

Ведение больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: опыт переключения с терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 (олокизумаб)

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» 432017, Российская Федерация, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42
³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2
⁴ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» 664046, Российская Федерация, Иркутск, ул. Байкальская, 118
⁵ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» 454048, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 70
⁶ГБУЗ Областная клиническая больница Калининградской области, Россия; 236016, Российская Федерация, Калининград, ул. Клиническая улица, 74к1 236041, Российская Федерация, Калининград, ул. Александра Невского, 14
⁷ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» 194291, Российская Федерация, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45, корп. 1, лит. А

А.А. Баранов¹, И.Б. Виноградова², О.Н. Аношенкова³, О.В. Антипова^{4,8}, Е.А. Богданова⁵, Ю.Ю. Грабовецкая⁶, Е.П. Иливанова⁷, А.Н. Калягин^{4,8}, И.Н. Кушнир⁹, Н.А. Лапкина¹, М.В. Мокроусова¹⁰, О.Б. Несмеянова⁵, Н.М. Никитина¹¹, П.А. Шестерня¹², Н.В. Юдина¹³, E. Feist¹⁴, Е.Л. Насонов^{15,16}

Актуальность. Перевод на другое лекарственное средство внутри класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) оставляет большой резерв для длительного ведения пациентов. В клинической практике, особенно в условиях пандемии COVID-19, замена одного ГИБП на другой происходила и по немедицинским показаниям. При этом до настоящего времени сведений о переключении с ингибитора рецептора интерлейкина (ИЛ) 6 (иИЛ-6Р) на прямой ингибитор ИЛ-6 не имеется.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность терапии пациентов с ревматоидным артритом (РА) после переключения с ингибиторов рецептора интерлейкина 6 (иИЛ-6Р) тоцилизумаба (ТЦЗ) и сарилумаба (САР) на олокизумаб (ОКЗ) по причинам, не связанным с потерей их эффективности или нежелательными явлениями (НЯ).

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование включались больные из 15 центров Российской Федерации с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Все пациенты в начале 2022 г. были переведены по немедицинским показаниям с терапии иИЛ-6Р на лечение ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели. В процессе наблюдения за больными оценивалась динамика показателей воспалительной активности, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 см, индексы DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов), DAS28-СРБ (DAS28 с определением уровня С-реактивного белка). Участвующие центры сообщали о НЯ в соответствии с историей болезни пациентов.

Результаты. В течение 5 визитов (2 до переключения и 2 после) были проанализированы эффективность и безопасность терапии РА у 110 пациентов, переключенных на подкожные инъекции ОКЗ. Большинство (79,1%) пациентов составляли женщины, 70% были позитивны по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Медиана продолжительности РА составляла 11,0 [6,0; 16,0] лет, а длительности лечения ингибитором ИЛ-6Р — 44 [27; 62] мес. Медиана интервала переключения (промежутка между последним применением иИЛ-6Р и первым введением ОКЗ) для всей группы составляла 35 [31; 68] дней. За этот период медиана DAS28-СОЭ увеличилась с 2,4 [1,9; 3,0] до 2,6 [2,1; 3,5], DAS28-СРБ — с 2,8 [2,0; 3,3] до 2,9 [2,2; 4,0]. При этом у пациентов, получавших комбинированную и монотерапию, отмечалась аналогичная динамика этих параметров. После переключения показатели активности РА улучшались по сравнению с визитом переключения, а некоторые из них, например, DAS28-СРБ, к 8-й неделе терапии статистически значимо улучшались даже по сравнению с периодом стабильного лечения иИЛ-6Р ($p < 0,05$). Медиана данного индекса уменьшилась до 2,4 [2,0; 3,1] для общей группы и до 2,4 [2,1; 2,7] — для группы монотерапии.

У 7 (6,4%) пациентов были зарегистрированы НЯ, у одного из них (0,9%) обострение герпетической инфекции было расценено как серьезное НЯ. Чаше всего встречались артралгии ($n=2$) и транзиторная лейкопения легкой степени ($n=2$). Летальных исходов не было.

Заключение. При переключении ОКЗ эффективно поддерживал ремиссию/низкую активность РА как в сочетании с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами, так и в режиме монотерапии, не вызывая дополнительных проблем с безопасностью.

Оптимальный результат отмечен при переключении в сроки, близкие к рекомендованной инструкцией иИЛ-6Р промежуткам между введениями.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы ИЛ-6, олокизумаб, активность заболевания, исходы

Для цитирования: Баранов АА, Виноградова ИБ, Аношенкова ОН, Антипова ОВ, Богданова ЕА, Грабовецкая ЮЮ, Иливанова ЕП, Калягин АН, Кушнир ИН, Лапкина НА, Мокроусова МВ, Несмеянова ОБ, Никитина НМ, Шестерня ПА, Юдина НВ, Feist E, Насонов ЕЛ. Ведение больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: опыт переключения с терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 (олокизумаб). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):307–319.

⁸ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России 664003, Российская Федерация, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1
⁹ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» 650066, Российская Федерация, Кемерово, Октябрьский просп., 22
¹⁰ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 3» 150007, Российская Федерация, Ярославль, ул. Маяковского, 61
¹¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Большая Казачья, 112
¹²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
¹³ГБУЗ РТ «Республиканская больница № 1» 667003, Российская Федерация, Кызыл, ул. Оюна Курседи, 163
¹⁴Отделение ревматологии Клиники Гелиос Фогельсанг-Гоммерн, партнер по сотрудничеству Магдебургского университета имени Отто фон Герике 39245, Германия, Гоммерн, Софи-в.-Беттихер-Штрассе, 1
¹⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
¹⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE: SWITCHING FROM INTERLEUKIN 6 RECEPTOR INHIBITORS TO INTERLEUKIN 6 INHIBITOR (OLOKIZUMAB)

Andrey A. Baranov¹, Irina B. Vinogradova², Olga N. Anoshenkova³, Olga V. Antipova^{4,8}, Ekaterina A. Bogdanova⁵, Yulia Y. Grabovetskaya⁶, Elena P. Ilvanova⁷, Alexey N. Kalyagin^{4,8}, Irina N. Kushnir⁹, Natalia A. Lapkina¹, Marina V. Mokrousova¹⁰, Olga B. Nesmeyanova⁵, Natalia M. Nikitina¹¹, Pavel A. Shesternya¹², Natalia V. Yudina¹³, Eugen Feist¹⁴, Evgeny L. Nasonov^{15,16}

Aim. Switching to another biologic with the same mode of action provides greater opportunity for long-term management of patients with rheumatoid arthritis (RA). In clinical practice, especially in the context of the COVID-19 pandemic, such switching occurred for non-medical reasons as well. However, there is no information about switching from interleukin 6 (IL-6) receptor (R) inhibitor to direct IL-6 inhibitor.

Objective — to assess the efficacy and safety of therapy in RA patients, after switching from IL-6R inhibitors (tocilizumab (TOC), sarilumab (SAR)) to olokizumab (OKZ) for reasons not related to the loss of their efficacy or adverse events.

Material and methods. In this retrospective cohort study efficacy parameters and routine biochemical data were analyzed using descriptive statistics — mean values with standard deviation for continuous parameters and absolute and relative frequency for binary variables. Adverse events (AE) were reported according to patient's files. The statistical significance and changes of the analyzed variables by visits were determined using paired t-test. Fisher's exact test or chi-square test was used to compare the proportion of patients with improvement/no change and of patients with worsening. All tests were 2-sided, and $p < 0.050$ was considered statistically significant. As this was an observational study, the statistical criteria have not been pre-specified.

Results. We analyzed results obtained during 5 visits (2 visits before switching, switching visit and 2 visits after switching) in 110 RA patients who switched to OKZ 64 mg every 4 weeks subcutaneously (SC). Most patients (79.1%) were women, and 70% of patients were both positive by rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide. Mean RA duration was 11 [6; 16] years, previous treatment duration was 44 [27; 62] months and mean interval before switching to OKZ was 35 [31; 68] days. This relatively long interval led to an increase in DAS28-ESR (Disease Activity Score 28 with determination of erythrocyte sedimentation rate) from 2.4 [1.9; 3.0] to 2.6 [2.1; 3.5] and DAS28-CRP (DAS28 with determination of C-reactive protein level) from 2.8 [2.0; 3.3] to 2.9 [2.2; 4.0] (the trends were similar in patients who received combined therapy and monotherapy).

After switching, all of RA symptoms and indexes have been improved compared with the switching visit (some of them were significantly better even compared with stable therapy period e. g. DAS28-CRP was 2.4 [2.0; 3.1] in the overall group and 2.4 [2.1; 2.7] in the monotherapy group).

AEs were registered in only 7 (6.4%) patients, of which 1 (0.9%) case (an exacerbation of herpes infection) was considered as serious. The most frequent AEs were arthralgia and mild transient leukopenia (2 patients each). There were no deaths.

Conclusion. OKZ effectively maintained remission/low activity of RA after switching in both regimens: as add-on to disease modifying anti-rheumatic drugs and as monotherapy, and did not cause any additional safety concerns. The optimal results were reported when intervals before switching to OKZ were closer to those indicated in the instructions for IL-6R inhibitors.

Key words: rheumatoid arthritis, IL-6 inhibitor, olokizumab, disease activity, outcomes

For citation: Baranov AA, Vinogradova IB, Anoshenkova ON, Antipova OV, Bogdanova EA, Grabovetskaya YY, Ilvanova EP, Kalyagin AN, Kushnir IN, Lapkina NA, Mokrousova MV, Nesmeyanova OB, Nikitina NM, Shesternya PA, Yudina NV, Feist E, Nasonov EL. Management of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: Switching from interleukin 6 receptor inhibitors to interleukin 6 inhibitor (olokizumab). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):307–319 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-307-319

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром связанных с ним коморбидных заболеваний [1]. Ключевую роль в развитии и прогрессировании болезни играет увеличение синтеза провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона (ИНФ) γ , интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-17 [2–4]. Современная тактика ведения больных РА, представленная в клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России [5], других национальных и международных рекомендациях [6, 7] заключается в тщательном контроле за воспалением. Ее основной целью является достижение ремиссии или низкой активности

заболевания (стратегия «treat-to-target») [7]. На первом этапе как можно раньше назначаются синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), прежде всего метотрексат (MT), в эффективной дозе [8]. При их неэффективности или непереносимости рекомендуются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные синтетические БПВП (тсБПВП) совместно с традиционными БПВП или в режиме монотерапии.

Несмотря на разнообразие вариантов лечения и применяемых ГИБП, около трети пациентов с РА не достигают основной цели лечения — ремиссии или низкой активности [7]. Как правило, это связано с развитием первичной или вторичной неэффективности либо с непереносимостью

И.М. Сеченова»
Минздрава России
(Сеченовский
Университет)
119991, Российская
Федерация, Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Yaroslavl State Medical
University
150000, Russian
Federation, Yaroslavl,
Revolutsionnaya str., 5

²Ulyanovsk State
University
432017, Russian
Federation, Ulyanovsk,
Lva Tolstogo str., 42

³Siberian State Medical
University
634050, Russian
Federation, Tomsk,
Moskovskii tract, 2

⁴Irkutsk Municipal Clinical
Hospital No 1
664046, Russian
Federation, Irkutsk,
Baikalskaya str., 118

⁵Chelyabinsk Regional
Clinical Hospital
454048, Russian
Federation, Chelyabinsk,
Vorovskogo str., 70

⁶Kaliningrad Regional
Clinical Hospital
236016, Russian
Federation, Clinicheskaya
street, 74, к1

⁷Leningrad Regional
Clinical Hospital
194291, Russian
Federation, Saint
Petersburg,
Lunacharskogo avenue,
45, корпус. 1А

⁸Irkutsk State Medical
University
664003, Russian
Federation, Irkutsk,
Krasnogo Vosstaniya str., 1

⁹Kuzbass Regional Clinical
Hospital named after
S.V. Belyaev
650066, Russian
Federation, Kemerovo,
Oktyabrskii avenue, 22

¹⁰Yaroslavl Clinical
Hospital No. 3
150007, Russian
Federation, Yaroslavl,
Mayakovskogo str., 61

¹¹Saratov State Medical
University named after
V.I. Razumovsky

лекарственных средств [9, 10]. В этом случае алгоритм предусматривает замену препарата. Его можно выбрать внутри фармакологической группы или назначить лекарство из другой группы с иным механизмом действия.

Благодаря расшифровке ведущих механизмов иммунопатогенеза РА для лечения заболевания разработан (и продолжает разрабатываться) широкий спектр инновационных лекарственных препаратов, позволяющих решать эти задачи [11]. За последние годы состав группы ингибиторов ИЛ-6 (и ИЛ-6) существенно расширился [12].

В связи с этим значительный интерес представляет первый российский и ИЛ-6 препарат олокизумаб (ОКЗ) — гуманизованное моноклональное антитело (IgG4κ), специфически нейтрализующее ИЛ-6 [13]. Он применяется вместе с МТ для лечения РА у пациентов, не достигших ремиссии или низкой активности при использовании БПВП или ингибиторов ФНО-α (и ФНО-α) [14, 15]. ОКЗ относится к классу и ИЛ-6, но по механизму действия отличается от тоцилизумаба (ТЦЗ) и сарилумаба (САР), которые блокируют рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6Р). ОКЗ непосредственно связывается с 3-м сайтом молекулы ИЛ-6, препятствуя окончательной сборке сигнального комплекса [16, 17].

Свою эффективность и безопасность у пациентов с РА ОКЗ показал в рамках международной программы фазы III CREDO [14, 15, 18]. Так, он оказался эффективным у 60% больных РА, имевших недостаточный ответ на терапию и ФНО-α [15]. Эффективность комбинированной терапии ОКЗ и МТ в сравнении с плацебо подтверждена и метаанализом [19]. Данные другого метаанализа, свидетельствуют о том, что эффективность и безопасность ОКЗ сопоставима с таковыми на фоне терапии и ИЛ-6Р [20].

Полагают, что перевод на другое лекарственное средство внутри класса ГИБП оставляет большой резерв для длительного ведения пациентов. Так, в последней редакции рекомендаций EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) при неэффективности терапии одним и ФНО-α или и ИЛ-6Р пациенты могут получить препарат с другим механизмом действия — второй и ФНО-α или и ИЛ-6Р [21].

При этом имеются лишь отдельные публикации о результатах переключения с одного препарата на другой внутри группы и ИЛ-6Р [22, 23], а информация о переключении с и ИЛ-6Р на прямой и ИЛ-6 отсутствует.

Кроме того, в реальной клинической практике перевод с одного ГИБП на другой происходит и по немедицинским показаниям, не связанным со снижением эффективности или нежелательными явлениями (НЯ) от предыдущего препарата. Они могут включать возраст пациентов РА, их индивидуальные

особенности, когнитивный статус, образ жизни, род занятий, частоту и способ введения лекарства. Экономическая эффективность и недостаточная доступность ГИБП в связи с повышенной нагрузкой на систему здравоохранения при возникновении чрезвычайных обстоятельств (пандемия) также рассматриваются в качестве возможных причин административных переключений [24, 25]. Они особенно часто проводились в период пандемии COVID-19 в рамках и ИЛ-6Р [26].

В связи с этим большое значение в ведении больных РА, достигших при использовании исходного препарата ремиссии/низкой активности, приобретает ее сохранение при назначении другого ГИБП, а также безопасность проводимой терапии. Недостаточно изучены и оптимальные сроки такого переключения после применения и ИЛ-6Р.

Целью настоящего ретроспективного исследования явилась оценка динамики клинико-лабораторных показателей активности заболевания и переносимости терапии у пациентов с ревматоидным артритом, переключенных на ОКЗ с терапии и ИЛ-6Р (ТЦЗ, САР) по немедицинским показаниям, не связанным с потерей их эффективности или НЯ.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование включались больные с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям ACR/EULAR 2010 г. (табл. 1) [27].

Все больные в начале 2022 г. были переведены по немедицинским показаниям с терапии и ИЛ-6Р на лечение ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели. Пациенты, которым ранее проводилась комбинированная терапия, продолжили лечение БПВП в прежнем объеме. Больным, получавшим только и ИЛ-6Р, ОКЗ назначался также в режиме монотерапии.

В процессе наблюдения за больными оценивалась динамика показателей воспалительной активности, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 см, индексы Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов (DAS28-СОЭ) и DAS28 с определением уровня С-реактивного белка (СРБ). Выполнялось рутинное лабораторное обследование с определением общеклинических (количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, СОЭ) и биохимических показателей (уровень СРБ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, холестерина). Участвующие центры сообщали о НЯ в соответствии с историей болезни пациентов.

Были получены данные по 5 визитам: «визит 1» — за 1 месяц до последнего введения

410012, Russian Federation, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112
¹²Prof. V.F. Voynov-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1
¹³Tyva Republican Hospital No. 1 667003, Russian Federation, Kyzyl, Oyuna Kursedi str., 163
¹⁴Department of Rheumatology, Helios Clinic Volgesang-Gommern, cooperation partner of the Otto-von-Guericke University Magdeburg 39245, Germany, Gommern, Sophie-v.-Boetticher-Straße, 1
¹⁵V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
¹⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Баранов Андрей Анатольевич, bara_aa@mail.ru
Contacts: Andrey Baranov, bara_aa@mail.ru

Поступила 04.04.2023
Принята 26.04.2023

и ИЛ-6Р; «визит 2» — на момент последнего введения и ИЛ-6Р; «визит 3» — на момент переключения на ОКЗ (первая инъекция препарата); «визит 4» — через 4 недели после начала лечения ОКЗ (для проведения второй инъекции); «визит 5» — через 8 недель после начала лечения ОКЗ (для проведения третьей инъекции).

Ответ на терапию определялся по следующему алгоритму: при отсутствии динамики или при уменьшении индексов активности РА на визитах 3 и 4 по сравнению с визитом 2 состояние больного расценивалось либо как стабильное (без изменений), либо как улучшение, а при увеличении индексов активности — как ухудшение.

Полученные данные анализировались в зависимости от и ИЛ-6Р (ТОЦ или САР), который пациенты получали до переключения на ОКЗ с учетом способов его введения (внутривенное (в/в) или подкожное (п/к)), а также режимов терапии (комбинированная или монотерапия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения значимости изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы (Ме) и 25-го и 75-го перцентилей, среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$); бинарные переменные — как абсолютная и относительная частота.

Точный критерий Фишера или критерий χ^2 использовали для сравнения доли пациентов с улучшением/без изменений и ухудшением. Логистическая регрессия с поправкой на потенциальные ковариаты, такие как пол, возраст, продолжительность заболевания, продолжительность введения и ИЛ-6Р, использовалась при анализе чувствительности для сравнения доли пациентов с улучшением/без изменений и ухудшением и для сравнения

доли пациентов с разной степенью активности заболевания, по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Поскольку данное исследование являлось наблюдательным, статистические критерии не были предварительно определены, и, следовательно, представленные данные не могут рассматриваться как окончательные, а должны быть подтверждены будущими наблюдениями.

Результаты

В исследование включено 110 больных из 11 центров Российской Федерации. Большинство (79,1%) пациентов были женщины среднего возраста (медиана возраста — 48,0 [32,30; 60,50] лет), с длительным течением заболевания (медиана длительности РА — 11,0 [6,00; 16,00] лет), серопозитивные (70%) по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с умеренной, низкой активностью заболевания или ремиссией.

Все пациенты получали один из и ИЛ-6Р, в том числе 32 (29,1%) — в режиме монотерапии. 104 (94,5%) больных получали ТЦЗ, который в 77 (74,0%) случаях назначался в/в в дозе 8 мг/кг 1 раз в месяц, а в 27 (26,0%) — п/к в дозе 162 мг 1 раз в неделю. Оставшиеся 6 (5,5%) пациентов получали САР по 200 мг п/к 1 раз в 2 недели. Длительность терапии и ИЛ-6Р варьировала от 27,0 до 62,0 месяцев и в среднем составила 44,0 месяца (более 3 лет). При назначении и ИЛ-6Р в виде комбинированной терапии БПВП использовались в общепринятых дозировках. Медиана дозы МТ составляла 15,0 [15,0; 20,0] мг/нед., лефлуномида — 20,0 [20,0; 20,0] мг/сут., сульфасалазина — 2,0 [2,0; 2,0] г/сут., гидроксихлорохина — 200,0 [200,0; 300,0] мг/сут. Глюкокортикоиды (ГК) получали 23 (20,9%) пациента, медиана дозы — 5,00 [4,00; 6,50] мг/сут. в пересчете на преднизолон (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА

Показатели	Вся группа	Комбинированная терапия	Монотерапия
<i>n</i>	110	78	32
Пол, <i>n</i> (%)			
женский	87 (79,1)	65 (83,3)	22 (68,7)
мужской	23 (20,9)	13 (16,7)	10 (31,3)
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,0 [32,3; 60,5]	48,5 [37,0; 61,3]	46,5 [32,5; 61,3]
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [6,0; 16,0]	11,5 [6,0; 16,0]	10,0 [5,3; 19,3]
РФ-позитивные, <i>n</i> (%)	77 (70,0)	51 (65,4)	26 (81,3)
АЦЦП-позитивные, <i>n</i> (%)	77 (70,0)	50 (64,1)	27 (84,3)
DAS28-СОЭ (визит 2), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [1,9; 3,0]	2,4 [1,2; 3,2]	2,3 [2,0; 2,6]
DAS28-СРБ (визит 2), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,8 [2,1; 3,3]	2,8 [2,0; 3,3]	2,9 [2,2; 3,3]

Показатели	Вся группа	Комбинированная терапия	Монотерапия
Каким по счету ГИБП был олокизумаб, <i>n</i> (%)			
вторым	70 (63,6)	52 (66,7)	18 (56,3)
третьим	29 (26,4)	17 (21,8)	12 (37,5)
четвертым	9 (8,2)	8 (10,2)	1 (3,1)
пятым	2 (1,8)	1 (1,3)	1 (3,1)
Терапия, <i>n</i> (%)			
метотрексат*	59 (53,6)	59 (75,6)	–
лефлуномид	13 (11,8)	13 (16,7)	–
сульфасалазин	4 (3,6)	4 (5,1)	–
гидроксихлорохин	3 (2,7)	3 (3,8)	–
глюкокортикоиды	23 (20,9)	19 (24,4)	4 (12,5)
Длительность терапии иИЛ-6Р (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	44,0 [27,0;62,0]	36,0 [24,0;61,3]	53,0 [37,8; 65,8]
тоцилизумаб в/в, <i>n</i> (%)	77 (70)	63 (80,8)	14 (43,8)
тоцилизумаб п/к, <i>n</i> (%)	27 (24,5)	11 (14,1)	16 (50,0)
сарилумаб, <i>n</i> (%)	6 (5,5)	4 (5,1)	2 (6,2)
Период между последним введением иИЛ-6Р и назначением олокизумаба (дни), Ме [25-й; 75-й перцентили]			
вся группа	35,0 [30,8; 68,3]	46,5 [31,0; 79,5]	31,0 [30,0; 50,0]
при переводе с тоцилизумаба	35,0 [31,0; 70,5]	42,0 [31,0; 78,0]	31,0 [30,0; 54,8]
с в/в тоцилизумаба	57,0 [31,0; 84,5]	50,0 [31,0; 86,3]	55,0 [29,0; 71,0]
с п/к тоцилизумаба	31,0 [30,0; 32,0]	31,0 [30,0; 32,0]	31,0 [30,0; 31,0]
при переводе с сарилумаба	36,0 [28,0; 45,3]	35,0 [28,0; 51,8]	36,0 [–; –]**

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28 – Disease Activity Score 28; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат; иИЛ-6Р – ингибитор рецептора интерлейкина 6, в/в – внутривенно; п/к – подкожно; * – один пациент получал комбинацию базисных препаратов метотрексат + гидроксихлорохин; ** – два пациента получали монотерапию сарилумабом

У большинства (63,6%) пациентов с РА ОКЗ назначен вторым по счету ГИБП, у 26,4% он был третьим, у 8,2% – четвертым препаратом, и 2 (1,8%) пациента получали ОКЗ в качестве 5-го ГИБП: в одном случае после адалимумаба, голимумаба, абатацепта и ТОЦ в режиме монотерапии, во втором – после голимумаба, адалимумаба, ритуксимаба и ТОЦ в комбинации с МТ (табл. 1).

В общей группе интервал переключения (ИП) – промежуток между последним применением иИЛ-6Р и первым введением ОКЗ – варьировал от 12 до 171 дня, его медиана составляет 35,0 [30,8; 68,3] дней. При этом у пациентов, ранее получавших монотерапию иИЛ-6Р, ИП был статистически значимо меньше, чем у тех, кому проводилась комбинированная терапия: 31,0 [30,0; 50,0] и 46,5 [31,0; 79,5] дня соответственно ($p < 0,01$).

При еженедельном п/к применении ТЦЗ медиана ИП составляла 31,0 [30,0; 32,0] день, при ежемесячном в/в введении – 57,0 [31,0; 84,5] дней ($p < 0,0001$), при использовании САР (п/к) – 36,0 [28,0; 45,3] дней.

К моменту первого введения ОКЗ (визит 3) наблюдалось увеличение индексов активности заболевания по сравнению с визитами 1 и 2 (рис. 1а). Так, если медиана ЧБС на фоне стабильной терапии иИЛ-6Р (визит 2) составляла 2,0 [0,0; 3,0], а ЧПС – 1,0 [0,0; 2,0], то на визите переключения она статистически значимо увеличилась до 3,0 [2,0; 4,5] и 1,0 [0,0; 3,0] соответственно ($p < 0,05$). Через 4 недели после первой инъекции ОКЗ (визит 4) отмечено ее статистически значимое снижение до 2,0 [1,0; 3,0] и 1,0 [0,0; 2,0] соответственно ($p < 0,05$). В дальнейшем значения ЧПС на визите 5 статистически значимо не отличались от таковых на фоне стабильной терапии иИЛ-6Р (визиты 1 и 2; $p > 0,05$).

Аналогичная динамика отмечалась и по выраженности боли (рис. 1а). После переключения на ОКЗ (визиты 4 и 5) медианы показателей (рис. 1а) возвращались к значениям, наблюдавшимся на фоне стабильной терапии.

К моменту первого введения ОКЗ DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ по сравнению с периодом стабильной терапии иИЛ-6Р (визит 2) статистически значимо увеличивались ($p < 0,05$; рис. 1а); их медианы составили 2,6 [2,1; 3,5] и 2,9 [2,3; 3,8] соответственно. Терапия ОКЗ сопровождалась возвращением обоих показателей к исходному уровню (на визите 5 медиана DAS28-СОЭ – 2,3 [1,9; 3,1], DAS28-СРБ – 2,4 [2,0; 3,1]). Динамика активности РА более отчетливо прослеживалась по индексу DAS28-СРБ.

За время ИП к визиту 3 (рис. 2а, рис. 3а) количество пациентов с ремиссией/низкой активностью по DAS28-СОЭ уменьшилось с 76,8% до 67,7%, по DAS28-СРБ – с 65,7% до 62,5%, и 9 пациентов перешли в группу с высокой активностью. Их число по DAS28-СОЭ возросло с 0% до 9,4%, по DAS28-СРБ – с 1,0% до 9,6% (в обоих случаях $p < 0,05$).

На фоне терапии ОКЗ наблюдалась обратная динамика: количество пациентов с ремиссией/низкой активностью вернулось к исходному, число больных с умеренной или высокой активностью заболевания уменьшалось (но к концу 8-й недели 3 пациента все еще оставались в группе высокой активности). Активность РА по индексу DAS28-СРБ изменялась аналогично. В целом после 2 месяцев терапии ОКЗ (визит 5) распределение больных по степени активности было сопоставимо с таковым на момент стабильной терапии иИЛ-6Р (визит 2) при оценке по DAS28-СОЭ и статистически значимо лучше при оценке по DAS28-СРБ (рис. 2а, рис. 3а).

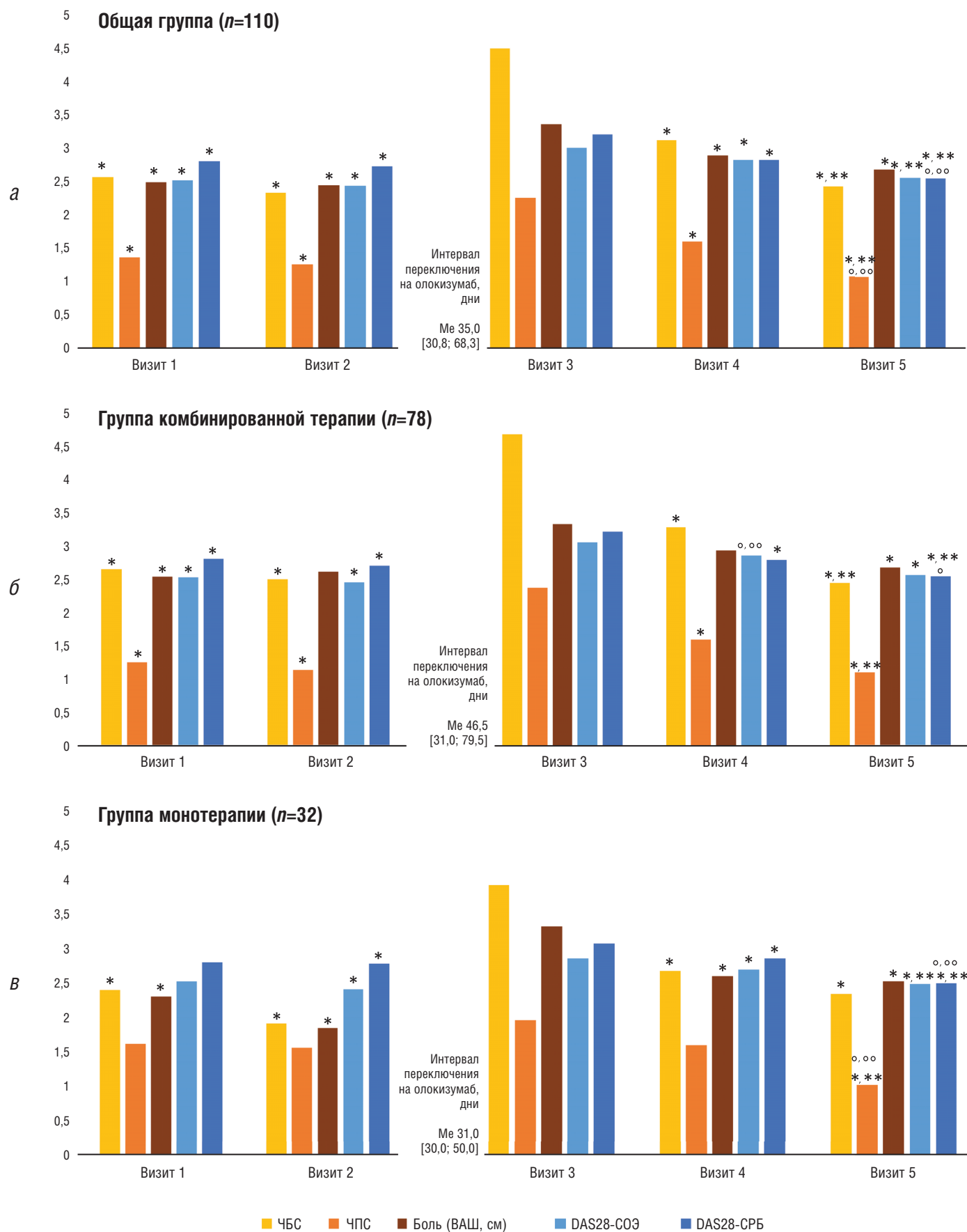


Рис. 1. Динамика показателей активности на фоне терапии иИЛ-6Р и ОКЗ (средние значения): * – $p < 0,05$ по сравнению с визитом переключения (визит 3); ** – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 4; ° – $p < 0,05$ по сравнению визитом 1; °° – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 2

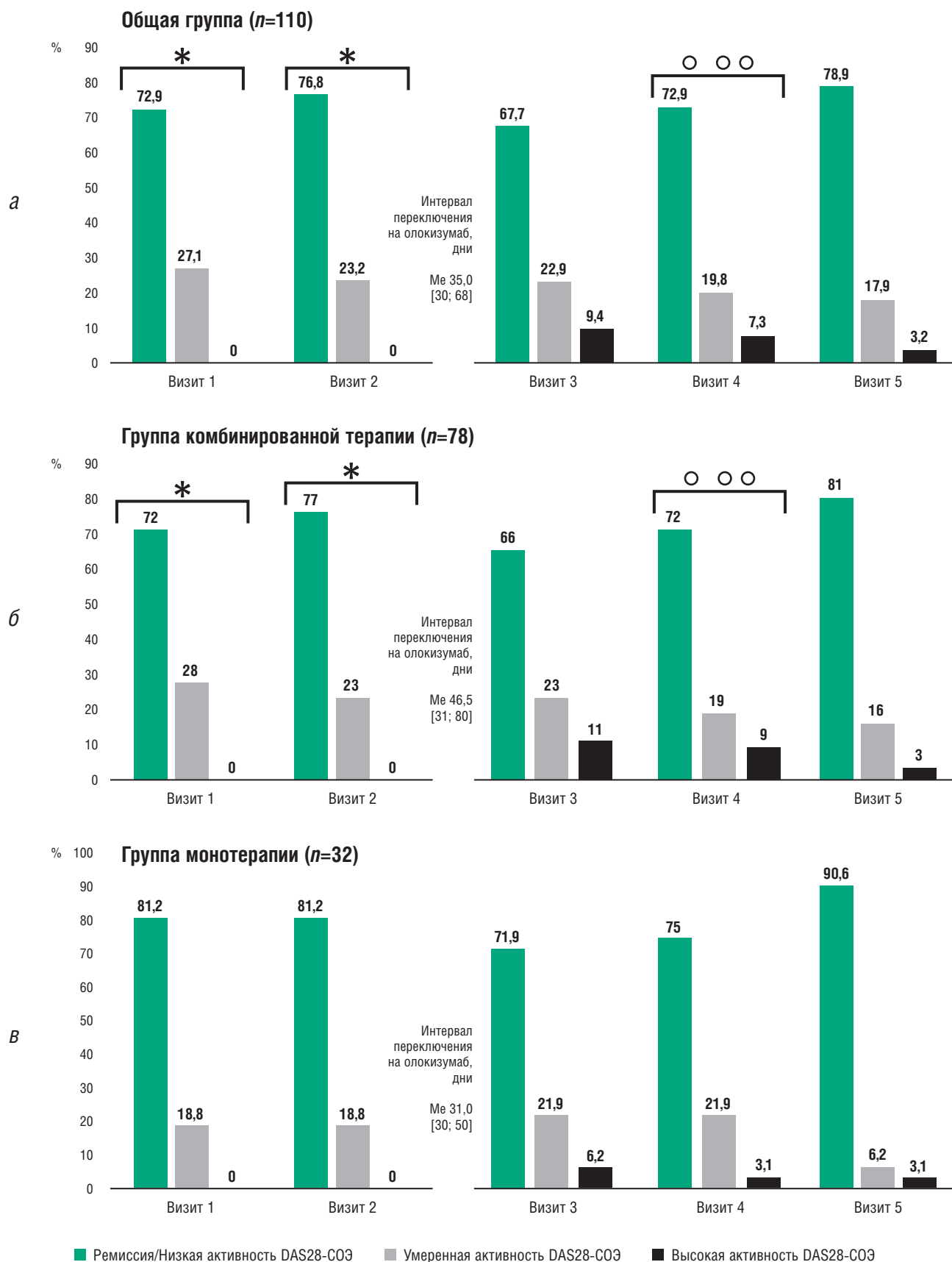


Рис. 2. Доля пациентов с разной степенью активности ревматоидного артрита по DAS28-CO3 на фоне терапии иИЛ-6Р и ОКЗ: в общей группе оцениваются данные 96 больных, в группе комбинированной терапии – 64 больных, в группе монотерапии – 32 больных; * – $p < 0,05$ по сравнению с визитом переключения (визит 3); ** – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 4; ° – $p < 0,05$ по сравнению визитом 1; °° – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 2

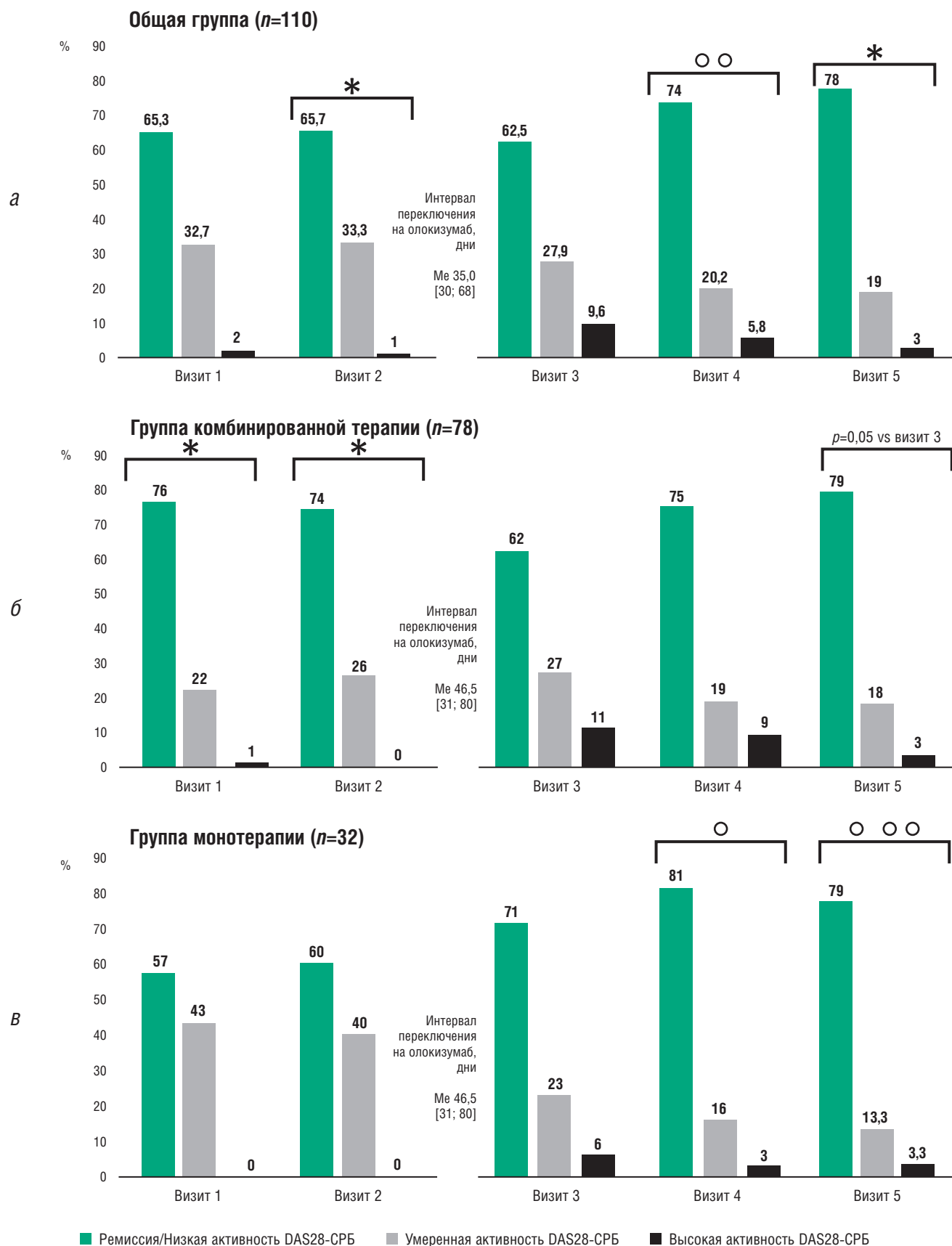


Рис. 3. Доля пациентов с разной степенью активности ревматоидного артрита по DAS28-CPB на фоне терапии иИЛ-6Р и ОКЗ: в общей группе оцениваются данные 104 больных, в группе комбинированной терапии – 74 больных, в группе монотерапии – 31 больного; * – $p < 0,05$ по сравнению с визитом переключения (визит 3); ** – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 4; ° – $p < 0,05$ по сравнению визитом 1; °° – $p < 0,05$ по сравнению с визитом 2

Динамика лабораторных показателей на фоне терапии иИЛ-6Р и ОКЗ в общей группе больных ревматоидным артритом

К моменту переключения на ОКЗ (визит 3) значения СОЭ у пациентов с РА, статистически значимо превышали таковые на фоне терапии иИЛ-6Р (визит 1 и визит 2) — их медианы составляли соответственно 14,0 [7,3; 20,0], 11,0 [5,0; 16,0] и 9,0 [5,0; 16,0] мм/ч ($p < 0,05$). После начала применения ОКЗ уже в течение первых 4 недель данный показатель статистически значимо снизился, а в последующем достиг значений, зарегистрированных на фоне стабильного лечения иИЛ-6Р.

Концентрация СРБ на момент переключения на ОКЗ несколько возросла, но статистически значимо не отличалась от таковой на фоне терапии иИЛ-6Р; ее медиана составила 3,5 [2,0; 6,0] и 3,90 [1,0; 6,0] мг/л соответственно ($p > 0,05$). В последующем уровень СРБ снижался и к концу 8-й недели терапии достиг минимальных значений по сравнению не только с началом применения ОКЗ, но и с периодом стабильной терапии ТОЦ или САР.

Число эритроцитов и уровень гемоглобина снижались после отмены иИР-6Р, а затем восстанавливались после назначения ОКЗ. Причем к концу 8-й недели применения ОКЗ содержание гемоглобина превышало таковое на фоне предшествующей терапии иИЛ-6Р.

Динамика других лабораторных показателей не претерпевала существенных изменений на фоне проводимой терапии, хотя наблюдалось небольшое снижение числа лейкоцитов, а также средних значений АСТ и АЛТ к окончанию исследования.

Эффективность и безопасность переключения с иИЛ-6Р на ОКЗ в составе комбинированной терапии и в режиме монотерапии

Как отмечалось выше, у 78 (70,9%) больных РА проводилась комбинированная терапия иИЛ-6Р и БПВП, а 32 (29,1%) получали иИЛ-6Р в режиме монотерапии. Обе группы были сопоставимы по основным параметрам, однако в группе монотерапии доля мужчин и позитивных по РФ пациентов оказалась выше, а ИП — в полтора раза короче. Более детально общая характеристика обеих подгрупп представлена в таблице 1.

При обоих режимах терапии индексы активности РА демонстрировали динамику, сходную с таковой в общей группе: повышение активности к моменту назначения ОКЗ и снижение на фоне дальнейшей терапии (рис. 1б, в). К моменту введения ОКЗ медиана ЧБС, ЧПС, выраженности боли по ВАШ составляла при комбинированной терапии 3,0 [1,0; 5,8], 1,0 [0,0; 3,0] и 2,0 [2,0; 4,5] см соответственно, а при монотерапии — 2,0 [2,0; 4,0], 2,0 [0,5; 3,0] и 3,5 [2,0; 4,0] см соответственно. Индексы DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ также увеличились: для группы комбинированной терапии — до 2,6 [2,1; 3,7] и 3,0 [2,2; 4,0] соответственно, для группы монотерапии — до 2,6 [2,2; 3,4] и 2,9 [2,7; 3,3] соответственно. После начала терапии ОКЗ наблюдалось снижение активности РА по DAS28 (рис. 1б, в). Динамика показателей активности демонстрирует несколько лучший эффект в группе монотерапии по сравнению с группой комбинированного лечения: например, ЧПС и DAS28-СРБ при использовании ОКЗ были

статистически значимо ниже по сравнению с визитами на фоне стабильной терапии иИЛ-6Р ($p < 0,05$; рис. 1б, в).

Доля пациентов с разной степенью активности заболевания по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ в группах комбинированной терапии и монотерапии изменялась так же, как и в общей группе (рис. 2б, в; рис. 3б, в) при этом уменьшение активности после переключения более отчетливо прослеживалось по DAS28-СРБ (рис. 3б, в).

При последнем введении иИЛ-6Р (визит 2) 26 (81,2%) пациентов имели ремиссию или низкую активность, 6 (18,8%) — умеренную активность, ни в одном случае не отмечалось высокой активности по DAS28-СОЭ. К моменту назначения ОКЗ у 23 (71,9%) пациентов сохранялась ремиссия/низкая активность, у 7 (21,9%) отмечалась умеренная и у 2 (6,2%) — высокая активность РА. После двух месяцев терапии ОКЗ ремиссии/низкой активности достигли 29 (90,6%) пациентов, у 2 (6,2%) отмечалась умеренная и у 1 (3,1%) — высокая активность (рис. 2в). Подобная динамика наблюдалась и при оценке активности заболевания по DAS28-СРБ. Так, на момент назначения ОКЗ ремиссия/низкая активность, умеренная или высокая активность наблюдались в 22 (71%), 6 (23%) и 2 (6%) случаях соответственно, после второго месяца терапии — в 25 (83,3%), 4 (13,3%) и 1 (3,1%) случае соответственно ($p > 0,05$ по сравнению с показателями на фоне лечения иИЛ-6Р; рис. 2в); при этом отсутствовали данные по 2 пациентам.

Не отмечено статистически значимых различий по частоте ремиссии/низкой, умеренной или высокой активности между двумя режимами терапии (рис. 2в).

Динамика лабораторных показателей на фоне моно- и комбинированной терапии иИЛ-6Р и ОКЗ у больных ревматоидным артритом

Для обоих режимов терапии РА, как и для общей группы пациентов, наблюдались сходные закономерности в динамике лабораторных показателей. Так, на момент переключения на ОКЗ отмечалось увеличение СОЭ, уровня СРБ и снижение числа эритроцитов и концентрации гемоглобина. На фоне применения ОКЗ СОЭ и содержание СРБ снижались, число эритроцитов и концентрация гемоглобина — повышались. Причем эти различия были более выраженными при монотерапии ОКЗ.

Влияние длительности интервала переключения с иИЛ-6Р на динамику активности ревматоидного артрита

Выше приведены данные о различиях в сроках получения ОКЗ больными РА, находящимися на комбинированной или монотерапии иИЛ-6Р; при этом лучший контроль в режиме монотерапии мог быть обусловлен более коротким ИП. Мы дополнительно проанализировали пациентов с ухудшением по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ и тех, чей статус существенно не менялся или улучшался. В группу со «стабильной» активностью РА ($n=77$) вошли пациенты с более коротким ИП. При использовании для оценки активности DAS28-СОЭ медиана ИП в этой группе составила 32,0 [30; 57] дня, при использовании DAS28-СРБ — 32,0 [30; 57] дня; в группе с ухудшением — 75,0 [54,8; 95,8] и 85,0 [50; 111] дней соответственно (в обоих случаях $p < 0,001$); статистическая значимость различий сохранялась

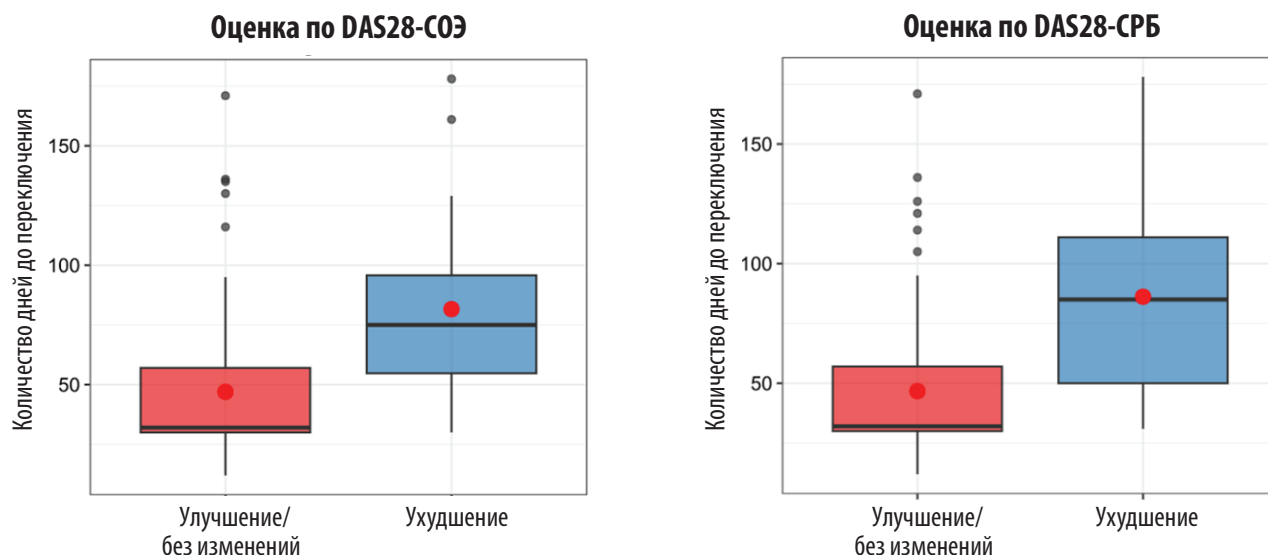


Рис. 4. Динамика активности ревматоидного артрита и длительность интервала переключения с ингибитора ИЛ-6Р на ОКЗ, в днях (вся группа; визит 2 – визит 3): DAS28-СОЭ – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка. Красной точкой обозначено среднее значение; сплошной горизонтальной линией представлена медиана; тело коробчатой диаграммы ограничено первым (Q1) и третьим (Q3) квантилями; высота ящика представляет собой интерквартильный размах (ИКР); вертикальные линии соответствуют промежуткам, которые ограничены значениями $Q_1 - 1.5 \cdot \text{ИКР}$ и $Q_3 + 1.5 \cdot \text{ИКР}$, черными точками обозначены выбросы (нетипичные индивидуальные значения, расположенные за пределами этих промежутков)

после поправки на пол, возраст, стаж болезни, длительность лечения и ИЛ-6Р (рис. 4).

Кроме того, при переводе с подкожных форм (ТЦЗ и САР) «стабильная» активность РА сохранялась в среднем в течение $32,4 \pm 7,8$ дня, а при переходе с внутривенной формы ТЦЗ – в течение $56,3 \pm 35,1$ дня. При увеличении ИП в среднем до $57,0 \pm 38,2$ дня для подкожных форм и ИЛ-6Р и до $84,7 \pm 42,1$ дня для внутривенного ТЦЗ происходило увеличение индексов активности РА. Таким образом, при переключении на ОКЗ в сроки, максимально близкие к дате следующего рекомендованного по инструкции введения, мы не наблюдали увеличения активности РА.

В процессе анализа был установлен максимальный интервал (40 дней), в период которого индексы активности и лабораторные показатели подгруппы не ухудшались. Поэтому при административном переключении мы рекомендуем не превышать данный интервал между инъекциями при смене и ИЛ-6.

Анализ безопасности

В течение 8 недель терапии НЯ были зафиксированы у 7 (6,4%) пациентов, получавших ОКЗ. Случаев смерти от любой причины во время наблюдения не было.

У 1 (1%) пациентки, получавшей комбинированную терапию ОКЗ и МТ, оппортунистическая инфекция была расценена как серьезное НЯ. В анамнезе этой больной была рецидивирующая герпетическая инфекция (обострения сопровождалась клинической симптоматикой и значительным повышением острофазовых показателей). Текущий рецидив герпетической инфекции сопровождался увеличением уровня СРБ до 54 мг/л уже на визите переключения, при этом на визитах 4 и 5 этот показатель оставался высоким (170 и 120 мг/л соответственно). Параллельно нарастала СОЭ до 41 мм/ч, боль (по ВАШ) – до 6 см, DAS28-СОЭ – до 5,2, DAS28-СРБ –

до 5,7. Эта динамика была расценена врачом как серьезное НЯ, в связи с чем через 8 недель ОКЗ отменен.

У 6 (5,4%) пациентов НЯ классифицировались как не-серьезные и не потребовали отмены ОКЗ или дополнительных терапевтических вмешательств. Чаще всего регистрировались артралгии ($n=2$) и транзиторная лейкопения легкой степени с числом лейкоцитов ниже 4×10^9 , но не ниже $1,5 \times 10^9$ ($n=2$). Оценка исследователями артралгий по шкале Нананжо составляла 3 балла (что свидетельствует о низкой вероятности связи с применением препарата); она сохранялась в течение 8 недель наблюдения и не потребовала отмены ОКЗ. Умеренное повышение активности АСТ и АЛТ, не превышающее трех верхних границ нормы, зафиксировано у 1 пациента. В 1 случае отмечалось повышение уровня билирубина до двух верхних границ нормы (не сопровождалось повышением концентрации АСТ/АЛТ); оно наблюдалось на фоне предшествующей терапии ТОЦ, уменьшилось без лечения и не потребовало отмены препарата. У 1 пациента с повышением содержания печеночных трансаминаз проявилось осложнение РА – двусторонний синдром карпального канала, сопровождавшийся нарастанием уровня РФ с 456 до 1387 МЕ/мл; его оценка по шкале Нананжо составила 3 балла. Данное осложнение сохранялось на протяжении 8 недель наблюдения и самостоятельно купировалось к концу третьего месяца терапии.

Аналогичные изменения данных показателей и лейкопения легкой степени наблюдались у этих же пациентов на фоне предшествующего применения и ИЛ-6Р; их оценка по шкале Нананжо составляла 5 баллов, и терапия ОКЗ по решению лечащего врача была продолжена.

Обсуждение

В настоящее исследование вошли пациенты с РА, которые наблюдались в условиях реальной клинической практики в 15 центрах Российской Федерации и получали

и ИЛ-6Р. У подавляющего большинства из них (94,5%) проводилось лечение ТЦЗ в/в и п/к, остальные больные (5,5%) получали САР. На фоне терапии большинство (76,8%) больных имели стабильную ремиссию или низкую активность заболевания, у остальных отмечалась умеренная активность РА. Всем пациентам планировалось продолжение дальнейшего лечения и ИЛ-6Р. Однако учитывая период пандемии COVID-19, они были переведены на терапию ОКЗ по немедицинским показаниям.

Известно, что наиболее частыми причинами прекращения или переключения терапии ГИБП являются первичная или вторичная неэффективность, а также связанные с препаратом НЯ [9, 10]. Вместе с тем отсутствие строгих руководящих принципов, основанных на реальных данных, приводит к тому, что модели назначения ГИБП варьируют во всем мире; нередко основанием для выбора конкретного препарата становятся предпочтения врачей и пациентов, а также доступность и нормативная политика, которая во многом определяется значительной стоимостью ГИБП для системы здравоохранения [24, 25, 28].

В реальной клинической практике также встречаются случаи, когда пациента, достигшего ремиссии на фоне лечения ГИБП, требуется перевести на другой препарат по причинам, не связанным со снижением эффективности или НЯ, например, при отсутствии препарата. Это актуально не только для ГИБП, но и для тсБПВП. Так, в Российской Федерации, по данным Общероссийского регистра больных артритом (ОРЕЛ), включающего 347 пациентов с РА (286 (82%) женщин и 61 (18%) мужчина), которым был назначен тофацитиниб, он наиболее часто (35,8%) отменялся по немедицинским показаниям (отсутствие препарата) и значительно реже — из-за возникновения НЯ (23,0%) или отсутствия эффекта (13,5%) [29]. В этом случае важно сохранить ремиссию, достигнутую с помощью исходного препарата, и избежать развития НЯ. Показано, что перевод на другой препарат внутри внутри класса иФНО- α дает дополнительный эффект, и наибольшая эффективность наблюдается при назначении отличного по структуре ГИБП [24, 28]. Однако каждое последующее их переключение сопровождается значительным снижением эффективности терапии [24].

Данных о подобном переключении внутри группы и ИЛ-6 в литературе крайне мало. В *post-hoc* анализе Р. Емегу и соавт. [22] проанализировали возможность перевода пациентов, достигших ремиссии/низкой активности при лечении внутривенным ТЦЗ, на п/к САР. Данная тактика позволила поддерживать ремиссию на протяжении 96 недель наблюдения и не привела к развитию новых НЯ.

Н.Р. Топу и соавт. [23] изучали эффективность перевода на САР пациентов, у которых были неэффективны ТОЦ и ингибиторы Янус-киназ. Терапия САР оказалась эффективной у пациентов, резистентных к этим препаратам, с ожидаемым профилем безопасности и удержанием на препарате в течение 6 месяцев.

Перевод с одного препарата на другой внутри класса и ИЛ-6Р приобрел особенную актуальность в период пандемии COVID-19, что было обусловлено нехваткой некоторых ГИБП, в первую очередь ТЦЗ [26], однако полученные результаты противоречивы. В открытом проспективном исследовании N Den Broeder и соавт. [26] в течение 6 месяцев наблюдали когорту больных РА (n=22), сходную по общим характеристикам с пациентами, включенными

в наше исследование. Средний возраст больных (преимущественно женщин) составил 66 ± 11 лет, длительность заболевания 20 лет, 82% из них были позитивны по РФ и АЦЦП. Все больные получали п/к ТЦЗ (162 мг в неделю), в 32% случаев — в сочетании с БПВП, в среднем в течение 2,7 лет. Пациенты более 6 месяцев находились в ремиссии или имели низкую активность заболевания, DAS28-СРБ 1,9, CDAI (Clinical Disease Activity Index) — 4,7. Всем пациентам были переведены с ТЦЗ на САР из-за более низкой частоты инъекций (по 200 мг п/к каждые 2 недели). Все решения о лечении, включая коррекцию дозы или отмену САР, принимал лечащий врач. Через 6 месяцев отмечалось дополнительное снижение активности (медиана DAS28-СРБ — 0,48 [0,1; 0,9] балла), которое было обусловлено как объективными, так и субъективными компонентами. Медиана CDAI через 6 месяцев составила 7 [3; 10]. При этом 15 (68%) больных продолжили терапию САР, 5 (23%) возобновили лечение ТОЦ, 2 (9%) пациентам был назначен ингибиторы JAK — барицитиниб. В течение 6 месяцев наблюдения только 11 (50%) пациентов, получающих САР, оставались без обострений, а у 8 (36%) наблюдалось одно или более обострение по DAS28-СРБ. 4 (18%) пациентам потребовалось дополнительное назначение ГК. Таким образом, перевод с ТЦЗ на САР по немедицинским причинам у пациентов с РА, успешно получающих ТЦЗ, ассоциируется с умеренным риском обострения и отмены терапии.

Одной из основных задач ведения больных РА является тщательный контроль активности болезни [24]. Так, по данным T.W. Huizinga и соавт. [30], у 82,5% из 200 больных РА, находящихся в устойчивой ремиссии (DAS28-СОЭ < 2,6) на фоне применения ТЦЗ, после его отмены развилось обострение в среднем через 113 дней. 93% из них ТЦЗ был назначен повторно — с хорошим эффектом. Как и при возобновлении терапии и ИЛ-6Р [30], по нашим данным назначение ОКЗ приводило к снижению активности РА, и через 2 месяца лечения ОКЗ индексы активности возвращались к уровню на исходной терапии.

Особый интерес представляет эффективность монотерапии ОКЗ. Известно, что у пациентов, которым не подходит комбинированная терапия ГИБП и БПВП, и ИЛ-6 имеют определенные преимущества в качестве монотерапии перед иФНО- α [31]. В то же время до сих пор исследований ОКЗ в режиме монотерапии не проводились. По нашим предварительным данным ОКЗ как при монотерапии, так и в сочетании с БПВП эффективно контролировал активность РА, а начиная со второго введения препарата активность болезни и лабораторные показатели при монотерапии были даже ниже, а количество пациентов, достигших ремиссии/низкой активности, было несколько больше.

По данным метаанализов, безопасность ОКЗ сопоставима с таковой на фоне терапии и ИЛ-6Р [19, 20], что отмечено и в нашем исследовании. Профиль НЯ был аналогичен ожидаемому для данного класса ГИБП, без каких-либо новых сигналов. НЯ были зарегистрированы у 7 (6,4%) пациентов. Случаев смерти от любой причины во время наблюдения зафиксировано не было. У 1 (1%) пациентки, получавшей комбинированную терапию ОКЗ и МТ, оппортунистическая инфекция была расценена как серьезное НЯ и привела к отмене препарата. У 6 (5,4%) пациентов НЯ были расценены как несерьезные и не потребовали отмены ОКЗ или дополнительных терапевтических вмешательств.

Наше наблюдение было ретроспективным, что накладывает определенные ограничения для выводов. Тем не менее в нем отражены данные реальной клинической практики ведения больных РА, что особенно актуально в чрезвычайных условиях (пандемия COVID-19).

Заключение

ОКЗ позволяет эффективно поддерживать ремиссию/низкую активность РА при немедицинском переключении с иИЛ-6Р (ТЦЗ или САР) как в сочетании с БПВП, так и в режиме монотерапии. Оптимальным сроком перехода на ОКЗ представляется рекомендованный инструкцией промежуток между введениями для соответствующего иИЛ-6Р. При немедицинском переключении ОКЗ не вызывал дополнительных проблем с безопасностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: A comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):473-516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В: Насонов ЕЛ (ред.). *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:17-57. [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL (ed). *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTARMedia; 2020:17-57 (In Russ.)].
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, StClair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-1123. doi: 10.1002/art.41752
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma RWM, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):64-76. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):64-76 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-64-76
- Kondo M, Yamada H. Drug survival rates of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase-inhibitor therapy in 801 rheumatoid arthritis patients: A 14-year retrospective study from a rheumatology clinic in Japan. *Mod Rheumatol*. 2019;29(6):928-935. doi: 10.1080/14397595.2018.1537556
- Samartín-Ucha M, Pego-Reigosa JM, Álvarez-Payero M, Martín-Vila A, Pineiro-Corralles G, Rodríguez-Rodríguez M, et al. Medi-

Прозрачность исследования

Исследование проведено при спонсорской поддержке компании «Р-ФАРМ». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательный вариант рукописи был одобрен всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

- cation persistence on biological therapies prescribed for the treatment of chronic inflammatory arthropathies: A real-world data study. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(Suppl 2):e47-e50. doi: 10.1136/ejpharm-2019-002133
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, Dejaco C, Dougados M, McInnes IB, Sattar N, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: An update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):773-787. doi: 10.1136/ard-2022-222784
- Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (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
- Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
- Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630
- Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, et al. Discovery and characterization of olokizumab: A humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014;6(3):774-782. doi: 10.4161/mabs.28612
- Kretos K, Golor G, Jullion A, Hickling M, McCabe S, Shaw S, et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014;3(5):388-395. doi: 10.1002/cpdd.121
- Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, Korneva EV, Nasonov EL, et al.; CREDO2 Group. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302

19. Mahmoud AM. Olokizumab's effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Densitom.* 2023;26(1):61-82. doi: 10.1016/j.jocd.2022.12.003
20. Ho Lee Y, Gyu Song G. Comparison of the efficacy and safety of tocilizumab, sarilumab, and olokizumab in patients with active rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2023 Jan 6. doi: 10.1007/s00393-022-01315-0
21. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
22. Emery P, van Hoogstraten H, Thangavelu K, Mangan E, St John G, Verschueren P. Subcutaneous sarilumab in patients with rheumatoid arthritis who previously received subcutaneous sarilumab or intravenous tocilizumab: An open-label extension of a randomized clinical trial. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(11):672-680. doi: 10.1002/acr2.11188
23. Tony HP, Feist E, Aries PM, Zinke S, Krüger K, Ahlers J, et al. Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. *Rheumatol Adv Pract.* 2022;6(1):rkac002. doi: 10.1093/rap/rkac002
24. Taylor PC, Cerinic MM, Alten R, Avouac J, Westhovens R. Managing inadequate response to initial anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: Optimising treatment outcomes *Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1-14. doi: 10.1177/1759720X221114101
25. Bhushan V, Lester S, Briggs L, Hijawi R, Shanahan EM, Pontifex E, et al. Real-life retention rates and reasons for switching of biological DMARDs in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:708168. doi: 10.3389/fmed.2021.708168
26. Den Broeder N, Den Broeder A, Verhoef LM, Van den Hoogen F, Van der Maas A, Van den Bemt B. Non-medical switching from tocilizumab to sarilumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):593-594. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2156
27. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
28. Smolen JS, Kay J, Matteson EL, Landewé R, Hsia EC, Xu S, et al. Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumour necrosis factor therapy: Post-hoc analyses from the GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1811-1818. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203435
29. Авдеева АС, Мисиюк АС, Сатыбалдыев АМ, Лукина ГВ, Сороцкая ВН, Жилыев ЕВ, и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(3):262-267. [Avdeeva AS, Misiyuk AS, Satybaldyev AM, Lukina GV, Sorotskaya VN, Zhilyaev EV, et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian Arthritis Registry (OREL). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(3):262-267 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-262-267
30. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, Schett G, Amital H, Xavier RM, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752
31. Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open.* 2022;8(2):e002359. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002359

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>
 Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
 Аношенкова О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>
 Антипова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>
 Богданова Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3330-2761>
 Грабовецкая Ю.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>
 Иливанова Е.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>
 Калягин А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>
 Кушнир И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3370-3031>
 Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>
 Мокроусова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8682-171X>
 Несмеянова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
 Никитина Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>
 Шестерня П.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
 Юдина Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-7476>
 Feist E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9872-5282>
 Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>