

# Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 (олокизумаба) у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: влияние на воспалительную активность и исходы заболевания

Н.А. Лапкина<sup>1</sup>, А.А. Баранов<sup>1</sup>, Н.Е. Абайтова<sup>1</sup>, Е.А. Леонтьева<sup>1</sup>, Н.В. Яльцева<sup>1</sup>, А.С. Шутов<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5  
<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a  
<sup>3</sup>I.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:** Лапкина Наталья Александровна, [lnaal@rambler.ru](mailto:lnaal@rambler.ru)  
**Contacts:** Natalya Lapkina, [lnaal@rambler.ru](mailto:lnaal@rambler.ru)

Поступила 09.01.2023  
Принята 18.09.2023

**Цель исследования** — оценить в реальной клинической практике эффективность терапии ингибитором интерлейкина 6 (олокизумабом) у больных ревматоидным артритом (РА) в отношении показателей клинико-лабораторной активности заболевания, а также исходов, сообщаемых самим пациентом (PROs, patient reported outcomes).

**Материал и методы.** Обследовано 10 больных с достоверным диагнозом РА: средний возраст больных составил  $45,70 \pm 17,9$  года, длительность заболевания — 9,0 (3,0; 12,0) лет. Пациенты имели умеренную или высокую активность заболевания: оценка по DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) — 5,13 (4,34; 5,80) балла; CDAI (Clinical Disease Activity Index) — 30,00 (24,00; 35,00); SDAI (Simplified Disease Activity Index) — 31,86 (24,36; 38,59).

Всем пациентам было назначено лечение олокизумабом (ОКЗ) в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели на фоне терапии метотрексатом, лефлуномидом, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами (ГК) (до 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон). Трое больных ранее получали толизумаб (внутривенно 1 раз в месяц в дозе 8 мг/кг), введение которого было прекращено по административным причинам за 6–12 месяцев до назначения ОКЗ.

Результаты лечения оценивали по динамике клинических, лабораторных показателей (DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI, С-реактивный белок (СРБ), СОЭ, IgM ревматоидного фактора (РФ), антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП)) и исходов, которые оценивали сами пациенты (PROs): индекс HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire — Disability Index); общая оценка состояния здоровья больных (ОСЗБ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); оценка боли по ВАШ; оценка по шкалам FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), SF-36 (Short Form 36). В качестве психометрических методик использовались опросник «Тип отношения к болезни (ТОБОЛ)», госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale), Торонтская алекситимическая шкала (TAS-26, Toronto Alexithymic Scale 26). Наблюдение проводилось до лечения, через 3 и 6 месяцев терапии.

**Результаты.** На фоне терапии ОКЗ через 3 и 6 месяцев по сравнению с исходными уровнями наблюдалось статистически значимое снижение клинических индексов активности РА: DAS28-СОЭ — 5,13 (4,34; 5,80), 3,53 (2,83; 4,26) и 3,48 (2,8; 4,10) балла соответственно; CDAI — 30,00 (24,00; 35,00), 11,00 (6,0; 16,00) и 10,0 (5,0; 15,0) баллов соответственно; SDAI — 31,86 (24,36; 38,59), 11,05 (6,07; 16,07) и 10,17 (7,02; 15,02) балла соответственно; СРБ — 14,30 (7,00; 24,70), 0,70 (0,40; 0,90) и 0,65 (0,20; 3,0) мг/л соответственно. Не отмечено статистически значимой динамики СОЭ, IgM РФ и АЦЦП.

Через 3 и 6 месяцев лечения ОКЗ статистически значимо снижались показатели ОСЗБ и выраженности боли по шкале ВАШ, а также наблюдалось улучшение функционального состояния больных по опроснику HAQ-DI показателей усталости (FACIT-F) ( $p < 0,05$ ). Физический компонент шкалы SF-36 статистически значимо увеличился только к 6-му месяцу терапии ( $p < 0,01$ ), при этом психический компонент не претерпел существенной динамики ( $p > 0,05$ ).

В процессе терапии ОКЗ изменялось отношение пациентов к болезни: с эргопатического, неврастенического и сенситивного компонентов в профиле ТОБОЛ до ее начала к гармоничному, эргопатическому и сенситивному профилям к ее окончанию. Кроме того, начиная с 3-го месяца лечения, у больных РА преобладала адаптивная реакция на болезнь. Выявлено снижение уровня тревоги по сравнению с исходным через 3 и 6 месяцев наблюдения; показатели депрессии не претерпели существенных изменений.

**Заключение.** В целом результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности ОКЗ при РА не только в отношении снижения клинико-лабораторной активности заболевания, но и в отношении исходов, сообщаемых самим пациентом, характеризующих качество жизни и психоэмоциональное состояние больных.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ингибитор ИЛ-6, олокизумаб, активность заболевания, исходы, оцениваемые пациентом

**Для цитирования:** Лапкина НА, Баранов АА, Абайтова НЕ, Леонтьева ЕА, Яльцева НВ, Шутов АС, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 (олокизумаба) у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: влияние на воспалительную активность и исходы заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):554–561.

# EXPERIENCE WITH THE INTERLEUKIN 6 INHIBITOR (OLOKIZUMAB) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE: INFLUENCE ON INFLAMMATORY ACTIVITY AND DISEASE OUTCOMES

Natalya A. Lapkina<sup>1</sup>, Andrey A. Baranov<sup>1</sup>, Natalya E. Abaytova<sup>1</sup>, Elena A. Leontyeva<sup>1</sup>, Natalya V. Yaltseva<sup>1</sup>, Artem S. Shutov<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

**The aim** of the study was to evaluate in real clinical practice the effectiveness of therapy with an interleukin-6 inhibitor (olokizumab) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in terms of clinical and laboratory activity of the disease, as well as patient-reported outcomes (PROs).

**Material and methods.** 10 patients with a reliable diagnosis of RA were examined: the average age of the patients was  $45.70 \pm 17.9$  years, the duration of the disease was 9.0 (3.0; 12.0) years. Patients were with moderate or high disease activity: DAS28-ESR – 5.13 (4.34; 5.80) points; CDAI – 30.00 (24.00; 35.00); SDAI – 31.86 (24.36; 38.59). All patients were prescribed treatment with olokizumab (OKZ) at a dose of 64 mg subcutaneously every 4 weeks against the background of therapy with methotrexate, leflunomide, non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids (GC) (up to 10 mg/day in terms of prednisolone). Three patients had previously received tocilizumab (intravenously once a month at a dose of 8 mg/kg), the administration of which was discontinued for administrative reasons 6–12 months before the appointment of OKZ.

The results of treatment were assessed by the dynamics of clinical, laboratory parameters (DAS28-ESR, SDAI, CDAI, CRP, ESR, IgM RF, ACCP) and outcomes assessed by the patients themselves (PROs): HAQ-DI index, general assessment of the health status of patients (OSZB) according to VAS, pain according to VAS; scales FACIT, SF-36. As psychometric methods, the questionnaire “Type of attitude towards the disease (TOBOL)”, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Toronto Alexithymic Scale (TAS-26) were used. Observation was carried out before treatment, after 3 and 6 months of therapy.

**Results.** Against the background of OKZ therapy, after 3 and 6 months, compared with the baseline, there was a significant decrease in the clinical indices of RA activity: DAS28-ESR – 5.13 (4.34; 5.80), 3.53 (2.83; 4.26) and 3.48 (2.8; 4.10) points respectively; CDAI – 30.00 (24.00; 35.00), 11.00 (6.0; 16.00) and 10.0 (5.0; 15.0) points respectively; SDAI – 31.86 (24.36; 38.59), 11.05 (6.07; 16.07) and 10.17 (7.02; 15.02) points respectively; CRP – 14.30 (7.00; 24.70), 0.70 (0.40; 0.90) and 0.65 (0.20; 3.0) mg/l respectively. No significant dynamics of ESR, RF IgM and ACCP was noted.

After 3 and 6 months of treatment with OKZ, there was a significant decrease in OSZB and pain severity according to the VAS scale, and an improvement in the functional state of patients was observed according to the HAQ-DI questionnaire of fatigue indicators (FACIT-F) ( $p < 0.05$ ). The physical component of the SF-36 scale increased significantly only by the 6th month of therapy ( $p < 0.01$ ), while the mental component did not undergo significant changes ( $p > 0.05$ ). In the process of treatment of OKZ, the attitude of patients to the disease changed from the ergopathic, neurasthenic and sensitive components in the TOBOL profile, before it began, then by its end, the dominant ones were harmonious, ergopathic and sensitive profiles. In addition, starting from the 3rd month of treatment in patients with RA, an adaptive response to the disease prevailed. A decrease in the level of anxiety was revealed, compared with the baseline, after 3 and 6 months of observation, depression indicators did not change significantly.

**Conclusion.** In general, the results of this study indicate the effectiveness of ICD in RA, not only in terms of reducing the clinical and laboratory activity of the disease, but also in terms of outcomes reported by the patient himself, characterizing the quality of life and the psycho-emotional state of patients.

**Key words:** rheumatoid arthritis, IL-6 inhibitors, olokizumab, disease activity, patient's reported outcomes

**For citation:** Lapkina NA, Baranov AA, Abaytova NE, Leontyeva EA, Yaltseva NV, Shutov AS, Nasonov EL.

Experience with the interleukin 6 inhibitor (Olokizumab) in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: Influence on inflammatory activity and disease outcomes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):554–561 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-554-561

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [1].

Центральное место в развитии суставной деструкции и системного воспаления при РА занимает интерлейкин 6 (ИЛ-6) [2–5]. Он вызывает развитие локального воспаления, индуцирует костную деструкцию, образование паннуса, стимулирует продукцию аутоантител В-клетками, белков острой фазы воспаления, участвует в развитии анемии, лихорадки, поражении ЦНС, влияет на развитие хронической боли, способствуя периферической и центральной сенситизации.

Кроме того, ИЛ-6 играет важную роль в индукции и прогрессировании аффективных расстройств (депрессия, тревожность) за счет усиления воспалительной реакции, прямого влияния на ноцицептивные нейроны и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГН) ось [6–7].

Таким образом, ИЛ-6 играет плеiotропную роль в иммунных, метаболических, нейроэндокринных и нейропсихологических процессах и активно участвует в развитии комплексного фенотипа системного РА.

Согласно современным рекомендациям, для оценки эффективности лечения РА следует не только анализировать показатели клинко-лабораторной активности заболевания, но и оценивать исходы, сообщаемые самим пациентом (PROs, patient's reported outcomes), характеризующие качество

жизни пациентов, а также психоэмоциональный статус [8–9].

В связи с этим значительный интерес представляет российский препарат олокизумаб (ОКЗ) гуманизированное моноклональное антитело (IgG4 каппа), специфически нейтрализующее ИЛ-6. Это первый прямой антагонист ИЛ-6 [10]. Он показал свою эффективность и безопасность в терапии больных РА на всех этапах клинических исследований, проведенных как в Российской Федерации [11–13], так и за рубежом [14–17]. При этом в отечественной литературе его применение в реальной клинической практике базируются лишь на описании отдельных клинических случаев [18], а публикации об его эффективности в отношении исходов, сообщаемым самим пациентом, а также о влиянии на психоэмоциональный статус основаны на данных рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1) [19].

**Цель** исследования – оценить в реальной клинической практике эффективность терапии олокизумабом больных ревматоидным артритом в отношении показателей клинко-лабораторной активности заболевания, а также исходов, сообщаемых самим пациентом (PROs).

## Материал и методы

В исследование включено 10 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [20] (табл. 1).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом, Ме (25-й; 75-й перцентили)

Признаки	Значение
Пол (м/ж), <i>n</i>	2/8
Возраст (годы)	45,70±17,9
Длительность заболевания (годы)	9,0 (3,0; 12,0)
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), <i>n</i>	1/6/3/0
ФК (I/II/III/IV), <i>n</i>	3/6/1/0
DAS28	5,13 (4,34; 5,80)
CDAI	30,00 (24,00; 35,00)
SDAI	31,86 (24,36; 38,59)
HAQ-DI (баллы)	1,06 (0,87; 1,75)
COЭ	16,50 (11,00; 37,00)
СРБ	14,30 (7,00; 24,70)
РФ-позитивные, <i>n</i>	5
АЦЦП-позитивные, <i>n</i>	8
Предшествующая терапия, <i>n</i>	
• метотрексат	7
• лефлуномид	2
• глюкокортикоиды	8
• тоцилизумаб	3

**Примечание:** ФК – функциональный класс; DAS28 – Disease Activity Score 28; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; COЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду

Большинство (80,0%) пациентов были женщины среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM ревматоидного фактора (РФ) и/или антителам к циклическим цитруллинсодержащим белкам (АЦЦП), с II и III рентгенологической стадией, умеренной и высокой активностью заболевания.

Всем пациентам было назначено лечение ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели на фоне терапии метотрексатом, лефлуномидом, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами (ГК) (до 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон). Трое больных ранее получали тоцилизумаб (внутривенно 1 раз в месяц в дозе 8 мг/кг), введение которого было прекращено по административным причинам за 6–12 месяцев до назначения ОКЗ.

Результаты лечения оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 10 см), индексы DAS28-COЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), С-реактивный белок (СРБ), СОЭ. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR [21].

Исходы, которые оценивали сами пациенты (PROs) включали: функциональную недостаточность по индексу HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) (от 0 до 3 баллов) [22, 23]; общую оценку состояния здоровья больным (ОСЗБ) (от 0 до 10 см) по ВАШ [22]; оценку боли по ВАШ (от 0 до 10 см) [22]; оценку усталости по шкале FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) (от 0 до 52 баллов) [24]; оценку качества жизни по физическому и психическому компонентам шкалы SF-36 (Short Form 36) [25]. В качестве психометрических методик использовались опросник «Тип отношения к болезни (ТОБОЛ)» [26], госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [27], Торонтская алекситимическая шкала (TAS-26, Toronto Alexithymic Scale 26) [28]. Наблюдение проводилось до лечения, через 3 и 6 месяцев терапии.

Концентрацию СРБ и IgM РФ в сыворотке крови измеряли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Сапфир 400» (Япония). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом (25-й; 75-й перцентили), среднего значения (*m*) и стандартного отклонения (SD). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Динамика клинических и лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом, Ме (25-й; 75-й перцентили)

Признаки	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ЧБС	9,0 (7,0; 13,0)	3,0 (2,0; 4,0)*	2,5 (0,0; 5,0)*
ЧПС	8,5 (7,0; 13,0)	2,5 (0,0; 4,0)*	1,5 (1,0; 4,0)*
CDAI	30,00 (24,00; 35,00)	11,00 (6,0; 16,00)*	10,0 (5,0; 15,0)*
SDAI	31,86 (24,36; 38,59)	11,05 (6,07; 16,07)*	10,17 (7,02; 15,02)*
DAS28-COЭ	5,13 (4,34; 5,80)	3,53 (2,83; 4,26)*	3,48 (2,8; 4,10)*
Ремиссия (DAS28<2,6), n	0	1	2
Низкая активность (DAS28≤3,2), n	0	3	1
Умеренная активность (3,2<DAS28≤5,1), n	5	6	7
Высокая активность (DAS28>5,1), n	5	0	0
СОЭ (мм/час)	16,50 (11,00; 37,00)	15,50 (10,0; 18,0)	16,5 (7,0; 20,0)
СРБ (мг/л)	14,30 (7,00; 24,70)	0,70 (0,40; 0,90)*	0,65 (0,20; 3,0)*
IgM РФ (МЕ/мл)	9,0 (0,00; 218,00)	22,00 (0,00; 50,00)	30,5 (00,0; 80,0)
АЦЦП (Ед/мл)	14,10 (11,98; 29,44)	14,44 (9,55; 35,02)	12,08 (8,02; 39,21)

**Примечание:** ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; DAS28-COЭ – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем

## Результаты

### 1. Динамика клинических и лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом

На фоне терапии ОКЗ через 3 и 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем наблюдалось статистически значимое снижение клинических индексов активности РА (табл. 2).

Так, если в начале терапии ЧБС составляло 9,0 (7,0; 13,0) балла, а ЧПС – 8,5 (7,0; 13,0) балла, то через 3 месяца эти значения статистически значимо уменьшились – соответственно до 3,0 (2,0; 4,0) и 2,5 (0,0; 4,0) балла ( $p < 0,05$ ), а к 6-му месяцу они составили 2,5 (0,0; 5,0) и 1,5 (1,0; 4,0) балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца лечения наблюдалось статистически значимое снижение индексов воспалительной активности РА (DAS28-COЭ, CDAI и SDAI) по сравнению с исходным визитом, которое сохранялось весь период наблюдения ( $p < 0,05$ ).

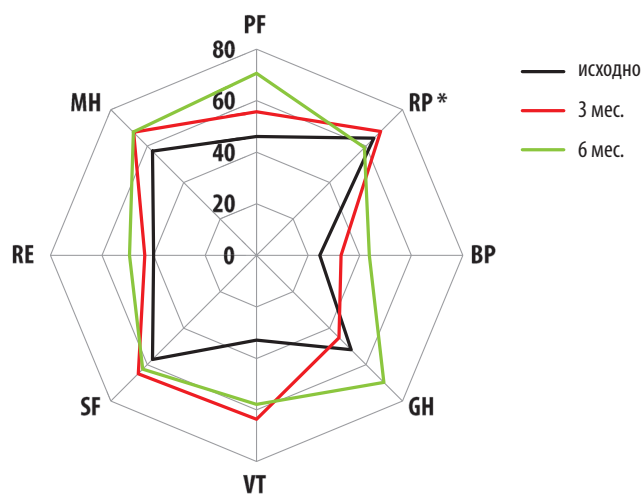
Обнаружено статистически значимое снижение уровня СРБ через 3 месяца лечения, которое сохранялось весь период наблюдения ( $p < 0,05$ ). Не отмечено статистически значимых различий показателей СОЭ, концентрации IgM РФ и АЦЦП на фоне проводимой терапии ( $p > 0,05$ ).

### 2. Динамика исходов (PROs), оцениваемых самим пациентом, на фоне терапии олокизумабом

Через 3 месяца лечения ОКЗ больных РА статистически значимо снижались показатели ОСЗБ и выраженности боли по шкале ВАШ ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Выявлено статистически значимое улучшение функционального состояния больных по опроснику HAQ-DI через 3 и 6 месяцев терапии ( $p < 0,05$ ). Достижение минимального клинически значимого улучшения ( $\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$ ) наблюдалось у 7 пациентов через 3 месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения; «функциональная ремиссия» ( $\text{HAQ} \leq 0,5$ ) была достигнута у 5 больных РА к 6-му месяцу терапии.

На фоне применения ОКЗ отмечалось статистически значимое улучшение показателей усталости (FACIT-F) как через 3, так и через 6 месяцев лечения ( $p < 0,01$ ). Физический компонент шкалы SF-36 статистически значимо увеличился только к 6-му месяцу терапии ( $p < 0,01$ ), при этом психический компонент не претерпел существенной динамики ( $p > 0,05$ ).

При оценке отдельных доменов качества жизни по шкале SF-36 через 6 месяцев терапии отмечено статистически значимое снижение ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием; остальные показатели остались стабильными (рис. 1).



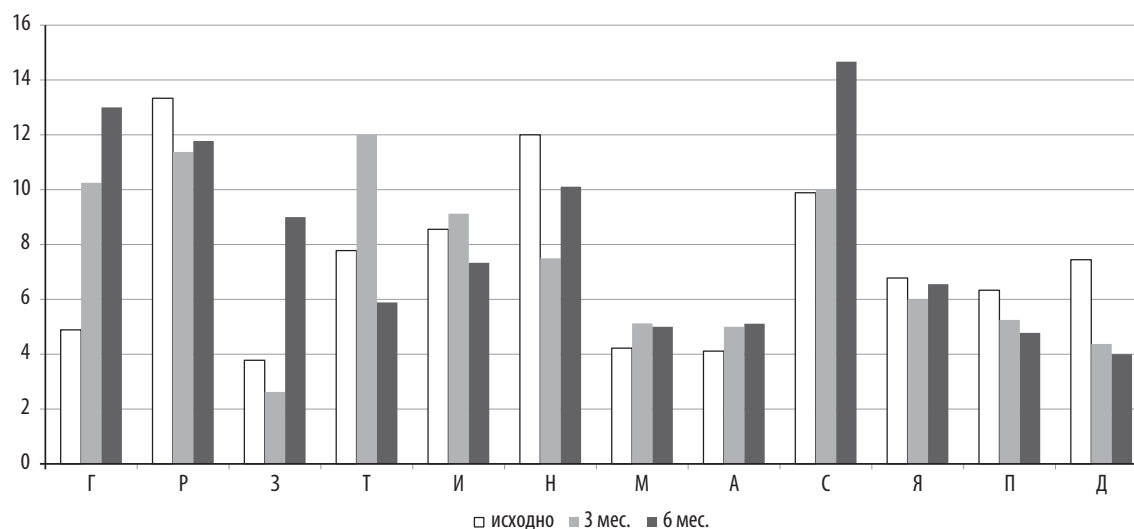
**Рис. 1.** Динамика показателей SF-36 у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом ( $m \pm SD$ ): \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем; PF – физическое функционирование (Physical Functioning); RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role Physical); BP – интенсивность боли (Bodily Pain); GH – общее состояние здоровья (General Health); VT – жизненная активность (Vitality); SF – социальное функционирование (social functioning); RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional); MH – психическое здоровье (Mental Health)



**Таблица 4.** Динамика блоков ТОБОЛ у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом, Ме (25-й; 75-й перцентили)

Блоки ТОБОЛ	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
I, баллы	22,00 (6,00; 36,00)	38,75 (11,00; 58,00)	33,78 (0,00; 78,00)
II, баллы	36,67 (24,00; 46,00)	24,25 (0,00; 41,50)	33,44 (23,00; 39,00)
III, баллы	30,44 (25,00; 41,00)	25,63 (12,00; 35,50)	30,00 (13,00; 51,00)

**Примечание:** I блок – адаптивное реагирование на болезнь; II блок – интерпсихическая дезадаптация; III блок – интрапсихическая дезадаптация



**Рис. 2.** Динамика средних значений компонентов ТОБОЛ у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом: Г – гармоничный; Р – эргопатический; З – анозогнозический; Т – тревожный; И – ипохондрический; Н – неврастенический; М – меланхолический; А – апатический; С – сенситивный; Я – эгоцентрический; П – паранойальный; Д – дисфорический

При анализе отношения пациентов к болезни отмечено, что до начала терапии ОКЗ доминирующими в профиле ТОБОЛ были эргопатический, неврастенический и сенситивный компоненты, а через 6 месяцев – гармоничный, эргопатический и сенситивный (рис. 2); различия не достигали, однако, статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Выявлена тенденция к изменению в процессе лечения блоков ТОБОЛ ( $p > 0,05$ ). Так, если до начала терапии доминирующим являлся II блок (интрапсихическое реагирование), то начиная с 3-го месяца и далее преобладал I блок, характерный для адаптивной реакции на болезнь (табл. 4).

До начала терапии у больных РА показатели тревоги и депрессии по шкале HADS составили соответственно 9,11 (7,0; 12,0) и 6,42 (5,0; 9,0) балла, что свидетельствует о наличии у них субклинически выраженной тревоги при отсутствии депрессии. В процессе терапии ОКЗ у пациентов РА выявлена тенденция к снижению уровня тревоги по сравнению с исходным через 3 и 6 месяцев наблюдения: 9,11 (7,0; 12,0), 7,42 (4,00; 11,00) и 5,88 (2,00; 10,00) балла соответственно ( $p > 0,05$ ). Показатели депрессии не претерпели существенных изменений: 6,42 (5,0; 9,0), 6,80 (6,00; 8,00) и 5,00 (2,00; 7,00) баллов соответственно ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

Высокая эффективность и безопасность применения ОКЗ у больных РА подтверждена в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях в рамках программы CREDO [11–17].

По данным фазы III CREDO 1 проведена оценка эффективности подкожной формы препарата олокизумаб в дозе 64 мг каждые 2 недели и каждые 4 недели у пациентов с активным РА, недостаточно контролируемым терапией метотрексатом. Терапия ОКЗ оказалась значительно эффективнее плацебо в отношении снижения активности РА вне зависимости от индекса массы тела, уровня РФ и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), длительности РА [11, 12].

В 24-недельном многоцентровом исследовании CREDO 2 сравнивали эффективность ОКЗ подкожно в различных дозах (64 мг каждые 2 недели и каждые 4 недели), адалимумаба (40 мг каждые 2 недели) и плацебо у больных РА с недостаточным ответом на метотрексат. Клиническая эффективность ОКЗ вне зависимости от дозы введения по критериям ACR 20 к 12-й неделе превосходила плацебо (70,3%, 71,4% и 44,4% соответственно) и не уступала адалимумабу (66,9%). Кроме того, частота достижения ремиссии по индексу CDAI  $\leq 2,8$  к 24-й неделе терапии была выше в группах пациентов, находящихся на лечении ОКЗ (11,2% и 12,1% соответственно) и адалимумабом (13,0%) по сравнению с плацебо (4,1%) [13]. Кроме того, результаты международных исследований демонстрируют эффективность олокизумаба у больных, не ответивших не только на стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), но и на ингибиторы фактора некроза опухоли [16–17].

Результаты настоящего наблюдения согласуются с ранее полученными данными о том, что применение ОКЗ у пациентов с высокой и умеренной активностью РА,

резистентных к стандартному лечению БПВП, приводит к статистически значимому снижению клинко-лабораторных показателей активности заболевания: уменьшению ЧБС, ЧПС, DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI. Не отмечено статистически значимых различий в динамике концентрации IgM РФ и АЦПП на фоне проводимой терапии. По нашему мнению, отсутствие статистически значимой динамики СОЭ на фоне проводимой терапии при статистически значимом снижении индексов DAS28-СОЭ, SDAI и концентрации СРБ является косвенным подтверждением того, что выраженный клинический эффект ОКЗ достигается преимущественно за счет подавления секреции ИЛ-6.

Важной составляющей оценки эффективности лечения РА является анализ не только стандартных показателей клинической активности заболевания, но и исходов, сообщаемых самим пациентом. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1), отмечена эффективность ОКЗ в сравнении с плацебо в отношении исходов, оцениваемых самим пациентом: боли, усталости, общей оценки активности заболевания пациентом, оценке функционального состояния, качества жизни (физического и психического компонентов шкалы SF-36) [19].

В проведенном нами исследовании у больных РА на фоне терапии ОКЗ также статистически значимо снижались показатели ОСЗБ и выраженности боли по шкале ВАШ. Кроме того, наблюдалось статистически значимое улучшение функционального состояния больных по опроснику HAQ-DI и снижение усталости по шкале FACIT-F через 3 и 6 месяцев наблюдения. При этом физический компонент шкалы SF-36 статистически значимо увеличился только к 6-му месяцу терапии, а психический компонент не претерпел существенных изменений. Анализ отдельных доменов качества жизни по шкале SF-36 показал статистически значимое снижение ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, к 6-му месяцу терапии; динамики других показателей не было выявлено.

В процессе терапии ОКЗ изменялось и отношение пациентов к болезни — с эргопатического, неврастенического и сенситивного компонента в профиле ТООБЛ до ее начала к доминирующим гармоничному, эргопатическому и сенситивному профилям к ее окончанию. Кроме того, начиная с 3-го месяца лечения, у больных РА преобладала адаптивная реакция на болезнь.

Механизмы, лежащие в основе участия ИЛ-6 в развитии депрессии или расстройств настроения, до конца не изучены. В литературе обсуждается влияние ИЛ-6 на ГГН ось и секрецию кортизола [7, 29]. Дисрегуляция ГГН оси

в настоящее время рассматривается как важный фактор, связанный с депрессивным поведением [30, 31].

Так, ряд исследований продемонстрировал повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови, спинномозговой жидкости у пациентов с депрессивными расстройствами [32, 33]. В то же время предварительные результаты свидетельствуют о положительном эффекте ингибиторов ИЛ-6 в отношении большого депрессивного расстройства [34].

Данные, недавно опубликованного одноцентрового, проспективного (в течение 6 месяцев), рандомизированного, сравнительного исследования IV фазы по оценке эффективности ОКЗ в отношении симптомов депрессии у 49 больных РА с умеренной/высокой степенью активности и недостаточным контролем на фоне БПВП, свидетельствуют об его антидепрессивном эффекте [35]. Применение ОКЗ у пациентов с РА, приводило к уменьшению частоты нарушений сна, но полный регресс симптомов депрессии при его изолированном, без психофармакотерапии, назначении наблюдался только в 25% случаев, преимущественно у больных с малой депрессией. Авторы полагают, что оптимальным для полного регресса депрессии, тревоги и уменьшения частоты и выраженности когнитивных нарушений у больных РА является сочетание применения ОКЗ и психофармакотерапии.

Нами в процессе терапии ОКЗ у пациентов РА также выявлена тенденция к снижению уровня тревоги, по сравнению с исходным, через 3 и 6 месяцев наблюдения. При этом показатели депрессии не претерпели существенных изменений, что возможно связано с их изначально низким уровнем в данной группе, а также отсутствием дополнительного назначения психофармакотерапии у наших больных.

В целом результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности ОКЗ при РА не только в отношении снижения клинко-лабораторной активности заболевания, но и в отношении исходов, сообщаемых самим пациентом, характеризующих качество жизни и психоэмоциональное состояние больных, в нем отражены данные реальной клинической практики ведения больных РА.

#### 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 рукописи была одобрена всеми авторами.

## 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
- Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибирование интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of inter-

- leukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Obreja O, Biasio W, Andratsch M, Lips KS, Rathee PK, Ludwig A, et al. Fast modulation of heat-activated ionic current by proinflammatory interleukin 6 in rat sensory neurons. *Brain*. 2005;128(Pt 7):1634-1641. doi: 10.1093/brain/awh490
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995;332:1351-1362. doi: 10.1056/NEJM199505183322008
- Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans.

- J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(6):1690-1694. doi: 10.1210/jcem.77.6.8263159
8. Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: Evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care.* 2008;14(4):234.
  9. Van Tuyl LH, Michaud K. Patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(2):219-237. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.010:2250-2256
  10. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибиции 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
  11. Nasonov E, Fatenejad S, Korneva E, Krechikova D, Maslyansky A, Plaksina T, et al. Safety and efficacy of olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate – CREDO1 study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-olokizumab-in-a-phase-iii-trial-of-patients-with-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis-inadequately-controlled-by-methotrexate-credo1-study> (Accessed: 7th July 2020).
  12. Nasonov E, Stoilov R, Tyabut T on behalf of Saeed Fatenejad (United States of America), Krechikova D, Korneva E, Maslyansky A, et al. OP0021 Olokizumab, monoclonal antibody against IL6, in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of phase III CREDO-1 study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:16-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1688
  13. 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
  14. Kretsos K, Jullion A, Zamacona M, Harari O, Shaw S, Boulanger B, et al. Model-based optimal design and execution of the first-inpatient trial of the anti-IL-6, olokizumab. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014;3(6):e119. doi: 10.1038/psp.2014.17
  15. Kretsos 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
  16. Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: Outcomes of a randomised phase IIb study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1607-1615. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204760
  17. Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, Park W, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol.* 2016;26(1):15-23. doi: 10.3109/14397595.2015.1074648
  18. Моисеев СВ, Новиков ПИ, Чеботарева НВ, Гуляев СВ, Буланов НМ, Шевцова ТП, и др. Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия.* 2021;30(2): 67-74. [Moiseev SV, Novikov PI, Chebotareva NV, Gulyaev SV, Bulanov NM, Shevtsova TP, et al. Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2021;30(2):67-74 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2021-2-67-74
  19. Насонов ЕЛ, Лисицина ТА, Зоннова ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):62-69. [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: Results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):62-69 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-62-69
  20. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Birmingham 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
  21. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ (ред.). Ревматоидный артрит. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL, Karateev DE (eds). Rheumatoid arthritis. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
  22. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993;36(6):729-740. doi: 10.1002/art.1780360601
  23. Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: Status and review. *Arthritis Care Res.* 1992;5(3):119-129. doi: 10.1002/art.1790050303
  24. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(5):811-819.
  25. Ware JE, Kosinski M, Keller SK: SF-36 physical and mental health summary scales: A user's manual. Boston:New England Medical Center, The Health Institute;1994.
  26. Вассерман ЛИ, Вукс АЯ, Иовлев БВ, Карпова ЭБ. Психологическая диагностика отношения к болезни. Пособие для врачей. СПб.;2005. [Vasserman LI, Vuks AY, Iovlev BV, Karpova EB. Psychological diagnostics of attitude towards illness. A manual for doctors. Saint Petersburg;2005 (In Russ.)].
  27. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1983;67(6):361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716
  28. Ереско ДБ, Исурина ГЛ, Кайдановская ЕВ, Карвасарский БД, Карпова ЭБ, Корепанова ТГ, и др. Алекситимия и методы её определения при пограничных психосоматических расстройствах. Пособие для врачей и медицинских психологов. СПб.;2005. [Eresko DB, Isurina GL, Kaidanovskaya EV, Karvasarsky BD, Karpova EB, Korepanova TG, et al. Alexithymia and methods for its determination in borderline psychosomatic disorders. A manual for doctors and medical psychologists. Saint Petersburg;2005 (In Russ.)].
  29. Vallieres L, Rivest S. Interleukin-6 is a needed proinflammatory cytokine in the prolonged neural activity and transcriptional activation of corticotropin-releasing factor during endotoxemia. *Endocrinology.* 1999;140(9):3890-3903. doi: 10.1210/endo.140.9.6983
  30. Du X, Pang TY. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating comorbid depression in neurodegenerative diseases? *Front Psychiatry.* 2015;6:32. doi: 10.3389/fpsyt.2015.00032
  31. Girotti M, Donegan JJ, Morilak DA. Influence of hypothalamic IL-6/gp130 receptor signaling on the HPA axis response to chronic stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(7):1158-1169. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.11.004
  32. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446-457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
  33. Kern S, Skoog I, Börjesson-Hanson A, Blennow K, Zetterberg H, Ostling S, et al. Higher CSF interleukin-6 and CSF interleukin-8

- in current depression in older women. Results from a population-based sample. *Brain Behav Immun*. 2014;41:55-58. doi: 10.1016/j.bbi.2014.05.006
34. Zhou AJ, Lee Y, Salvatore G, Hsu B, Fonseka TM, Kennedy SH, et al. Sirukumab: A potential treatment for mood disorders? *Adv Ther*. 2017;34(1):78-90. doi: 10.1007/s12325-016-0455-x
35. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного

расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):188-198 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198

**Лапкина Н.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>

**Баранов А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

**Абайтова Н.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8846-0401>

**Леонтьева Е.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7979-1313>

**Яльцева Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7834-0775>

**Шутов А.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-5948>

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>