

Высокая эффективность и удержание на терапии левилимабом пациентов с ревматоидным артритом в реальной практике

А.И. Загребнева¹, Е.Н. Симонова¹, Ю.А. Гаврикова¹, В.В. Долгов¹, Г.А. Тогизбаев²

¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» (123182, Российская Федерация, Москва, ул. Пехотная, 3)
²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» (050012, Республика Казахстан, Алматы, ул. Толе би, 94)

¹Moscow City Hospital No. 52 (123182, Russian Federation, Moscow, Pekhotnaya str. 3)
²Asfendiyarov Kazakh National Medical University (050012, Republic of Kazakhstan, Almaty, Tole bi str., 94)

Контакты: Загребнева Алена Игоревна,
 alrheumo@mail.ru
Contacts:
 Alena Zagrebneva,
 alrheumo@mail.ru

Поступила 27.12.2024
Принята 27.12.2024

Ранее опубликованные результаты проведенного ретроспективного анализа показали, что переключение на левилимаб (ЛМ) пациентов, получающих терапию другими ингибиторами рецептора интерлейкина 6 (иИЛ-6Р), позволяет сохранить достигнутый эффект, а в ряде случаев и повысить эффективность лечения. В данной статье приведены результаты продленного этапа наблюдения за пациентами, переключенными на ЛМ после лечения другими иИЛ-6Р.

Цель работы — оценить эффективность и безопасность левилимаба, а также удержание на терапии левилимабом пациентов в течение года наблюдения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных регистра пациентов с ревматоидным артритом (РА) Департамента здравоохранения г. Москвы. Включались пациенты с подтвержденным диагнозом РА, которые получали ЛМ в дозе 162 мг еженедельно после переключения с других иИЛ-6Р (тоцилизумаба и сарилумаба). Проводилась оценка удержания пациентов на терапии ЛМ в течение 52 недель наблюдения. Эффективность после 3, 6, 9 и 12 месяцев терапии ЛМ оценивалась по следующим показателям: лабораторные маркеры воспаления (С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов); число припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов; оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); индекс DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня СРБ).

Результаты. В анализ включен 141 пациент, большинство из них (89%) — женского пола; средний возраст 57,8 года. Средняя длительность терапии ЛМ составила 12,2±4,4 месяца. Через 12 месяцев после начала лечения 87,5% пациентов продолжали терапию ЛМ. Удержание на терапии ЛМ сохранялось высоким при оценке в подгруппах монотерапии ЛМ и комбинированной терапии ЛМ и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а также при назначении ЛМ вторым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) и пациентам с опытом применения нескольких ГИБП. Средние значения индекса DAS28-СРБ, уровня СРБ, ЧБП, ЧПС и ОСЗП по ВАШ были низкими на момент начала терапии ЛМ и оставались стабильными в течение года терапии.

Выводы. ЛМ обеспечивал высокое удержание пациентов на терапии при использовании его как в виде монотерапии, так и в комбинации с БПВП, а также при назначении во второй и последующих линиях таргетной терапии.

Ключевые слова: левилимаб, ревматоидный артрит, ингибитор рецептора интерлейкина 6

Для цитирования: Загребнева АИ, Симонова ЕН, Гаврикова ЮА, Долгов ВВ, Тогизбаев ГА. Высокая эффективность и удержание на терапии левилимабом пациентов с ревматоидным артритом в реальной практике. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):70–78.

HIGH EFFICACY AND RETENTION RATE OF LEVILIMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL-LIFE PRACTICE

Alena I. Zagrebneva¹, Elena N. Simonova¹, Yuliya A. Gavrikova¹, Vladislav V. Dolgov¹, Galymzhan A. Togizbayev²

Previously published results of a retrospective analysis showed that switching to levilimab from other interleukin 6 receptor inhibitor (iIL6R) allows maintaining the achieved effect, and in some cases, increasing the effectiveness of treatment. This article presents the results of an extended observation period.

The aim — to evaluate the efficacy, safety and retention rate of levilimab in patients with rheumatoid arthritis (RA) during one year of observation.

Materials and methods. A retrospective analysis of data from the Moscow register of RA patients. The analyzed sample included RA patients who received levilimab 162 mg weekly after switching from other iIL6R (tocilizumab and sarilumab). Patient retention rate on levilimab therapy was assessed during 52 weeks of observation. The efficacy was evaluated at months 3, 6, 9 and 12 of levilimab therapy by the following parameters: laboratory markers of inflammation (C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate), assessment of the number of swollen (SJC) and painful (PJC) joints, assessment of the patient's global assessment (PGA) by visual analogue scale (VAS), and DAS28-CRP (Disease Activity Score 28 with CPR).

Results. 141 patients were included in analysis, the majority of patients were female (89%), the mean age was 57.8 years. The mean duration of levilimab therapy was 12.2±4.4 months. After 12 months of treatment, 87.5% [95% confidence interval: 82.1; 93.2] of patients continued levilimab therapy. Retention rate of levilimab therapy remained high in the levilimab monotherapy and combination therapy subgroups, and when prescribed as second or following biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The mean DAS28-CRP, CRP level, TJC, SJC, and PGA by VAS were low at the time of initiation of levilimab therapy and remained stable during the year of therapy.

Conclusions. Levilimab had high patient retention in therapy when used both as monotherapy and in combination with conventional synthetic DMARDs, as well as when prescribed in second and following lines of biologic DMARDs.

Key words: levilimab, rheumatoid arthritis, interleukin 6 receptor inhibitor

For citation: Zagrebneva AI, Simonova EN, Gavrikova YuA, Dolgov VV, Togizbayev GA. High efficacy and retention rate of levilimab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in real-life practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):70–78 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-70-78

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных аутоиммунных ревматических заболеваний. Он характеризуется хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, что приводит к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

Появление в практике ревматолога генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило существенно повысить эффективность терапии РА. Согласно клиническим рекомендациям, терапию ГИБП или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (тсБПВП) следует назначать в случае недостаточной эффективности или плохой переносимости текущей терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), причем эксперты считают, что в целом все ГИБП обладают равной эффективностью и безопасностью [2]. В рутинной практике выбор препарата проводится с учетом конкретной клинической ситуации, мнения лечащего врача и пациента. Только в рамках регистров можно оценить распределение лекарственных препаратов, что дает дополнительную информацию о выборе врачом того или иного препарата. Так, по данным Московского регистра, на конец 2023 г. наиболее часто применялись ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α). Они назначались 35% пациентов, получающих ГИБП или тсБПВП, 21% пациентов назначались ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 6, 22% пациентов – ингибиторы Янус-киназ (иЯК), реже используются ритуксимаб (13%) и абатацепт (9%). По данным международных регистров/баз данных пациентов, в частности Республики Казахстан, в структуре назначений также преобладают иФНО- α (например, 56% из 208 пациентов с РА, которым проводится лечение ГИБП, получают голимумаб). По мнению главного внештатного ревматолога Министерства здравоохранения Республики Казахстан Г.А. Тоғизбаева, включение в Национальный клинический протокол по РА таких препаратов, как иИЛ-1 (анакинра), иИЛ-6 (левилимаб (ЛМ), олокизумаб), иЯК (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб), существенно расширяет возможности терапии и выбора ГИБП/тсБПВП у пациентов с РА. В настоящее время с целью совершенствования организации оказания ревматологической помощи взрослому населению Республики Казахстан, контроля эффективности и безопасности проводимой терапии создаётся регистр пациентов с РА. Система регулярного сбора, мониторинга и анализа унифицированных клинических данных о пациентах старше 18 лет с диагнозом РА, разработанная на онлайн-платформе, призвана решить ряд научных и клинических задач практического здравоохранения.

В отличие от рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые проводятся в искусственно созданной однородной группе пациентов в соответствии со строгими критериями отбора и predetermined алгоритмом лечения, регистры позволяют получить данные об эффективности и безопасности препаратов в условиях реальной клинической практики у гетерогенной популяции пациентов. Данные регистров позволяют оценить структуру назначения ГИБП/тсБПВП, клинические характеристики пациентов («профиль»), безопасность пре-

паратов при длительном применении у пациентов с наличием сопутствующей патологии, удержание пациентов на терапии и причины отмены препаратов. Кроме того, регистры позволяют оценить структуру переключения пациентов на другие препараты в случае недостаточной эффективности, плохой переносимости, а также по немедицинским причинам. Так, по данным Московского регистра, в период пандемии COVID-19 в связи с перераспределением иИЛ-6Р на оказание помощи пациентам с COVID-19 возник тотальный дефицит этих препаратов для терапии пациентов ревматологического профиля. В связи с ограниченной доступностью сарилумаба и тоцилизумаба 150 пациентов были переведены на единственный отечественный препарат с аналогичным механизмом действия – левилимаб. Результаты проведенного ретроспективного анализа показали, что переключение на ЛМ пациентов, получающих терапию другими иИЛ-6Р, позволяет сохранить достигнутый эффект, а в ряде случаев и повысить эффективность лечения на фоне благоприятного профиля безопасности [3].

В данной статье приведены результаты продленного этапа наблюдения за пациентами, переключенными на ЛМ после лечения другими иИЛ-6Р. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность левилимаба, а также удержание на терапии левилимабом пациентов в течение года наблюдения.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ обезличенных данных регистра пациентов с РА Департамента здравоохранения Москвы за период с декабря 2021 г. по ноябрь 2023 г. В анализируемую выборку были включены пациенты с подтвержденным диагнозом РА, которые получали ЛМ в дозе 162 мг еженедельно после переключения с других иИЛ-6Р (тоцилизумаб и сарилумаб) по немедицинским причинам (в связи с дефицитом препаратов зарубежного производства). С учетом ретроспективного дизайна подписание отдельного информированного согласия пациентами на участие в данном исследовании не предусматривалось; согласие на оказание медицинской помощи подписывалось пациентами в рамках рутинной клинической практики.

Динамическое наблюдение осуществлялось в ходе визитов после 3, 6, 9 и 12 месяцев терапии ЛМ. Проводилась оценка удержания пациентов на терапии ЛМ в течение 52 недель наблюдения. Эффективность оценивалась по следующим показателям: лабораторные маркеры воспаления (С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ)); число припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов; оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); индекс DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением СРБ).

Статистический анализ выполнен с использованием языка программирования R версии 4.1.1. Количественные показатели представлены в виде средних и стандартного отклонения, медианы и интерквартильного интервала [первый (Q1) и третий (Q3) квартили], минимального (мин.) и максимального (макс.) значения. Указано также количество пропущенных значений (НД, нет данных). Категориальные показатели представлены в виде числа и доли

от общего количества наблюдений без пропусков по данному показателю в %.

Для оценки удержания на терапии ЛМ построены кривые Каплана – Мейера для % пациентов, продолжающих терапию ЛМ в каждой точке от начала терапии до максимальной длительности терапии ЛМ с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ).

Проверка гипотезы об ассоциации времени от дебюта клинических проявлений до постановки диагноза с вероятностью изменения уровня активности РА по DAS28-СРБ в течение терапии ЛМ проводилась с помощью Марковской модели с объясняющей переменной для времени от дебюта клинических проявлений до даты постановки диагноза (в месяцах). В качестве результатов этой модели приведено отношение рисков (ОР) изменения уровня активности РА при увеличении времени от дебюта до постановки диагноза на 1 месяц. Здесь стандартные

ошибки рассчитывались исходя из нормального распределения от логарифма ОР.

Вероятность ошибки первого рода (уровень статистической значимости) была принята на уровне 0,05.

Результаты

Популяция

В анализ был включен 141 пациент, который получал ЛМ и имел хотя бы 1 визит после начала его применения с оценкой эффективности терапии. В анализ эффективности не вошли данные 4 пациентов, т. к. прекращение терапии ЛМ произошло более чем за 14 дней до второго визита и оценить ее эффективность для них невозможно. Большинство пациентов были женского пола (89%), средний возраст составил 57,8 года (табл. 1). До назначения ЛМ 109 (77%) пациентов получали тоцилизумаб,

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	Вся группа (n=141)	Монотерапия левелимабом (n=33)	Левелимаб + БПВП (n=108)
Женщины, n (%)	125 (89)	31 (94)	94 (87)
Мужчины, n (%)	16 (11)	2 (6,1)	14 (13)
Возраст (годы), M±σ	57,8±15,5	59,6±16,4	57,2±15,2
ИМТ (кг/м²), M±σ	381,2±193,7	25,8±4,5	26,0±5,3
Код МКБ, n (%)			
M05.8	83 (59)	19 (58)	64 (59)
M05.3	29 (21)	9 (27)	20 (19)
M08.2	15 (11)	4 (12)	11 (10)
M06.0	14 (9,9)	1 (3,0)	13 (12)
Время от дебюта заболевания (годы), M±σ	17,5±9,9	19,5±10,6	16,9±9,7
Время от даты постановки диагноза (годы), M±σ	16,1±9,2	18,3±10,7	15,4±8,6
DAS28-СРБ (M±σ)	2,7±1,1	2,3±1,0	2,9±1,0*
Активность РА по DAS28-СРБ, n (%)			
ремиссия	67 (48)	22 (67)	45 (42)
низкая	31 (22)	6 (18)	32 (30)
умеренная	38 (27)	4 (12)	27 (25)
высокая	3 (2,2)	1 (3,0)	2 (1,9)
НД	2	0	2
СРБ (мг/л), M±σ	2,8±7,4	2,9±7,4	2,8±7,4
СРБ>5 мг/л, n (%)	14 (10)	4 (12)	10 (9,3)
НД	1	0	1
Число болезненных суставов, M±σ	3,6±4,3	1,9±2,9	4,1±4,5*
НД	1	0	1
Число припухших суставов, n (%)	0,8 (1,6)	0,5 (1,5)	0,9 (1,6)
НД	1	0	1
ОСЗП по ВАШ (см), M±σ	4,1±1,8	3,8±1,5	4,2±1,9
НД	2	0	2
Сопутствующие заболевания			
Бронхиальная астма, n (%)	1 (0,7)	0	1 (0,9)
НД	1	0	1
Сахарный диабет, n (%)	5 (3,6)	0	5 (4,7)
НД	1	0	1
Ожирение, n (%)	15 (11)	3 (9,1)	12 (11)
НД	1	0	1
Артериальная гипертензия, n (%)	21 (15)	4 (12)	17 (16)
НД	1	0	1
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	3 (2,1)	3 (9,1)	0*
НД	1	0	1

Параметры	Вся группа (n=141)	Монотерапия левелимабом (n=33)	Левелимаб + БПВП (n=108)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	1 (0,7)	0	1 (0,9)
НД	1	0	1
Хроническая болезнь почек, n (%)	13 (9,3)	4 (12)	9 (8,4)
НД	1	0	1
Метотрексат отечественного производства, n (%)	84 (60)	18 (55)	66 (61)
Метотрексат импортный, n (%)	77 (55)	15 (47)	62 (57)
НД	1	1	0
Лефлуномад отечественного производства, n (%)	28 (20)	6 (19)	22 (20)
НД	1	1	0
Лефлуноמיד импортный, n (%)	65 (46)	15 (45)	50 (46)
Сульфасалазин, n (%)	81 (58)	14 (42)	67 (63)
НД	1	0	1
Гидроксихлорохин, n (%)	58 (42)	14 (44)	44 (42)
НД	3	1	2
Комбинация БПВП, n (%)	68 (49)	15 (47)	53 (49)
НД	1	1	0
Причина прекращения (от числа получавших данную терапию) приема			
Метотрексат отечественного производства, n (%)			
НЯ	45 (32)	16 (48)	29 (27)
вторичная неэффективность	38 (27)	2 (6,1)	36 (33)
первичная неэффективность	1 (0,7)	0	1 (0,9)
Метотрексат импортный, n (%)			
вторичная неэффективность	56 (40)	10 (31)	46 (43)
НЯ	21 (15)	5 (16)	16 (15)
первичная неэффективность	0	0	0
Лефлуномад отечественного производства, n (%)			
вторичная неэффективность	13 (9,3)	2 (6,3)	11 (10)
НЯ	13 (9,3)	4 (13)	9 (8,3)
первичная неэффективность	2 (1,4)	0 (0)	2 (1,9)
Лефлуноמיד импортный, n (%)			
вторичная неэффективность	38 (27)	9 (27)	29 (27)
НЯ	24 (17)	5 (15)	19 (18)
первичная неэффективность	3 (2,1)	1 (3,0)	2 (1,9)
Сульфасалазин, n (%)			
вторичная неэффективность	49 (35)	8 (24)	41 (38)
НЯ	24 (17)	5 (15)	19 (18)
первичная неэффективность	8 (5,7)	1 (3,0)	7 (6,5)
Гидроксихлорохин, n (%)			
Вторичная неэффективность	44 (32)	7 (22)	37 (35)
НЯ	13 (9,4)	7 (22)	6 (5,7)
Первичная неэффективность	1 (0,7)	0	1 (0,9)
Комбинация БПВП, n (%)			
вторичная неэффективность	54 (39)	10 (31)	44 (41)
НЯ	12 (8,6)	5 (16)	7 (6,5)
первичная неэффективность	2 (1,4)	0	2 (1,9)
Предшествующая терапия ГИБП, n (%)			
сарилумаб	32 (23)	7 (21)	25 (23)
тоцилизумаб	109 (77)	26 (79)	83 (77)
Очередность назначения (линия) левелимаба в структуре ГИБП, n (%)			
2	61 (44)	18 (55)	43 (40)
3	31 (22)	5 (15)	26 (24)
4	22 (16)	4 (12)	18 (17)
5	26 (19)	6 (18)	20 (19)
НД	1	0	1

Примечание: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ИМТ – индекс массы тела; МКБ – Международная классификация болезней; DAS28-CPB – Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка; РА – ревматоидный артрит; СРБ – С-реактивный белок; НД – нет данных; ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентом; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; НЯ – нежелательные явления; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; * – $p < 0,05$ при сравнении группы монотерапии и комбинированной терапии левелимабом

Таблица 2. Характеристика пациентов с разным уровнем активности ревматоидного артрита (по DAS28-СРБ) на момент начала терапии левилимабом

Параметры	Ремиссия/низкая активность РА (n=98)	Умеренная/высокая активность РА (n=41)	p
Пол, n (%)			0,149
женский	84 (86)	39 (95)	
мужской	14 (14)	2 (4,9)	
Возраст (лет), M±σ	57,5 (16,3)	58,1 (13,6)	0,819
Время от дебюта клинических проявления до постановки диагноза, мес.			0,360
Me [Q1–Q3]	0,0 [0,0–12,0]	0,0 [0,0–24,0]	
мин.–макс.	0,0–108,0	0,0–420,0	
Время от дебюта клинических проявления до постановки диагноза, n (%)			0,031
≤1 года	81 (83)	30 (73)	
1–10 лет	17 (17)	8 (20)	
>10 лет	0	3 (7,3)	
Вид терапии, n (%)			0,232
левилимаб + БПВП	72 (73)	34 (83)	
монотерапия левилимабом	26 (27)	7 (17)	

Примечание: РА – ревматоидный артрит; Me – медиана; Q1, Q3 – первый и третий квартили; БПВП – базисные противовоспалительные препараты

32 (23%) – сарилумаб. 61 (44%) пациент ранее получал только иИЛ-6Р, 31 (22%) – 2 ГИБП, 22 (16%) – 3 ГИБП, 26 (19%) – 4 ГИБП. На момент начала терапии ЛМ большинство пациентов имели низкую активность ($n=31$ – 22%) или ремиссию РА ($n=67$ – 48%) по индексу DAS28-СРБ. В подгруппе, переключенной на терапию ЛМ в состоянии ремиссии или низкой активности РА, была более высокая доля пациентов, у которых период времени между возникновением первых симптомов и постановкой диагноза составлял не более 1 года. Третьим больным, имевшим высокую активность РА на момент назначения ЛМ, диагноз был установлен более чем через 10 лет от возникновения первых симптомов РА (табл. 2).

Удержание на терапии

Средняя длительность терапии ЛМ составила $12,2 \pm 4,4$ мес. После 12 мес. лечения 87,5% [95% ДИ: 82,1–93,2] пациентов продолжали терапию ЛМ (рис. 1). В течение анализируемого периода наблюдения 19 (13%) пациентов прекратили лечение ЛМ: 7 (37%) и 3 (16%) из них – по причине первичной и вторичной неэффективности соответственно, 7 (37%) – из-за нежелательных явлений (НЯ), 2 (11%) – по другим причинам, не связанным с эффективностью и безопасностью. Удержание на терапии ЛМ сохранялось высоким при оценке в подгруппах монотерапии ЛМ и комбинированной терапии ЛМ и БПВП, а также при назначении ЛМ вторым ГИБП и у пациентов с опытом применения нескольких ГИБП (рис. 2, 3).

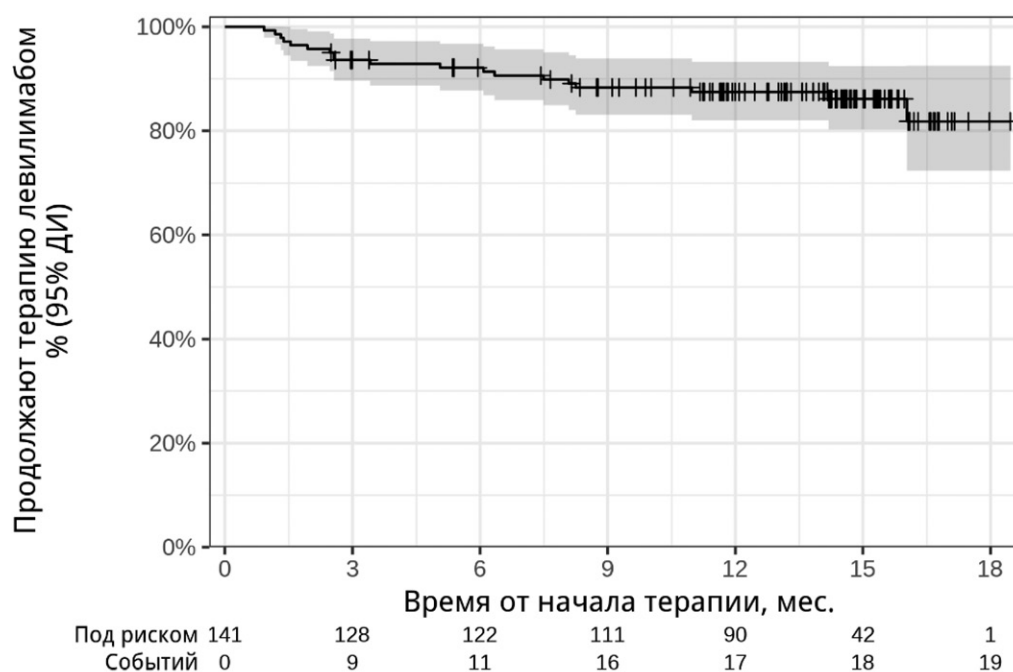


Рис. 1. Удержание пациентов на терапии левилимабом (с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ)) от момента начала терапии: вертикальные черточки – случаи цензурирования (последний визит для пациентов, не прекративших терапию левилимабом); «Под риском» – количество пациентов в группе риска (продолжающих участие в исследовании на соответствующий момент времени без завершения терапии левилимабом); «Событий» – количество событий (число пациентов, прекративших терапию левилимабом к соответствующему моменту времени)

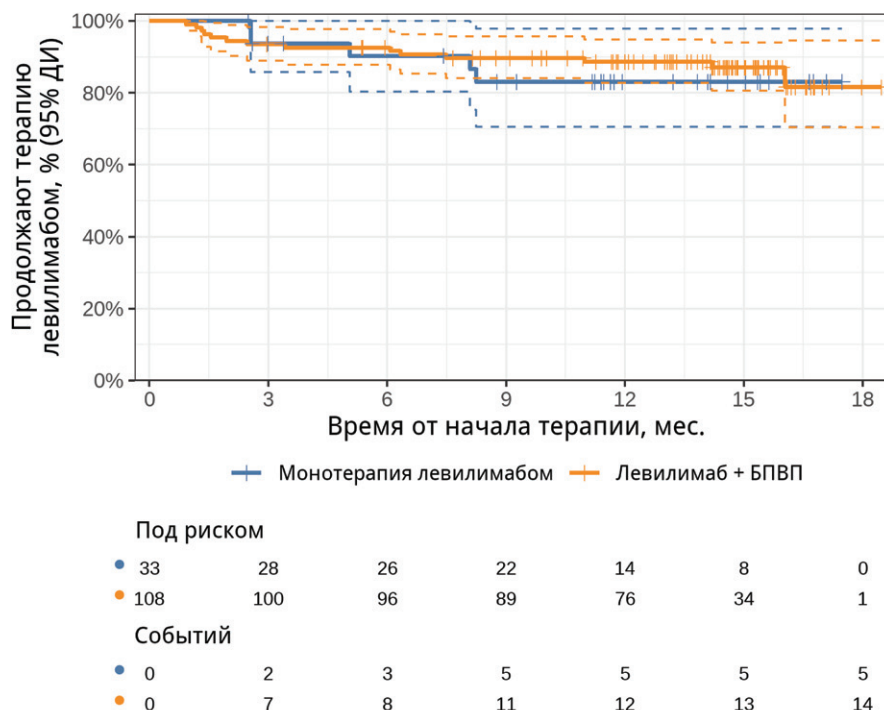


Рис. 2. Удержание пациентов на терапии лефлунимабом в подгруппах комбинированной терапии лефлунимабом с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и монотерапии лефлунимабом (с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ)) от момента начала терапии: вертикальные черточки – случаи цензурирования (последний визит для пациентов, не прекративших терапию лефлунимабом); «Под риском» – количество пациентов в группе риска (продолжающих участие в исследовании на соответствующий момент времени без завершения терапии лефлунимабом); «Событий» – количество событий (число пациентов, прекративших терапию лефлунимабом к соответствующему моменту времени)

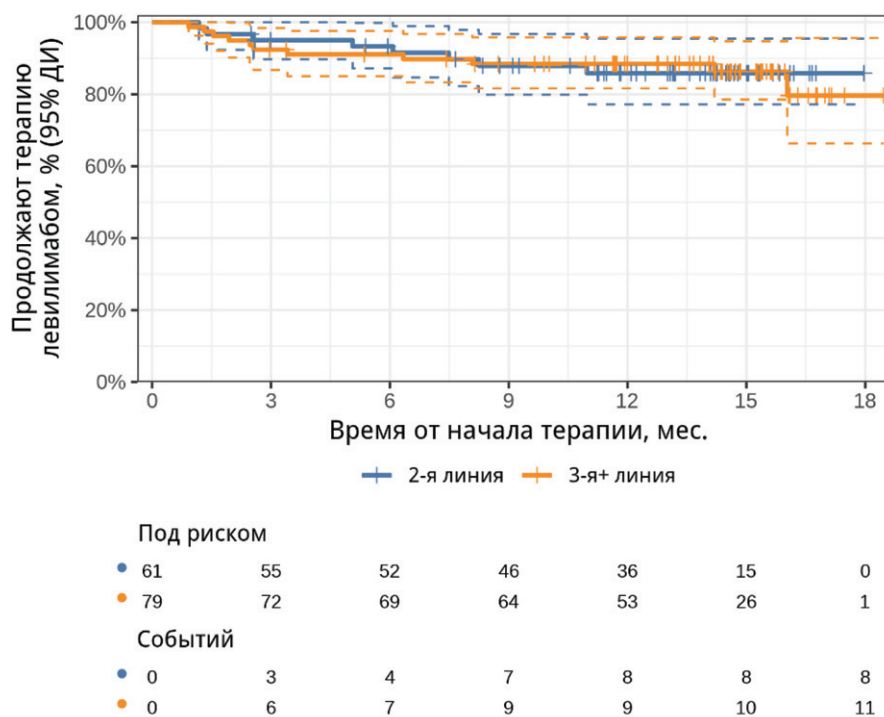


Рис. 3. Удержание пациентов на терапии лефлунимабом при его назначении в качестве второго генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) и при назначении третьим и последующим ГИБП (с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ)) от момента начала терапии: вертикальные черточки – случаи цензурирования (последний визит для пациентов, не прекративших терапию лефлунимабом); «Под риском» – количество пациентов в группе риска (продолжающих участие в исследовании на соответствующий момент времени без завершения терапии лефлунимабом); «Событий» – количество событий (число пациентов, прекративших терапию лефлунимабом к соответствующему моменту времени)

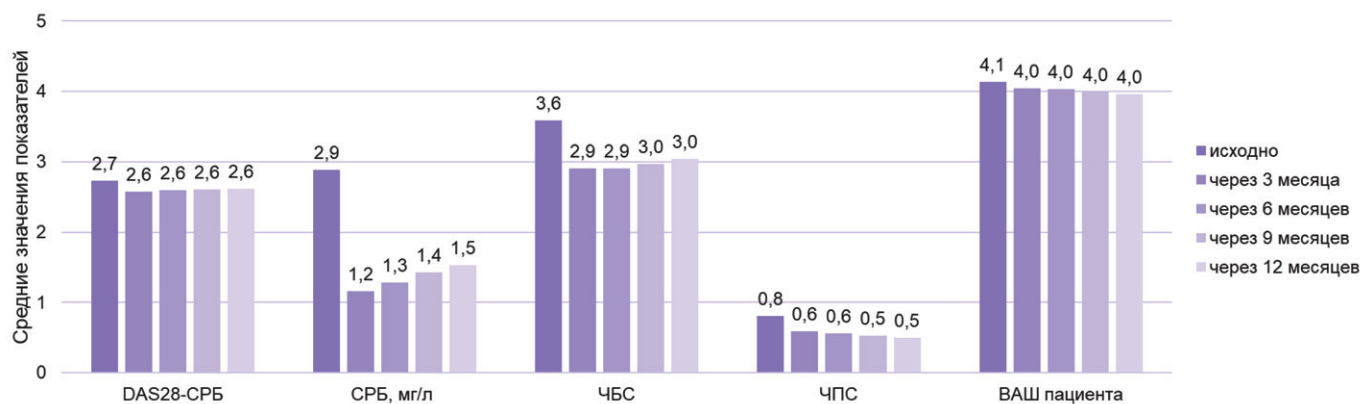


Рис. 4. Динамика показателей активности ревматоидного артрита: DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка; СРБ – С-реактивный белок; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала

Эффективность

В анализ эффективности включены данные 137 пациентов. На момент начала терапии ЛМ отмечались низкие средние значения индекса DAS28-СРБ, уровня СРБ, ЧБП, ЧПС и ОСЗП по ВАШ – они оставались стабильными в течение года терапии (рис. 4). На момент начала терапии ЛМ повышенный уровень СРБ (>5 мг/л) имели 10% пациентов, к концу года терапии – только 1,5% (рис. 5).

В подгруппе монотерапии ЛМ и комбинированной терапии ЛМ и БПВП средние значения DAS28-СРБ на момент начала терапии были низкими и оставались стабильными в течение года терапии (рис. 6).

При оценке подгруппы пациентов, имевших ремиссию или низкую активность РА, и подгруппы пациентов с умеренной или высокой активностью РА на момент начала терапии ЛМ средние значения индекса DAS28-СРБ оставались стабильными в течение года лечения (рис. 7).

При назначении ЛМ пациентам, получавшим ранее только один ИЛ-6Р, и пациентам, имевшим опыт лечения двумя и более ГИБП, средние значения DAS28-СРБ

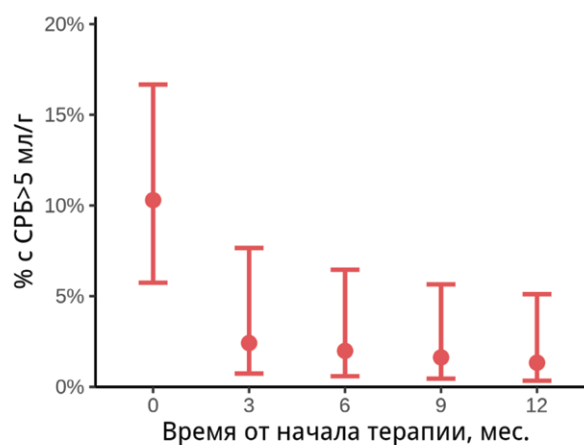


Рис. 5. Изменение числа больных с уровнем С-реактивного белка (СРБ) >5 мг/л

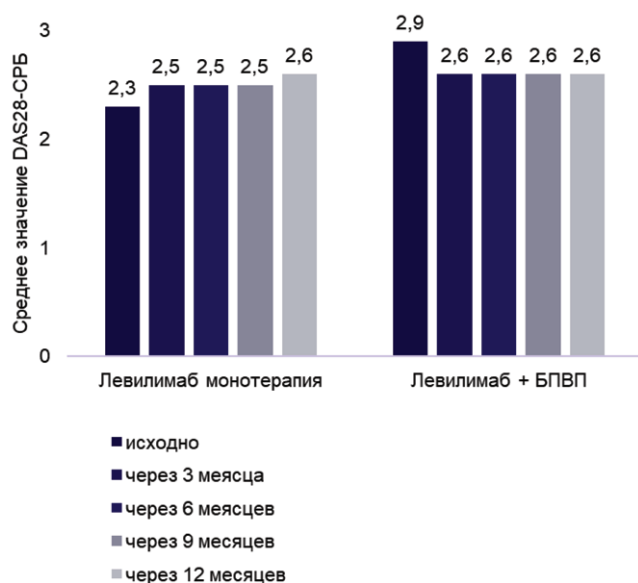


Рис. 6. Динамика среднего значения индекса DAS28-СРБ при монотерапии левелимабом и комбинированной терапии левелимабом и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)

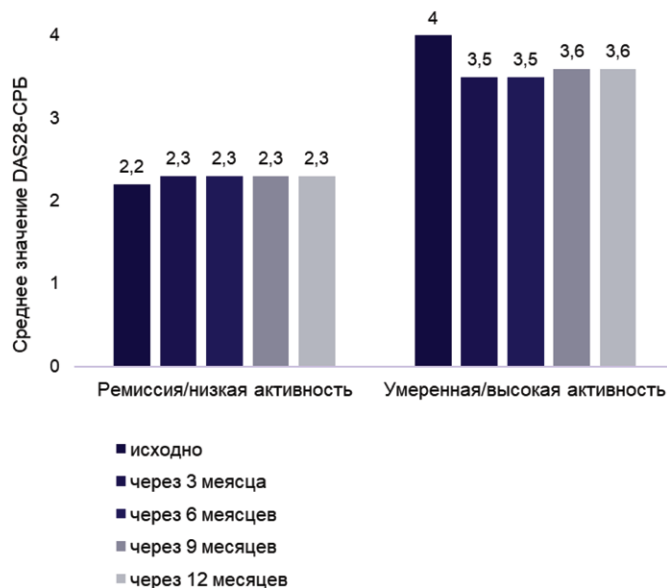


Рис. 7. Динамика среднего значения индекса DAS28-СРБ в подгруппе пациентов с низкой активностью или ремиссией и умеренной или высокой активностью на момент назначения левелимаба

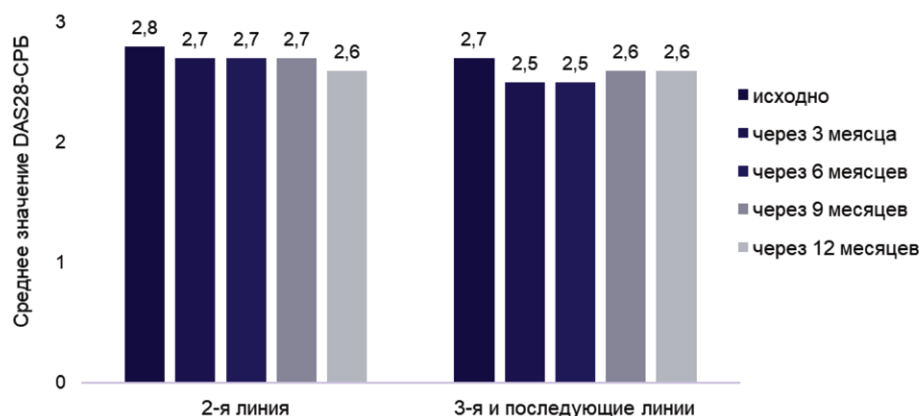


Рис. 8. Динамика среднего значения индекса DAS28-СРБ в подгруппе пациентов, которым левилимаб назначался в качестве второго генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), и в подгруппе, получавшей левилимаб в качестве 3-го и последующих ГИБП

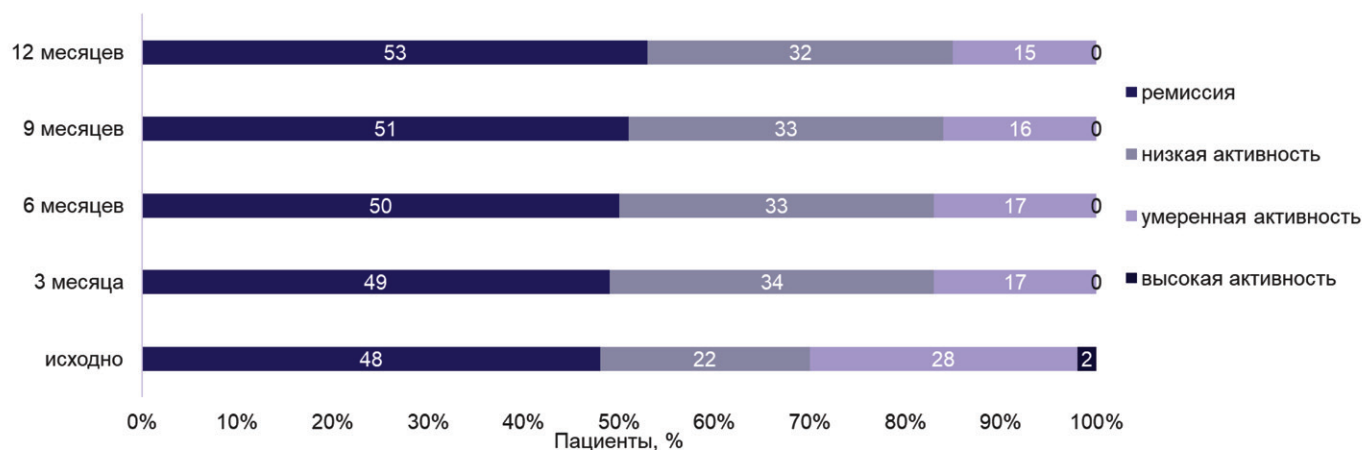


Рис. 9. Количество пациентов с различной активностью ревматоидного артрита по индексу DAS28-СР

оставались стабильно низкими в обеих подгруппах в течение года терапии (рис. 8).

При анализе динамики активности РА по DAS28-СРБ на фоне применения ЛМ наблюдалось постепенное увеличение доли пациентов с ремиссией и низкой активностью РА в течение года терапии. Высокая активность отмечалась у 3 (2%) пациентов на момент начала терапии ЛМ; через 3 месяца эти пациенты достигли умеренной активности (рис. 9).

При анализе индивидуальной динамики активности РА по DAS28-СРБ для каждого пациента между его последним визитом и началом терапии ЛМ у 61 (44,5%) пациента уровень активности остался прежним, у 44 (32,1%) активность РА снизилась, у 32 (23,4%) — повысилась. Тем не менее, случаев повышения активности РА до высокого уровня не было ни у одного из пациентов. Связь между изменением активности РА на фоне терапии ЛМ и периодом времени от возникновения первых симптомов РА до постановки диагноза не обнаружена.

Обсуждение

Представленные данные продемонстрировали высокое удержание пациентов на терапии ЛМ, а также сохранение высоких показателей эффективности лечения в течение года. В рамках нашего исследования большинство пациентов имели ремиссию или низкую активность РА на момент назначения ЛМ, в ходе наблюдения отмечал-

ся рост доли пациентов с ремиссией. Несмотря на колебания активности РА, случаев её повышения до высокого уровня не было.

По данным проведённого анализа, подавляющее большинство пациентов (87,5%) продолжали терапию ЛМ через год после начала наблюдения. Удержание на терапии, или «выживаемость» терапии, является важной характеристикой препарата, определяющей эффективность лечения пациентов с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями, требующими постоянного медикаментозного контроля активности. По данным международных регистров, примерно половина пациентов прекращают терапию ГИБП или тсБПВП по разным причинам в течение первых 2 лет лечения [4, 5]. Наиболее частой причиной отмены препаратов является неэффективность терапии. В нашем исследовании неэффективность также была основной причиной отмены ЛМ. У 10 из 19 пациентов, прекративших лечение, ЛМ был отменен по причине первичной или вторичной неэффективности. Тем не менее, по литературным данным, иИЛ-6Р реже отменяются по причине неэффективности, чем иФНО-α. Анализ японского когортного исследования ANSWER показал, что иИЛ-6Р демонстрировали более высокое удержание пациентов на терапии и реже отменялись из-за недостаточной эффективности, чем иФНО-α, блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов и ИЯК [6]. Анализ другой большой международной когорты, включавшей 31 846 курсов терапии ГИБП или ИЯК, также показал более высокое сохранение эффективности

и ИЛ-6Р и иЯК по сравнению с иФНО-α, при этом иЯК чаще, чем иФНО-α, отменялись из-за НЯ [5]. Известно, что у больных РА эффективность всех ГИБП выше при раннем назначении и уменьшается с увеличением опыта применения ГИБП [7]. Данные португальского регистра, в рамках которого оценивалась эффективность второго ГИБП после переключения с иФНО-α, показали, что назначение второго иФНО-α сопровождается самым низким удержанием на терапии по сравнению с иИЛ-6Р и антителами к CD20 [8]. В настоящей работе мы проанализировали результаты лечения препаратом ЛМ после переключения с других иИЛ-6Р, однако 79 (56%) пациентов получали ранее более 1 ГИБП. При этом удержание на терапии ЛМ в подгруппе пациентов, имевших опыт применения двух и более ГИБП, было сопоставимым с подгруппой пациентов, которым ЛМ был назначен в качестве второго ГИБП.

Согласно клиническим рекомендациям, иИЛ-6Р являются препаратами выбора для пациентов с непереносимостью стандартных БПВП [1]. В нашем исследовании 33 (23,4%) больных получали ЛМ в виде монотерапии, при сравнении исходных характеристик РА в подгруппе комбинированной терапии отмечались более высокие значения СРБ и ЧБС. Удержание на терапии ЛМ было одинаково высоким как в подгруппе монотерапии, так и в подгруппе комбинированной терапии. В рамках когортного исследования ANSWER был проведен субанализ удержания на терапии ГИБП при их назначении

в качестве монотерапии. Результаты анализа показали, что иИЛ-6Р реже других ГИБП отменяются из-за неэффективности: через 3 года после начала наблюдения терапию тоцилизумабом продолжали 81,7% пациентов в связи с сохранением эффективности, тогда как лечение инфликсимабом продолжали только 65,5% пациентов [9].

Заключение

В ходе проведенного исследования получены дополнительные данные об эффективности ЛМ в условиях реальной клинической практики. ЛМ обеспечивал высокое удержание пациентов на терапии при использовании как в виде монотерапии, так и в комбинации с БПВП, а также при назначении во 2-й и последующих линиях таргетной терапии. Длительное сохранение эффективности терапии является важной характеристикой препарата и должно учитываться при выборе ГИБП.

Прозрачность исследования

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. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.)].
- Загребнева АИ, Симонова ЕН, Мезенова ТВ, Бурмистрова НБ, Гаврикова ЮА, Долгов ВВ, и др. Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19. *Современная ревматология*. 2022;16(6):73-79. [Zagrebneva AI, Simonova EN, Mezenova TV, Burmistrova NB, Gavrikova YuA, Dolgov VV, et al. Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic, Moscow experience. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):73-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-73-79
- Strand V, Miller P, Williams SA, Saunders K, Grant S, Kremer J. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis: Analysis from the Corrona RA registry. *Rheumatol Ther*. 2017;4(2):489-502. doi: 10.1007/s40744-017-0078-y
- Lauper K, Iudici M, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(10):1358-1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222586
- Ebina K, Etani Y, Maeda Y, Okita Y, Hirao M, Yamamoto W, et al. Drug retention of biologics and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: The ANSWER cohort study. *RMD Open*. 2023;9(3):e003160. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003160
- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: Strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):276-289. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
- Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, Leite Silva J, Ramos Rodrigues J, Sousa-Neves J, et al. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(2):103-113.
- Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, Hirano T, Hara R, Katayama M, et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in 4466 treatment courses of rheumatoid arthritis – The ANSWER cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):91. doi: 10.1186/s13075-019-1880-4

Загребнева А.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>

Симонова Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8372-6995>

Гаврикова Ю.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8414-1545>

Долгов В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-5499>

Тогиэбаев Г.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7842-1871>