качестве важной мишени терапии осложнений COVID-19; в то же время использование иИЛ-6 у пациентов с РА в период пандемии не сопряжено с риском тяжелого течения COVID-19 и не требует временного прекращения лечения. иИЛ-6 включены в национальные и международные рекомендации по лечению COVID-19, в том числе в Российские методические рекомендации, рекомендации ВОЗ и др. [10, 11, 15, 16].

В настоящее время на территории Российской Федерации в клинической практике для блокады ИЛ-6 используется препарат олокизумаб (Артлегиа®) [14]. Он представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к изотипу иммуноглобулина G4/х, которое селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и нейтрализует его действие *in vivo* и *in vitro*. Эффективность и безопасность олокизумаба были проверены в рамках международной клинической программы CREDO у 2444 пациентов с активным РА, включающей три рандомизированных плацебо-контролируемых исследования и продолженное открытое наблюдение до 2,5 лет. При этом в исследование CREDO3 было разрешено включать пациентов, получавших ранее РТМ при условии, что он был отменен не менее чем за 24 недели до исходного визита [17].

Высокая частота применения РТМ для лечения ИВРЗ в Российской Федерации в сочетании с высоким риском тяжелого течения и негативного исхода COVID-19 на фоне анти-В-клеточной терапии делают актуальным поиск альтернативных программ терапии для сохранения контроля над активностью заболевания в сложных условиях пандемии.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности олокизумаба в лечении пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике после немедицинского переключения с ритуксимаба в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ревматологических отделений клиник Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ) – филиала ИЦиГ СО РАН и Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии СО РАН (Новосибирск). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН 22.11.2021. В исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет включительно с верифицированным диагнозом РА, соответствующие критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. и получившие ранее не менее 1 курса лечения РТМ, который был отменен по эпидемиологическим причинам. Назначение препарата олокизумаб (Артлегиа®) в виде раствора для подкожного введения 160 мг/мл – 0,4 мл (АО «Р-Фарм», Россия) производилось в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по лечению РА и инструкцией производителя. От момента последней инфузии РТМ до начала терапии олокизумабом прошло не менее 6 месяцев.

Смена РТМ на олокизумаб не влияла на характер или объем фоновой противоревматической терапии. Пациенты продолжали лечение назначенными ранее БПВП, глюкокортикоидами в стабильной дозе <10 мг/сут. и по потребности принимали нестероидные противовоспалительные препараты.

Общая продолжительность исследования составила 12 недель, включая непосредственно визиты для введения олокизумаба и визиты наблюдения. До включения в исследование всем пациентам выполнялся скрининг на латентный туберкулез, вирусные гепатиты и ВИЧ.

В исследование было включено 14 больных РА в возрасте от 26 до 74 лет; медиана возраста – 58 лет, продолжительности заболевания – 16,5 лет. Исходная медиана индекса DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) – 5,52, DAS28-СРБ (DAS28 с определением уровня С-реактивного белка) – 5,39. Медиана количества курсов РТМ до назначения олокизумаба составила 5, промежутка времени между последним введением РТМ и переключением на олокизумаб – 15 месяцев (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных (n=14), Ме [Q1; Q3]

Показатели	Значения
Возраст, годы	58,0 [47,0; 67,0]
Возраст начала ревматоидного артрита, годы	40,5 [31,0; 51,25]
Длительность РА, годы	16,5 [11,0; 20,75]
Число болезненных суставов (из 28)	10,0 [8,5; 20,25]
Число припухших суставов (из 28)	9,0 [4,75; 10,0]
Оценка боли пациентом по ВАШ, мм	50,0 [50,0; 67,5]
Оценка активности пациентом по ВАШ, мм	50,0 [50,0; 60,0]
Оценка активности врачом по ВАШ, мм	50,0 [50,0; 50,0]
СДАИ	28,5 [25,25; 40,25]
DAS28-СОЭ	5,52 [5,35; 6,35]
DAS28-СРБ	5,39 [4,87; 6,04]
СОЭ по Вестергрелю, мм/ч	31,0 [22,0; 51,5]
С-реактивный белок, мг/л	21,3 [10,50; 50,68]
НАQ	1,63 [1,5; 1,91]
Ревматоидный фактор, Ед/мл	239,0 [38,0; 360,25]
АЦЦП, Ед/мл	86,0 [24,43; 288,0]
Количество курсов РТМ до назначения олокизумаба	5,0 [4,0; 6,0]
Период между последним введением РТМ и переключением на олокизумаб, мес.	15,0 [14,0; 24,0]

Примечание: Ме – медиана; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; РА – ревматоидный артрит; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; СДАИ – Clinical Disease Activity Index; DAS28 – Disease Activity Score 28; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; НАQ – Health Assessment Questionnaire; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РТМ – ритуксимаб

На 0-й, 4-й, 8-й, 12-й неделях от начала терапии олокизумабом оценивалось число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), лабораторных маркеров воспаления (СОЭ по Вестергрелю и уровня СРБ), а также функционального статуса по индексу НАQ (Health Assessment Questionnaire). Для оценки эффективности терапии использовались индексы DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ и СДАИ (Clinical Disease Activity Index). Безопасность терапии охарактеризована по частоте и тяжести нежелательных явлений (НЯ).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью библиотек NumPy, Pandas, SciPy, Matplotlib и Seaborn для языка Python. Описание данных представлено в виде медианы, первого и третьего квартилей. Сравнение парных измерений производилось при помощи непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты

У всех пациентов через 8 и 12 недель на фоне введения олокизумаба отмечено статистически значимое снижение ЧБС (в обоих случаях медиана уменьшилась с 10 до 4; $p < 0,05$) (рис. 1). Статистически значимая положительная динамика ЧПС отмечалась уже после 4 недель лечения. Она сохранялась через 8 и 12 недель ($p < 0,05$) (рис. 1).

Анализ динамики лабораторных маркеров воспаления продемонстрировал статистически значимое снижение уровня СРБ и СОЭ уже с 4-й недели терапии. Достигнутое улучшение сохранялось через 8 и 12 недель. Медиана СРБ уменьшилась с 21 до 1 мг/л, 1 мг/л и 0 мг/л соответственно ($p < 0,05$), медиана СОЭ – с 31 до 7 мм/ч, 4 мм/ч и 5 мм/ч соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2). Вне зависимости от исходных значений уровень СРБ к 4-й неделе нормализовался.

Анализ индексов активности продемонстрировал положительную динамику по сравнению с исходными результатами значениями через 4, 8 и 12 недель. Медиана DAS28-СОЭ уменьшилась с 5,52 до 3,59, 3,33 и 3,22 соответственно ($p < 0,05$); медиана DAS28-СРБ – с 5,39 до 3,71, 3,35 и 3,45 соответственно ($p < 0,05$); медиана СДАИ – с 28,5 до 18,0, 16,5 и 16,0 соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).

Статистически значимое улучшение функционального статуса пациентов отмечалось через 12 недель (рис. 4), когда медиана индекса НАQ уменьшилась с 1,62 до 1,31 ($p < 0,05$), что можно объяснить вторичными изменениями в суставах и более медленным восстановлением функции суставов после активного воспалительного процесса, несмотря на достижение низкой активности заболевания и ремиссии.

Через 8 недель после начала лечения все пациенты отметили уменьшение боли, сохранявшееся через 12 недель (рис. 5). Медиана боли по ВАШ в обоих случаях уменьшилась с 50 до 40 мм ($p < 0,05$).

Безопасность

На фоне 3-месячной терапии олокизумабом, назначавшимся согласно инструкции по медицинскому применению препарата, не было зарегистрировано НЯ. За время наблюдения у пациентов не отмечалось случаев новой коронавирусной инфекции.

Таким образом, терапия олокизумабом является безопасной и эффективной в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

Обсуждение

COVID-19 привнес существенные коррективы в терапию ИВРЗ. Это, в первую очередь, связано с негативным влиянием некоторых БПВП и ГИБП на течение и исходы COVID-19.

При этом анализ данных реальной клинической практики продиктовал необходимость введения определенных ограничений для использования некоторых классов ГИБП [18], которые, несомненно, должны учитываться при разработке индивидуальных терапевтических программ для пациентов, страдающих ИВРЗ, в период пандемии.

До недавнего времени РТМ показывал себя как один из самых безопасных ГИБП. По данным большого числа литературных источников, в онкологической практике РТМ

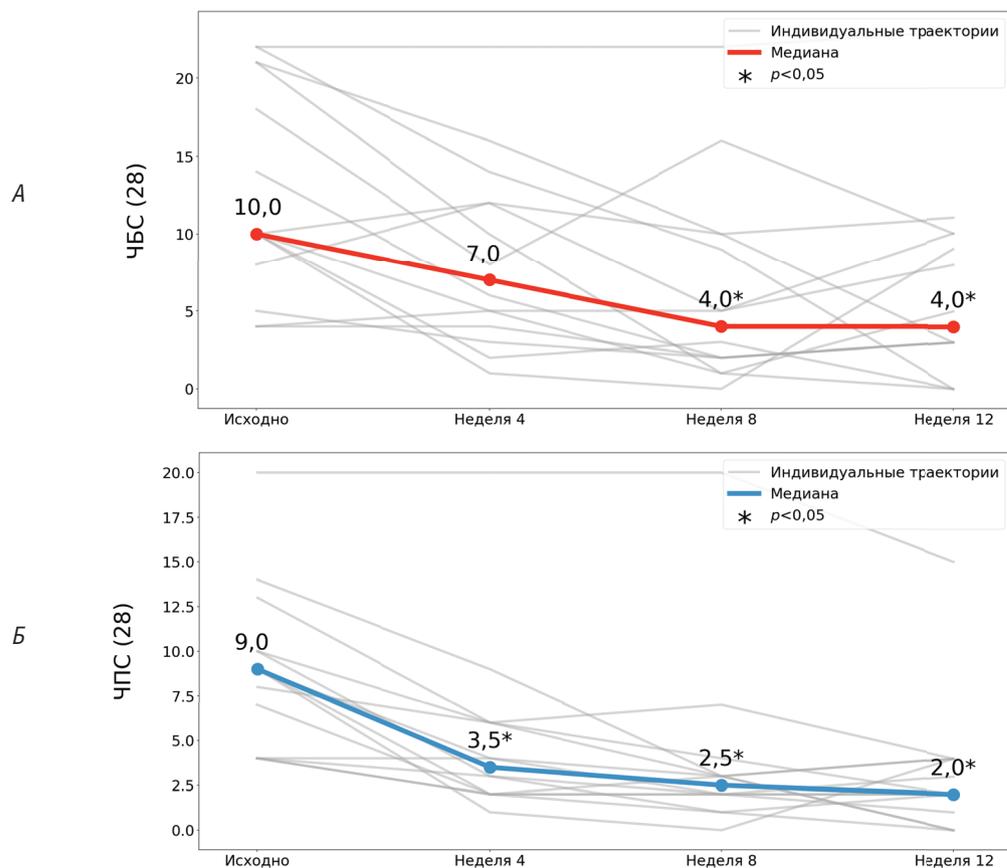


Рис. 1. Динамика суставного счета: А – число болезненных суставов (ЧБС) из 28; Б – число припухших суставов (ЧПС) из 28

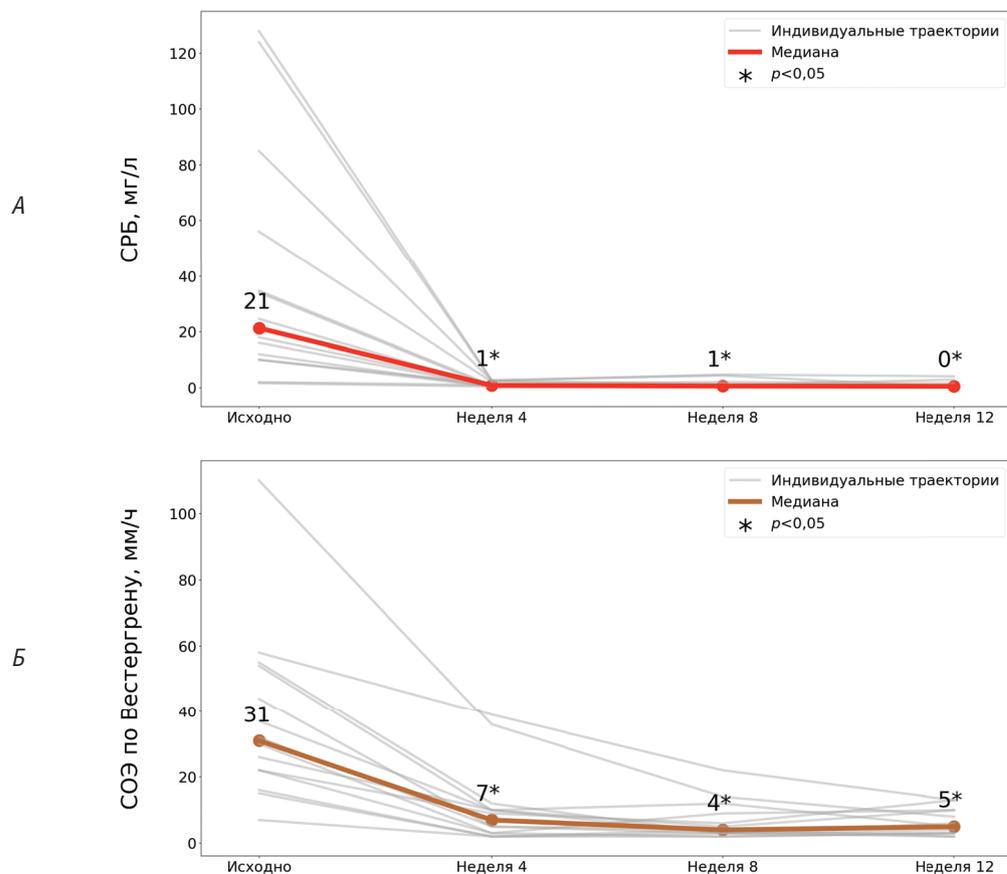


Рис. 2. Динамика лабораторных маркеров воспаления: А – С-реактивный белок (СРБ); Б – скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

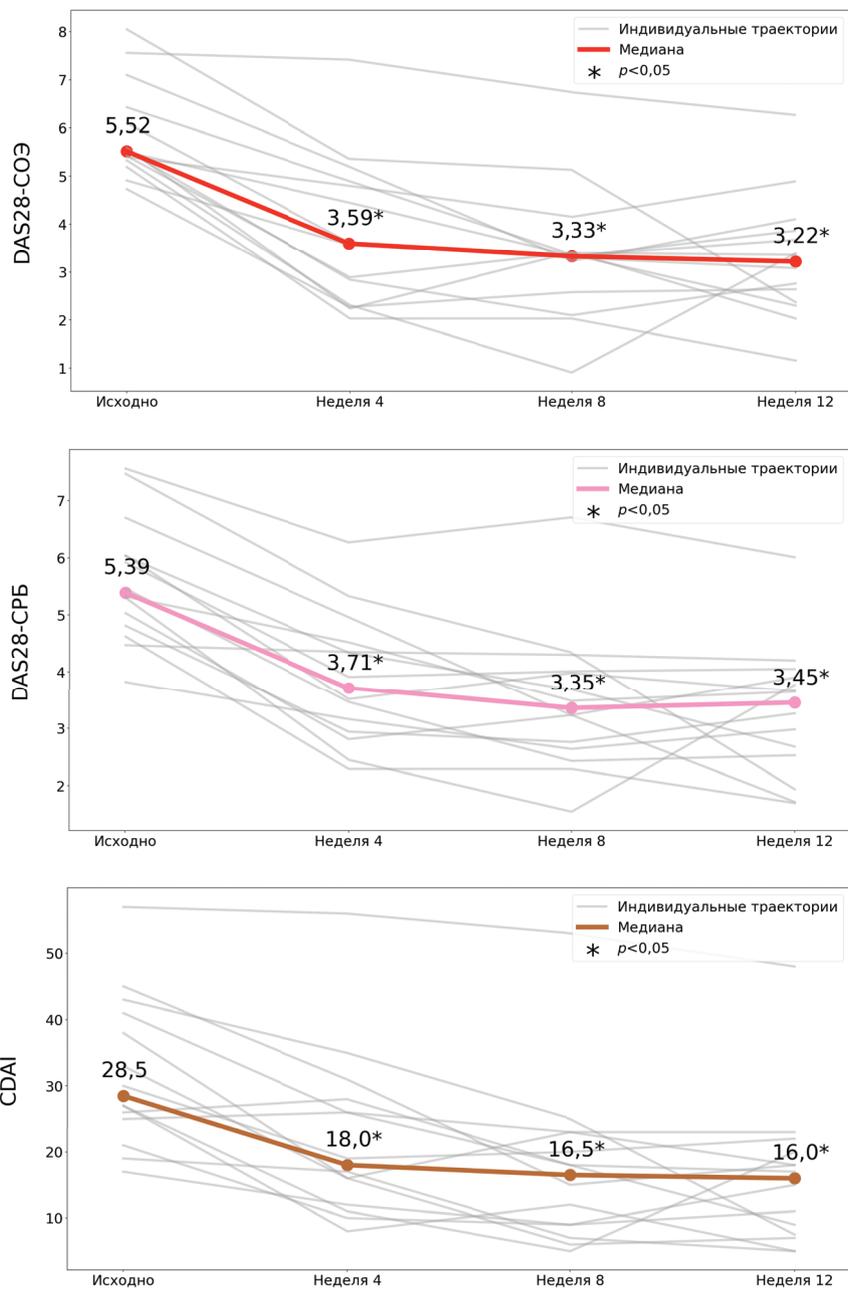


Рис. 3. Динамика индексов активности: А – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов (DAS28-СОЭ); Б – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка (DAS28-СРБ); В – Clinical Disease Activity Index (CDAI)

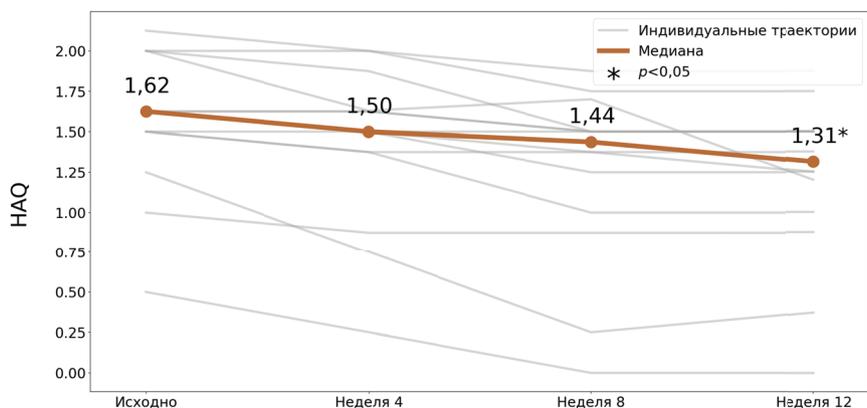


Рис. 4. Динамика индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire)

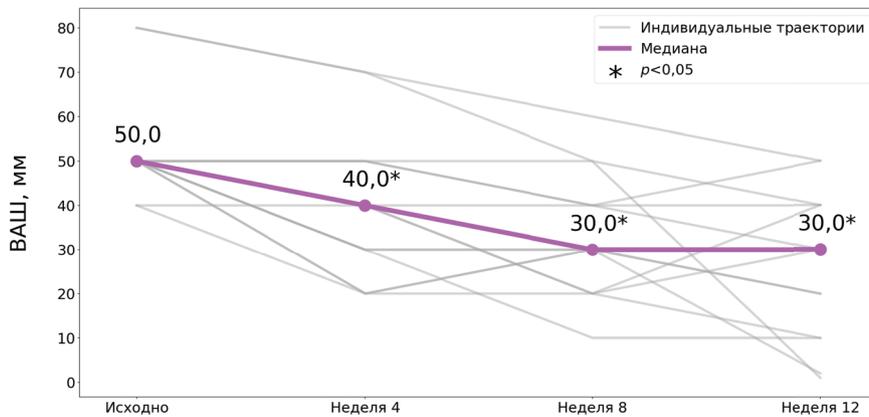


Рис. 5. Динамика интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)

в составе многокомпонентной химиотерапии не увеличивал риск инфекционных осложнений [19]. В настоящий момент ряд исследований уже показали неблагоприятное влияние РТМ на исходы COVID-19, в том числе у пациентов с ИВРЗ [2, 7, 8]. Применение РТМ увеличивало вероятность госпитализации, развития тяжелой пневмонии, сепсиса, а также риск летальных исходов.

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России по ведению больных ИВРЗ, в условиях пандемии COVID-19 пациентам необходимо продолжать назначенную ранее терапию синтетическими БПВП и ГИБП. При отсутствии угрозы жизни или тяжелого поражения органов терапию РТМ следует отложить [10]. В связи с этим переключение пациентов, ранее получавших РТМ, на более безопасные ГИБП является важной фармакотерапевтической задачей настоящего времени.

На сегодняшний день в литературе нет данных о переключении пациентов, страдающих РА, с РТМ на олокизумаб. Максимально приближенное по дизайну исследование было выполнено А.А. Барановым и соавт. [20], которые анализировали эффективность и безопасность переключения с РТМ на тоцилизумаб (ирИЛ-6) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Через 6 месяцев ремиссия внесуставных проявлений была зарегистрирована в 82%, суставного синдрома – в 64% случаев. Через 12 месяцев от начала лечения ремиссия системных проявлений наблюдалась у 80% пациентов. Сравнительный анализ показал, что на фоне терапии РТМ и тоцилизумабом частота инфекционных НЯ была сопоставима и составила 2,2 и 2,1 на 100 пациенто-лет соответственно.

Таким образом, сходные по дизайну исследования демонстрируют эффективность моноклональных антител к ИЛ-6 при переключении с РТМ без увеличения риска инфекционных осложнений.

Вторым важным вопросом эффективной и безопасной терапии ГИБП в период пандемии COVID-19 является выбор группы препаратов, на которую будет произведено переключение. Многофакторный анализ, лежащий в основе принятия подобного решения, должен учитывать активность препарата по достижению и удержанию контроля над активностью ИВРЗ, а также профиль безопасности с фокусом на вирусные и бактериальные инфекции.

Согласно данным C19-GRA, в период пандемии COVID-19 (с марта 2020 г. по апрель 2021 г) РТМ и иЯК показали статистически значимую связь с тяжелым течением COVID-19; для препаратов из группы ирИЛ-6 такая связь

не выявлена [21]. В докладе Фармаконадзора ВОЗ у пациентов с РА отмечалась обратная связь терапии ирИЛ-6 (тоцилизумабом) с тяжестью течения COVID-19, что подтверждает высокую безопасность применения таких препаратов у пациентов с ИВРЗ [12].

Сходная по механизму действия, клинической эффективности и влиянию на маркеры системного воспаления группа иИЛ-6 также продемонстрировала высокую эффективность и безопасность применения при COVID-19. В.Н. Антонов и соавт. [22] при анализе результатов применения олокизумаба более чем у 1100 человек продемонстрировали положительную лабораторную и клиническую динамику. Ни один из препаратов (тоцилизумаб, левилимаб, олокизумаб) не повлиял на частоту летальных исходов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [23].

Согласно временным методическим рекомендациям, олокизумаб разрешен для лечения пациентов со среднетяжелым, тяжелым и критическим течением COVID-19, что является безусловным достоинством данного ГИБП в условиях пандемии, особенно у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений [10].

На выбор прямого ингибитора ИЛ-6 для переключения пациентов во многом повлияли сообщения о том, что блокада рецепторов к ИЛ-6 может сопровождаться повышением уровня свободного цитокина в плазме крови. Этот эффект снижал частоту достижения ремиссии у пациентов с РА [24], связан с риском субклинического воспаления и раннего обострения при гигантоклеточном артериите [25], ухудшал исходы коронавирусной инфекции [26]. Таким образом, представленные литературные данные и результаты настоящего исследования позволяют заключить, что при РА иИЛ-6 и в частности препарат олокизумаб являются оптимальным решением при выборе ГИБП для переключения с РТМ.

Еще одним важным наблюдением нашей работы является быстрая нормализация уровня СРБ вне зависимости от его исходного значения. На фоне лечения олокизумабом медиана концентрации СРБ уже к 4-й неделе терапии снижалась с 39,7 до 1,1 мг/л. Согласно многочисленным литературным данным, высокий уровень СРБ является не только маркером активности РА, фактором риска тяжелого течения заболевания и рентгенологического прогрессирования, но также предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА, увеличивая риск летальных исходов, в частности от инфаркта миокарда и инсульта [27]. Таким образом, оценка динамики уровня

СРБ представляет особый интерес, в том числе в рамках профилактики сосудистых катастроф.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными отечественной и мировой литературы. Они продемонстрировали безопасность и эффективность моноклонального антитела к ИЛ-6 — олокизумаба — при переключении с РТМ в период пандемии. Не было выявлено увеличения риска заражения COVID-19, развития тяжелых инфекционных осложнений и летальных исходов. При этом отмечались быстрая положительная динамика лабораторных маркеров воспаления, снижение индексов активности заболевания у всех пациентов, включенных в исследование.

Выводы

Настоящая работа продемонстрировала, что немедикаментозное переключение с РТМ на олокизумаб оказалось эффективным и безопасным в условиях пандемии COVID-19.

Олокизумаб может быть рекомендован для переключения у больных с РА в случае невозможности продолжения терапии другим ГИБП на основании оценки рисков для пациента.

Работа выполнена в рамках государственного задания НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (проект № FWNR-2022-0009).

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Белов БС, Лиля АМ. COVID-19 и ревматология: год спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):31-36. [Belov BS, Lila AM. COVID-19 and rheumatology: A year later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021; 59(1):31-36 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-31-36
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
- Liu M, Gao Y, Zhang Y, Shi S, Chen Y, Tian J. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(3):e93-e95. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.065
- D’Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallese EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: A comparative cohort study from a US ‘hot spot’. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1156-1162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
- Galarza-Delgado D.Á. et al. Characteristics and evolution of 38 patients with rheumatic diseases and COVID-19 under DMARD therapy // *Clin Rheumatol*. 2021. Vol. 40, № 3. P. 1197-1199
- Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, Del Bosque-Granero I, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: A descriptive study. *Rheumatol Int*. 2020;40(12):2015-2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x
- Королев МА, Летягина ЕА, Сизиков АЭ, Богодерова ЛА, Убшаева ЮБ, Омельченко ВО, и др. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):636-641. [Korolev MA, Letyagina EA, Sizikov AE, Bogoderova LA, Ubshaeva YB, Omelchenko VO, et al. Immuno-inflammatory rheumatic diseases and COVID-19: Analysis of clinical outcomes according to the data of the register of patients of the Novosibirsk region receiving therapy with genetically engineered biological drugs *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):636-641 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201502
- Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al.; FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors; FAIR/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e419-e426. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
- Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева УИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН, и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2022. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, Bagnenko SF, Baranov AA, et al. Interim Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). 2022 (In Russ.)].
- Dernoncourt A, Schmidt J, Duhaut P, Liabeuf S, Gras-Champel V, Masmoudi K, et al. COVID-19 in DMARD-treated patients with inflammatory rheumatic diseases: Insights from an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022;36(1):199-209. doi: 10.1111/fcp.12695
- Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):465-470. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z
- Jiang Y, Zhao T, Zhou X, Xiang Y, Gutierrez-Castrellon P, Ma X. Inflammatory pathways in COVID-19: Mechanism and therapeutic interventions. *MedComm*. 2022;3(3):e154. doi: 10.1002/mco2.154
- World Health Organization. Clinical management of COVID-19: Living guideline. 2022 Sep 15. URL: <http://apps.who.int/iris>. 2022 (Accessed: DD Month 2022).
- National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. (Accessed: DD Month 2022).

17. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олоклизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
18. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммунопалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
19. Личиницер МР, Степанова ЕВ. Новые противоопухолевые препараты на основе моноклональных антител. *Российский медицинский журнал*. 2002;14:609. [Lichinitser MR, Stepanova EV. New anticancer drugs based on monoclonal antibodies. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2002;14:609 (In Russ.)].
20. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Денисова РВ, Исаева КБ, и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):37-56. [Baranov AA, Alexeeva EI, Bzarova TM, Valieva SI, Denisova RV, Isaeva KB, et al. Management protocol for patients with juvenile arthritis. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):37-56 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v12i1.557
21. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1137-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
22. Антонов ВН, Игнатова ГЛ, Прибыткова ОВ, Слепцова СС, Стребкова ЕА, Худякова ЕА, и др. Опыт применения олоклизумаба у больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):148-154. [Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, Sleptsova SS, Strebkova EA, Khudyakova EA, et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):148-154 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522
23. Бобкова СС, Жуков АА, Проценко ДН, Самойленко ВВ, Тюрин ИН Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2021;(1):69-76. [Bobkova SS, Zhukov AA, Protsenko DN, Samoylenko VV, Tyurin IN. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Retrospective cohort study. *Annals of Critical Care*. 2021;(1):69-76 (In Russ.)]. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-69-76
24. Shimamoto K, Ito T, Ozaki Y, Amuro H, Tanaka A, Nishizawa T, et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1074-1081. doi: 10.3899/jrheum.121389
25. Berger CT, Rebholz-Chaves B, Recher M, Manigold T, Daikeler T. Serial IL-6 measurements in patients with tocilizumab-treated large-vessel vasculitis detect infections and may predict early relapses. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):1012-1014. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214704
26. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;92(7):814-818. doi: 10.1002/jmv.25801
27. Омельченко ВО, Лetyагина ЕА, Королев МА, Пospelова ТИ. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите и его ассоциация с факторами сердечно-сосудистого риска. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(1):107-117. [Omelchenko VO, Letyagina EA, Korolev MA, Pospelova TI. Atherosclerotic lesion of carotid arteries in rheumatoid arthritis and its association with cardiovascular risk factors. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(1):107-117 (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-1-107-117

Акимова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1099-3256>
Банщикова Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-1600>
Сизиков А.Э. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7213-7482>
Муллагалиев А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5213-5658>
Лetyагина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6275-2924>
Ильина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8633-0662>
Курочкина Ю.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7080-777X>
Убшаева Ю.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6330-1044>
Омельченко В.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6606-7185>
Чумасова О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-6392>
Шкаруба Н.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7676-6166>
Королев М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>