

## ПРИМЕНЕНИЕ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: НОВЫЕ ДАННЫЕ

Контакты: Евгений Львович Насонов [sokrat@irramn.ru](mailto:sokrat@irramn.ru)

Contact: Evgeny Lvovich Nasonov [sokrat@irramn.ru](mailto:sokrat@irramn.ru)

В начале XXI в. возможности фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) существенно расширились [1]. Это во многом связано с разработкой генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих важные звенья иммунопатогенеза РА, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ), интерлейкин 1 (ИЛ 1), активацию иммунокомпетентных клеток. К ним относятся ингибиторы ФНО  $\alpha$  (инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, голиумаб – ГЛМ, цертолизумаб пэгол – ЦЗП, этанерцепт – ЭТЦ), рецепторный антагонист ИЛ 1, блокатор костимуляции Т-клеток абатацепт (АБЦ), анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ) [2, 3]. Именно рациональное применение ГИБП в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), лежит в основе современной концепции фармакотерапии РА – «Лечение до достижения цели» (treat to target), направленной на достижение стойкой ремиссии заболевания [4–6].

В последние годы внимание ревматологов привлечено к другому «провоспалительному» цитокину – ИЛ 6 – как к потенциальной «мишени» для антицитокиновой терапии РА [7]. Тоцилизумаб – ТЦЗ (Актема, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.») – гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые, связываясь с мембранной (м) и растворимой (р) формами рецепторов (Р) ИЛ 6, ингибируют сигнальные пути ИЛ 6-зависимой активации клеток, принимающих участие в развитии ревматоидного воспаления [8–10].

Предварительный анализ исследований, касающихся эффективности и безопасности ТЦЗ при РА, суммирован в наших предыдущих обзорах [10, 11]. В настоящее время завершено 7 широкомасштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), в которых продемонстрирована эффективность ТЦЗ у пациентов с тяжелым РА, резистентным к МТ и другим БПВП (OPTION, TOWARD, SAMURAI, SATORI, LITHE) [12–16], ингибиторам ФНО (RADIATE) [17], а также у пациентов, не получавших МТ (AMBITION) [18]. Во всех исследованиях (за исключением AMBITION) ТЦЗ применяли в комбинации с МТ и другими БПВП. В исследовании AMBITION (а также SAMURAI и SATORI) установлена высокая эффективность монотерапии ТЦЗ.

Кроме того, недавно было проведено два РКИ (ROSE, ACT-RAY) [19, 20] и три открытых исследования фазы IIIb (ACT-SURE, ACT-STAR, TAMARA) [21–24], в которых изучалась эффективность ТЦЗ у пациентов, резистентных к БПВП и ингибиторам ФНО  $\alpha$ , а также возможности монотерапии ТЦЗ по протоколам, максимально приближенным к реальной клинической практике.

Общая характеристика исследований суммирована в табл. 1. Следует обратить внимание, что в исследова-

ниях TOWARD, AMBITION, ROSE, ACT-SURE, TAMARA и ACT-STAR использовалась стандартная доза ТЦЗ (8 мг/кг), а в остальных – как 8 мг/кг, так и 4 мг/кг. В целом эффективность терапии по критерию ACR 20 (первичная конечная точка) варьировала от 70% (AMBITION) до 50% (RADIATE), что отражает различную и исходную активность (и тяжесть) РА в группах пациентов, включенных в разные протоколы. По ACR 50 и ACR 70 (вторичные конечные точки) эффективность составила 40 и 20% соответственно, а ремиссия (DAS 28) имела место примерно у 1/3 пациентов (табл. 2). Примечательно, что положительный эффект терапии (критерии EULAR, ACR 20 и ACR 50) отмечался уже через 1 нед (исследование ROSE) и 2–4 нед после первой инфузии ТЦЗ. Обращает на себя внимание быстрое и стойкое улучшение индексов, отражающих качество жизни и функциональную активность пациентов (HAQ, FACIT), и лабораторных показателей (снижение СОЭ и уровня СРБ и увеличение концентрации гемоглобина) воспалительной активности.

Влияние лечения ТЦЗ на прогрессирование деструкции суставов анализировалось в исследованиях SAMURAI [14] и LITHE [16]. В исследовании SAMURAI [14] вошли пациенты со сравнительно ранним РА (менее 5 лет), резистентные к БПВП, получавшие монотерапию ТЦЗ (8 мг/кг) или стандартные БПВП. Через 52 нед у пациентов, получавших ТЦЗ, отмечено достоверное замедление прогрессирования деструкции суставов при анализе общего счета Шарпа в модификации van der Heijde (2,3 в группе ТЦЗ и 6,1 в контроле), а также счета эрозий и сужения суставной щели. Больше число пациентов, получавших ТЦЗ, не имели прогрессирования деструкции суставов (56% против 39%;  $p < 0,01$ ). Эти данные были подтверждены в процессе открытой фазы исследования SAMURAI. Сходные данные получены в исследовании LITHE [16], в котором для оценки прогрессирования деструкции суставов использовали общий счет Шарпа в модификации Genant и его компоненты, а также в открытой фазе этого исследования (рис. 1). При более детальном анализе данных исследования LITHE было показано, что лечение ТЦЗ (в комбинации с МТ) подавляет прогрессирование деструкции суставов независимо от влияния на клиническую активность болезни [25]. Кроме того, при субанализе данных исследования ACT-RAY [26] установлено, что комбинированная терапия ТЦЗ и МТ и монотерапия ТЦЗ приводила к достоверному уменьшению выраженности синовита (через 2 нед) и остеита (через 12 нед) при динамической оценке суставов с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

По данным исследования RADIATE [17], в группе пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО  $\alpha$ , частота

Таблица 1

Характеристика основных исследований ТЦЗ при РА

Авторы, исследование	Число больных	Характеристика пациентов	Длительность исследования, терапия
Smolen J. et al. [12], OPTION (РПКИ, III фаза)	623	Развернутый РА Неэффективность МТ	24 нед ТЦЗ 4 мг/кг + МТ ТЦЗ 8 мг + МТ ПЛ + МТ
Genovese M.C. et al. [13], TOWARD (РПКИ, III фаза)	1220	Развернутый РА Неэффективность БПВП	24 нед ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП ПЛ + БПВП
Nishimoto N. et al. [14], SAMURAI (РПКИ, III фаза)	306	Рефрактерный ранний РА Неэффективность БПВП	48 нед ТЦЗ 8 мг/кг БПВП
Emery P. et al. [17], RADIATE (РПКИ, III фаза)	499	Развернутый РА Неэффективность ингибиторов ФНО α	24 нед ТЦЗ 4 мг/кг + МТ ТЦЗ 8 мг/кг + МТ ПЛ + МТ
Nishimoto N. et al. [15], SATORI (РПКИ, III фаза)	127	Развернутый РА Неэффективность МТ	24 нед ТЦЗ 8 мг/кг + МТ ПЛ + МТ
Jones G. et al. [18], AMBITION (РПКИ, III фаза)	673	Развернутый РА Отсутствие неэффективности МТ или ингибиторов ФНО α	24 нед ТЦЗ 8 мг/кг ПЛ + МТ
Kremer J.L. et al. [16], LITHE (РПКИ, III фаза)	1196	Развернутый РА Неэффективность МТ	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ ТЦЗ 8 мг/кг + МТ ПЛ + МТ
Yazici Y. et al. [19], ROSE (РПКИ, IIIb фаза)	614	Развернутый РА Неэффективность БПВП, включая МТ	6 мес ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП (n=409) ПЛ + БПВП (n=205)
Bykerk V. et al. [21], ACT-SURE (открытое, IIIb фаза)	1669	Развернутый РА Неэффективность БПВП и ингибиторов ФНО α	6 мес ТЦЗ 8 мг/кг + МТ ТЦЗ 8 мг/кг
Dougados M. et al. [20], ACT-RAY (РКИ, IIIb фаза)	556	Развернутый РА Неэффективность МТ	96 нед ТЦЗ 8 мг/кг + МТ ТЦЗ 8 мг/кг
Weinblatt E. et al. [23], ACT-STAR (открытое, IIIb фаза)	552	Развернутый РА Неэффективность БПВП	24 нед ТЦЗ 4 мг/кг + БПВП ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП ТЦЗ 8 мг/кг
Burmester G.R. et al. [24], TAMARA (открытое, IIIb фаза)	334	Развернутый РА Неэффективность БПВП и ингибиторов ФНО α	24 нед ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП

**Примечание.** AMBITION – Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy; CHARISMA – Chugai Humanized Anti-human Recombinant Interleukin-6 Monoclonal Antibody; SAMURAI – Study of Active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor; LITHE – TociLzumab safety and THE prevention of structural joint damage; OPTION – Tocilizumab Pivotal Trial in Methotrexate Inadequate responders; RADIATE – Rheumatoid Arthritis stuDY In Anti-THF failures; SATORI – Study of Active controlled Tocilizumab monotherapy for Rheumatoid arthritis patients Inadequately treated with MTX; TOWARD – Study of Tocilizumab in cOmbination With traditional DMARD therapy; ROSE – The Rapid Onset and Systemic Efficacy; TAMARA – Tocilizumab And DMARD Achievement in Rheumatoid Arthritis.

развития ремиссии (DAS 28) составила 30% и была выше, чем в процессе испытания других ГИБП (РТМ, АБЦ, ГЛМ) [27–29]. Установлена тенденция к нарастанию эффективности дозы ТЦЗ 8 мг/кг по сравнению с 4 мг/кг. Особое значение имеет тот факт, что эффективность терапии ТЦЗ не зависела от типа использованного ранее ингибитора ФНО α. Однако при использовании для оценки эффективности критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) достоверных различий между ТЦЗ и другими ГИБП не отмечено.

В настоящее время «золотым стандартом» фармакотерапии РА является МТ [37], эффективность и безопасность которого соответствуют современным критериям медицины, основанной на доказательствах [30]. Терапия МТ позволяет улучшить непосредственный (подавление боли и воспаления суставов) и отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов. МТ является единственным препаратом, официально разрешенным для проведения комбинированной терапии РА с использованием ГИБП. Напомним, что монотерапия

Таблица 2

Эффективность ТЦЗ при РА по данным РПКИ

Авторы, исследование	Лечение	Число больных	Эффективность (ACR)			Ремиссия (DAS 28 <2,6)
			20	50	70	
<i>Развернутый РА (пациенты без предшествующей неэффективности БПВП, включая МТ)</i>						
Jones G. et al. [18], AMBITION	ТЦЗ 8 мг/кг	286	70*	44*	28*	34
	МТ	284	53	34	15	12
<i>Ранний РА (10 мес – 2 года)</i>						
Nishimoto N. et al. [14], SAMURAI	ТЦЗ 8 мг/кг	157	78*	64*	44*	59*
	БПВП	145	34	13	6	3
<i>Развернутый РА</i>						
Kremer J.L. et al. [16], LITHE	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ	399	47	29	16	30
	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	398	56*	36*	20*	47*
	МТ	393	25	10	4	8
Smolen J. et al. [12], OPTION	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ	213	48*	31*	12*	13*
	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	205	59*	44	228	17*
	Пл + МТ	204	26	11	2	1
Emery P. et al. [17], RADIATE	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ	161	30*	17*	5	8
	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	170	50*	29*	12*	30*
	Пл + МТ	158	10	4	1	2
Nishimoto N. et al. [15], SATORI	ТЦЗ	61	80*	49*	30*	43*
	МТ	64	25	11	6	2
Genovese M.C. et al. [13], TOWARD	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	803	61*	38*	21*	30*
	Пл + БПВП	413	25	9	3	3
Yazici Y. et al. [19], ROSE	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	412	45*	30*	16*	38*
	Пл+БПВП	207	25	11	2	2
Burmester G.R. et al. [24], TAMARA	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	286	65	50,7	33,9	41,4 (ингибиторы ФНО α) 53 (БПВП)
Bykerk V. et al. [21], ACT-SURE	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	1442		47,2	26,8	57,9
	ТЦЗ 8 мг/кг	238		43,5	23,8	49,8
Dougados M. et al. [20], ACT-RAY	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	279	71,8	45,1	24,9	40,4
	ТЦЗ 8 мг/кг	277	70,7	40,9	25,7	34,8
Weinblatt E. et al. [23], ACT-STAR	ТЦЗ 4/8 мг/кг + БПВП	202	43,1	22,8	6,9	17,6
	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	221	48,9	22,6	8,1	22,8
	ТЦЗ 8 мг/кг	129	47,3	20,9	5,4	15,7

Примечание. \*p<0,001.

такими ингибиторами ФНО α, как ЭТЦ [31, 32] и АДА [33], не отличается по эффективности от монотерапии МТ и существенно выше при их комбинации с МТ [31–33]. Данные исследования AMBITION [18], в которое, как уже отмечалось, вошли пациенты, не получавшие МТ (67%) и другие БПВП (40%), свидетельствуют о более высокой эффективности монотерапии ТЦЗ (ACR 20, 50, 70, DAS 28 ремиссия, HAQ) по сравнению с монотерапией МТ. Это наблюдалось у больных как с ранним, так и с развернутым РА и не зависело от предшествующей терапии МТ и БПВП. Таким образом, в настоящее время ТЦЗ является единственным препаратом, более высокая эффективность которого по сравнению с монотерапией МТ и ингибиторами ФНО α доказана в процессе РПКИ.

Высокая эффективность и приемлемая безопасность терапии ТЦЗ подтверждена при метаанализе РПКИ [34–36]. J.A. Singh и соавт. [36] провели метаанализ 8

РПКИ ТЦЗ при РА [12–15, 17, 37–39]. Всего в анализ было включено 3334 пациента, 2233 из которых получали лечение ТЦЗ, а 1101 составили группу контроля. Установлено, что комбинированная терапия ТЦЗ и МТ эффективнее монотерапии МТ по ACR 50 (38,8% против 9,6%; ОР 3,2; 95% ДИ 2,7–3,7), частоте ремиссии по DAS 28 (30,5% против 2,7%; ОР 8,7; 95% ДИ 6,6–11,8) и клинически значимому уменьшению индекса HAQ (60,6% против 34%; ОР 1,8; 95% ДИ 0,9–2,1).

Важной особенностью ТЦЗ является тенденция к нарастанию эффективности терапии в процессе длительного лечения препаратом. Впервые это было продемонстрировано в открытом исследовании STREAM [40], в которое вошли 144 (87%) из 164 пациентов, включенных в РПКИ II фазы. 94 (66%) пациента получали монотерапию ТЦЗ (8 мг/кг каждые 4 нед) в течение 5 лет (средняя длительность лечения 66,7 мес). На фоне длительной монотерапии ТЦЗ не наблюдается снижения эф-

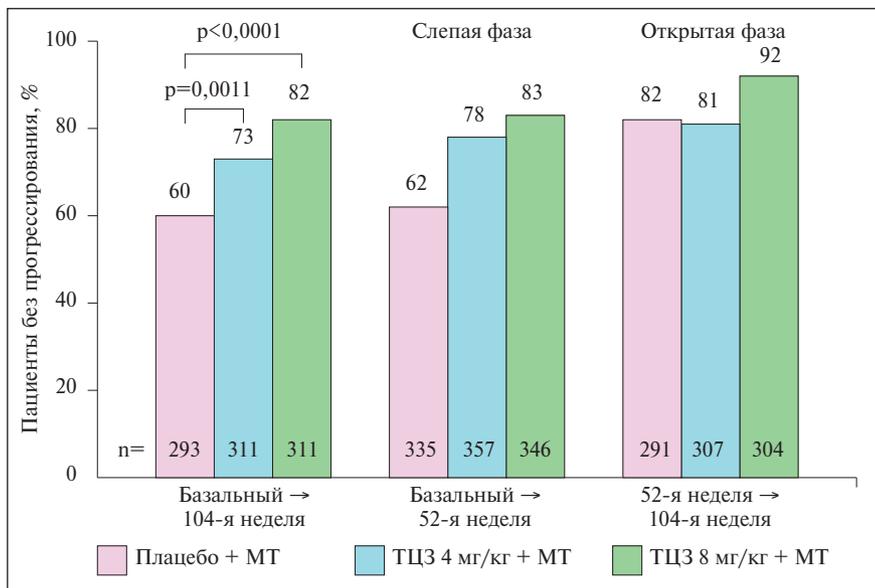


Рис. 1. Влияние тоцилизумаба на прогрессирование деструкции суставов: число пациентов без прогрессирования (изменение общего счета Шарпа <0)

фективности лечения, а у половины пациентов через 5 лет отмечается развитие ремиссии. Обобщены данные в течение 3,5 года применения ТЦЗ у 3368 пациентов (исследования GROWTH95 и GROWTH96), вошедших в открытую фазу исследований OPTION, RADIATE, TOWARD и LITHE [41] (рис. 2). У пациентов с недостаточным эффектом БПВП отмечено увеличение эффективности терапии: по ACR 50 до 67%, ACR 70 – до 46%, а ремиссии (DAS 28) – до 62% через 180 нед от начала терапии. У пациентов с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО α (RADIATE) отмечена сходная тенденция. Так, через 144 нед эффект по ACR 50 и ACR 70 имел мес-

то соответственно у 67 и 46% пациентов, а ремиссии (DAS 28) – у 67% пациентов. По данным исследования AMBITION, через 3 года соответствующие показатели составили 66, 43 и 57%.

Материалы исследований TAMARA [24], ACT-SURE [21, 22], ACT-STAR [23] подтверждают данные РПКИ III фазы и их метаанализа. В исследовании TAMARA [24] включено 286 пациентов (85,6% закончили 24-недельную терапию) с умеренным/тяжелым РА (длительность заболевания >6 мес) и неадекватным эффектом (DAS 28 >3,2) БПВП (n=163) или ингибиторов ФНО α (n=119). 70% пациентов были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) Подавляющее большинство получали МТ (95,1%, средняя доза 15,3 мг/нед), реже лефлуномид (20%, средняя доза 20 мг/сут) и глюкокортикоиды (ГК; 90,6%, средняя доза 7,2±6,5 мг/сут) с недостаточным эффектом. На фоне лечения ТЦЗ среди пациентов, резистентных к БПВП, развитие ремиссии (DAS 28 <2,6) отмечено у 26,4% (через 4 нед) и у 53,1% (через 24 нед), а низкой активности (DAS 28 <3,2) – у 46,6 и 63,2% соответственно. В группе пациентов с неадекватным эффектом ингибиторов ФНО α частота ремиссии была несколько ниже (через 4 нед у 18,5%, а через 24 нед у 41,2% пациентов), а низкой активности – у 32,8 и 50,4% пациентов соответственно. Установлено также, что эффект ТЦЗ был более выражен в группе пациентов с исходно умеренной (DAS 28 составил 3,2–5,1),

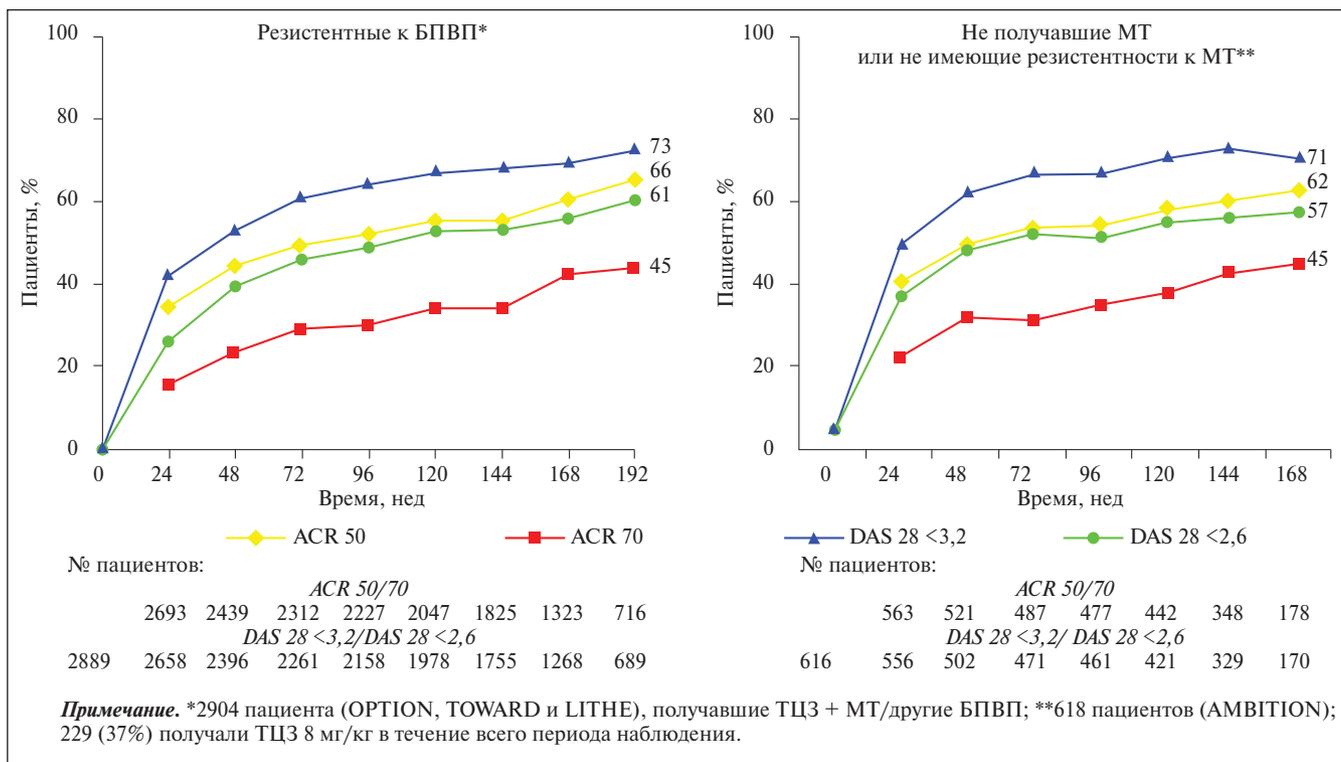


Рис. 2. Длительная эффективность тоцилизумаба при ревматоидном артрите

чем с высокой активностью (DAS 28 >5,1). Через 24 нед в первой группе умеренная активность имела место у 74% пациентов, а ремиссия – у 61% пациентов, во второй – у 53 и 44% соответственно. Примечательно, что эффективность терапии не зависела от серопозитивности по РФ. Развитие ремиссии (DAS 28 <2,6) имело место у 46,2% пациентов, серопозитивных по РФ, и у 50,6% пациентов, негативных по РФ, низкой активности (DAS 28 <3,2) – у 57,1 и 59,1% пациентов, а хороший эффект терапии (критерии EULAR) – у 56,0 и 58,0% пациентов соответственно.

К числу наиболее крупных международных открытых исследований ГИБП при РА относится ACT-SURE [21, 22], в которое был включен 1681 пациент. Среди них 876 были резистентны к БПВП, 298 – к ингибиторам ФНО  $\alpha$  в прошлом, а 407 пациентам ТЦЗ был назначен непосредственно после завершения недостаточно эффективной терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$ . Все пациенты страдали развернутым РА (средняя длительность около 9 лет), среднее значение DAS 28 составило  $6,0 \pm 1,2$ . 14% пациентов получали монотерапию ТЦЗ, 68% – ТЦЗ в сочетании с одним БПВП, а 19% – с двумя и более БПВП. Продолжительность исследования составила 24 нед. В целом по группе развитие ремиссии (DAS 28 <2,6) отмечено у 56,8% пациентов, у пациентов с неэффективностью БПВП частота ремиссии (61,8%) была выше, чем в группах пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО  $\alpha$  (48,6 и 50,4%). При более детальном анализе полученных данных оказалось, что у пациентов, получавших монотерапию ТЦЗ ( $n=239$ ), эффективность терапии была сходна с таковой у пациентов, получавших комбинированную терапию ТЦЗ и БПВП. Например, развитие ремиссии (DAS 28 <2,6) отмечено у 49,8% пациентов, получавших монотерапию ТЦЗ, в то время как в целом по группе этот показатель составил 56,8%.

Представляют интерес данные ретроспективного анализа исследования REACTION, в которое вошли 232 пациента с РА, более половины из которых (62,8%) были резистентны к ингибиторам ФНО  $\alpha$  [42, 43]. Клиническая ремиссия (DAS 28 <2,6) отмечена у 14,8% пациентов уже через 4 нед после первой инфузии препарата, у 27,7% – через 12 нед, у 39,2% – через 24 нед, у 43,7% – через 52 нед и у 71% пациентов – через 102 нед. Отсутствие эффекта отмечено только у 14% пациентов. Установлено существенное положительное влияние ТЦЗ на качество жизни пациентов. Функциональная ремиссия (HAQ <0,5) имела место у 29% пациентов через 24 нед и у 38% – через 102 нед. Однако, в отличие от данных исследования ACT-RAY, у пациентов, принимающих МТ, снижение индекса DAS 28 и HAQ было более выражено, чем у пациентов, не принимавших МТ ( $p=0,0336$  и  $p=0,0005$  соответственно). В то же время прием ГК ассоциировался со снижением эффективности терапии ТЦЗ, в отношении динамики как индекса DAS 28 ( $p=0,00037$ ), так и HAQ ( $p=0,0071$ ). При этом эффективность терапии ТЦЗ была сходной в группах пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО  $\alpha$  или только к стандартным БПВП. Число пациентов, продолжающих принимать ТЦЗ, составило через 12 нед 92%, через 24 нед – 83%, а через 52 нед 71,1%. Примечательно, что «сохранение» терапии ТЦЗ также ассоциировалось с приемом МТ и отсутствием лечения ГК и не зависело от предшествующей терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$ .

Недавно Y. Tanaka и соавт. [44] исследовали эффективность ТЦЗ у 145 пациентов с неадекватным эффектом ингибиторов ФНО  $\alpha$ . Установлено, что назначение ТЦЗ приводит к быстрой положительной динамике активности и улучшению качества жизни пациентов. Так, среднее значение индекса DAS 28 у пациентов с РА до назначения ТЦЗ было 5,71, а через 52 нед на фоне лечения ТЦЗ составило 2,87. При этом у 50% пациентов была достигнута ремиссия заболевания (DAS 28 <2,6). Сходная динамика отмечена и при оценке активности с использованием индекса CDAI: 27,4 до начала терапии ТЦЗ и 11,1 через 52 нед, частота ремиссии (CDAI < 2,8) – 18,9%. При этом у 93,4% наблюдалось торможение деструкции суставов. Структурная ремиссия (изменение общего счета Шарпа  $\leq 0,5$ ) отмечена у 55,8% пациентов.

Выше уже отмечалось, что, по данным исследования AMBITION [18], монотерапия ТЦЗ превосходит по эффективности монотерапию МТ у пациентов, впервые начавших принимать эти препараты, а по данным исследования ACT-SURE, монотерапия МТ не уступает по эффективности комбинированной терапии ТЦЗ и МТ. Возникает вопрос, какова сравнительная эффективность монотерапии ТЦЗ и комбинированной терапии ТЦЗ и БПВП. Это особенно важно, если иметь в виду, что определенная группа пациентов (около 30%) не может принимать МТ и другие БПВП в эффективной дозе из-за развития побочных эффектов. В связи с этим представляют интерес данные исследования ACT-STAR [23] – открытого проспективного 24-недельного исследования, в котором сравнивалась эффективность монотерапии ТЦЗ с комбинированной терапией ТЦЗ и БПВП у пациентов с умеренно тяжелым/тяжелым РА с неадекватным эффектом БПВП и ГИБП. В исследовании было включено 552 пациента, 202 из которых получали лечение ТЦЗ (4,8 мг/кг) и БПВП, 221 – ТЦЗ (8 мг/кг) и БПВП и 129 – монотерапию ТЦЗ. Через 24 нед эффективность терапии в сравниваемых группах была примерно одинаковой: ACR 20 – 43,1; 54,6 и 47,3%; ACR 50 – 22,8; 22,6 и 20,9%; ACR 70 – 6,9; 8,1 и 5,4%, ремиссия DAS 28 – 17,6; 22,8 и 15,7% ( $p>0,05$  во всех случаях). Сходные данные получены в исследовании ACT-RAY [20], в которое было включено 503 пациента. Из них 277 пациентов получали комбинированную терапию ТЦЗ и МТ, а 276 – ТЦЗ и плацебо (ПЛ). Как в исследовании ACT-STAR, пациенты страдали развернутым РА (средняя длительность болезни 8 лет), с умеренной/высокой активностью (средние значения индекса DAS 28-СОЭ >6), предшествующей неэффективностью одного или более БПВП. Через 28 нед развитие ремиссии отмечено у 40,4% пациентов, получавших комбинированную терапию ТЦЗ и МТ, и у 34,8% пациентов, получавших монотерапию ТЦЗ ( $p=0,19$ ). Эффект по ACR 20 через 24 нед наблюдался соответственно у 71 и 70,7% пациентов ( $p=0,86$ ), по ACR 50 – у 45,1 и 40,9%, по ACR 70 – у 34,9 и 25,7% ( $p=0,68$ ) и по ACR 90 – у 5,8 и 5,1% ( $p=0,84$ ). Кроме того, в сравниваемых группах не отмечено достоверных различий в прогрессировании деструкции суставов (счет Шарпа в модификации Genant). Так, число пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования деструкции суставов, составило в сравниваемых группах 65,3 и 58,7% (общий счет Шарпа в модификации Genant;  $p=0,09$ ), 78,7 и 73,6% (сужение суставной щели;  $p=0,13$ ), 68,6 и 64,9% (счет эрозий;  $p=0,33$ ). Таким образом, ТЦЗ

фактически является единственным ГИБП, который потенциально может применяться в качестве монотерапии у определенной категории пациентов с РА, а именно имеющих непереносимость МТ и других БПВП. Следует, однако, подчеркнуть, что, поскольку запланированная длительность исследования АСТ-RAY составляет 2 года, полученные данные являются предварительными и нуждаются в подтверждении.

Наряду со стойким противовоспалительным и антидеструктивным действием, одной из важных характеристик БПВП (синтетических и биологических) является быстрота наступления эффекта. Известно, что «тяжесть» РА определяется как деформацией суставов, так и другими проявлениями болезни (боль, скованность, недомогание, депрессия), которые связаны с активностью воспаления и существенно нарушают качество жизни пациентов [45]. Однако клинический эффект при лечении синтетическими БПВП развивается относительно медленно (через 2–3 мес), несмотря на применение насыщающей дозы препаратов (лефлуномид) или быстрой эскалации дозы препарата (МТ). Именно с необходимостью быстрого подавления боли в суставах связано широкое применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), но они не влияют на прогрессирование деструкции суставов и могут вызывать развитие тяжелых побочных эффектов [46]. В определенной степени это относится и к ГК, основным показанием для назначения которых является быстрое подавление воспаления до начала действия БПВП (bridgetherapy). В то же время длительный неконтролируемый прием ГК приводит к развитию широкого спектра побочных эффектов и ассоциируется с ухудшением прогноза у пациентов с РА [47]. Данные РПКИ (OPTION и TOWARD; n=1008) свидетельствуют о быстром развитии клинического эффекта после первой инфузии ТЦЗ [48, 49]. Через 4 нед эффект по ACR 20/50/70 наблюдался соответственно у 34,7; 11,0 и 2,9% пациентов, получавших ТЦЗ, и только у 13,6; 1,8 и 0% в группе контроля (p<0,0001). Через 2 нед у пациентов, получавших ТЦЗ, значение индекса DAS 28 снизилось на 1,6 балла, а в контроле только на 0,44 балла (p<0,0001). Это коррелировало со снижением концентрации С-реактивного

белка (СРБ; -22,4 мг/л против -0,44 мг/л) и увеличением концентрации гемоглобина (+6,7 г/л против 1,3 г/л; p<0,0001 в обоих случаях). В целом хороший/умеренный эффект по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) отмечен у 61,1% пациентов, а в контроле – только у 17,2% (p<0,0001). Сходные данные были получены и при оценке материалов других РПКИ, включавших пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α [17], МТ и БПВП [12, 13, 16], а также на фоне монотерапии ТЦЗ [18]. Кроме того, быстрое действие ТЦЗ (в течение 2–4 нед после первой инфузии препарата) было продемонстрировано в серии открытых исследований [19, 21, 22, 42, 43, 50, 51], в том числе в российском исследовании ЛОРНЕТ [52, 53] (рис. 3). По данным исследования ROSE [19], на фоне лечения ТЦЗ снижение DAS 28, выраженности боли и общее улучшение состояния отмечены уже через неделю после первой инфузии ТЦЗ, а достоверное снижение индекса усталости (FACIT-fatigue) – через 8 нед.

Как уже отмечалось, согласно современным рекомендациям, основной целью лечения РА является достижение ремиссии [4–6]. До недавнего времени в клинических исследованиях для оценки ремиссии использовали значение индекса DAS 28 ≤2,6, однако его использование в качестве критерия ремиссии имеет очевидные ограничения. Например, теоретически низкие значения индекса DAS 28, соответствующие критерию ремиссии, могут быть у пациентов с 10 припухшими суставами. Кроме того, необходимо принимать во внимание существенный вклад в показатель индекса DAS 28 значений СОЭ и СРБ, увеличение которых может быть не связано с активностью воспаления суставов. Корректная оценка ремиссии имеет особенно важное значение при лечении ТЦЗ, который обладает способностью быстро снижать уровень биомаркеров воспаления, являющихся интегральным компонентом DAS 28. Недавно были разработаны международные критерии ремиссии (ACR/EULAR) [54], основанные на оценке в первую очередь клинических параметров поражения суставов. Согласно предлагаемым критериям, состояние ремиссии характеризуется следующими основными параметрами: число припухших суставов (ЧПС) ≤1, число болезненных суставов (ЧБС) ≤1,

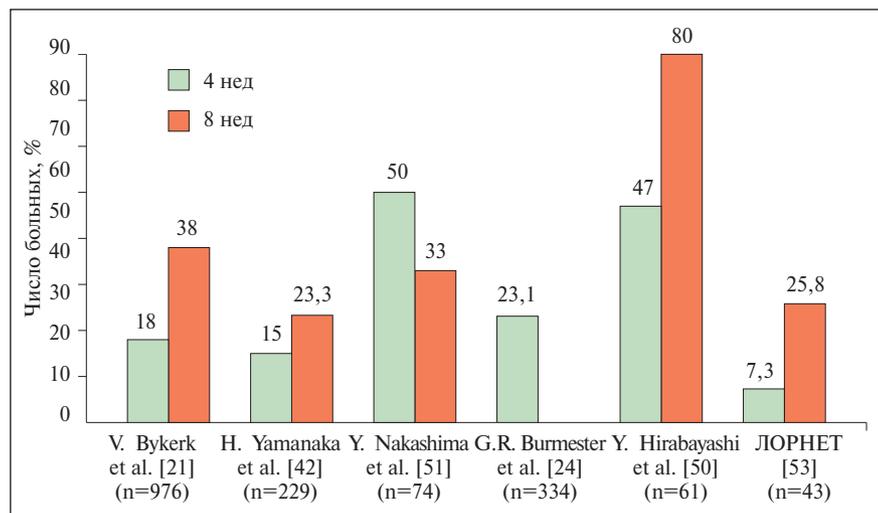


Рис. 3. Частота развития ремиссии (DAS 28 < 2,6) на фоне лечения тоцилизумабом по данным открытых исследований

общая оценка состояния пациентом (ООС) ≤1 (критерии Boolean), СРБ ≤10 мг/л или значение индекса SDAI ≤3,3 или индекса CDAI (не учитывает концентрацию СРБ) ≤2,8. В недавних исследованиях было показано, что лечение ТЦЗ может приводить к развитию ремиссии по критериям ACR/EULAR, хотя и с более низкой частотой, чем при использовании DAS 28. Так, С. Iking-Konert и соавт. [55] проанализировали частоту развития ремиссии согласно критериям ACR/EULAR у 286 пациентов, вошедших в исследование TAMARA. Оказалось, что через 24 нед частота развития ремиссии по DAS 28 составила 47,6%, в то время как по критерию Boolean – 20,3%, по CDAI – 24,1%, а по SDAI – 25,2%. Сходные данные получены

Т. Kojima и соавт. [56], которые проанализировали 123 пациентов в рамках регистра ТВС. Через 52 нед частота развития ремиссии по DAS 28 составила 43,1%, а по критерию Boolean – 14,6%. Примечательно, что, независимо от использованных критериев, развитие ремиссии чаще наблюдалось у пациентов с короткой (<4,8 года), чем с длительной продолжительностью заболевания (отношение шансов – ОШ=2,5) и более низкой исходной активностью РА (ОШ=2,5).

#### Сравнительная эффективность ТЦЗ и других ГИБП

Хотя прямых РПКИ, посвященных сравнению эффективности ТЦЗ и других ГИБП, до сих пор не проводилось, имеются данные метаанализов, которые позволяют косвенно оценить позицию ТЦЗ среди других ГИБП при РА. В метаанализ J.L. Nam и соавт. [57] были включены основные РПКИ, касающиеся эффективности ТЦЗ, АДА, ИНФ, ЭТЦ, РТМ, АБЦ, ГЛМ и ЦЗП. Установлено, что у пациентов, резистентных к МТ, все ГИБП в комбинации с МТ эффективнее, чем монотерапия МТ. С. Salliot и соавт. [58] провели не прямое сравнение эффективности ГИБП, включая ТЦЗ, у пациентов с недостаточной эффективностью БПВП и ингибиторов ФНО  $\alpha$ . Установлено, что у этих пациентов в отношении ACR 50 РТМ эффективнее ТЦЗ (ОШ=2,61; 95% ДИ 1,10–6,37;  $p=0,03$ ). L.E. Kristensen и соавт. [59] сравнили эффективность ТЦЗ, РТМ, АБЦ, ЦЗП, ГЛМ по показателю «number needed to treat (NNT)» для достижения эффекта по ACR 50 у пациентов, резистентных к БПВП. В целом достоверных различий в сравниваемых группах пациентов выявлено не было. Так, при применении ТЦЗ (8 мг/кг) показатель NNT составил 4 (95% ДИ 3–4), РТМ500 и РТМ1000 – 5 (95% ДИ 4–11 и 4–10), АБЦ – 4 (95% ДИ 3–5), ЦЗП – 4 (95% ДИ 3–5), ГЛМ50 – 5 (95% ДИ 3–9) и ГЛМ100 – 5 (95% ДИ 4–13). G.J. Bergman и соавт. [60] провели метаанализ сравнительной эффективности ТЦЗ и других ГИБП (24 нед терапии) с использованием метода непрямого сравнения эффективности терапии. Не выявлено достоверных различий между ГИБП по эффективности (ACR 20 и ACR 50), но отмечена тенденция к более высокой эффективности ТЦЗ по ACR 70 по сравнению с ингибиторами ФНО  $\alpha$  (ОР=1,7) и АБЦ (ОР=2,0). E.V. Devine и соавт. [61] провели самый крупный метаанализ РПКИ ТЦЗ и других ГИБП при РА, используя метод непрямого сравнения эффективности терапии в отношении эффекта по ACR 50. Установлено, что через 6 мес все ГИБП в комбинации с МТ были эффективнее, чем ПЛ. При этом значимых различий по эффективности ГИБП не выявлено. Сходные данные об отсутствии достоверных различий по эффективности ТЦЗ по сравнению с другими ГИБП получены другими исследователями [62, 63].

В отношении оценки эффективности ТЦЗ по сравнению с другими ГИБП определенный интерес представляют предварительные данные национальных регистров. Так, J. Kaufmann и соавт. [64] проанализировали эффективность ингибиторов ФНО  $\alpha$  и ТЦЗ у 298 пациентов, вошедших в регистр RABBIT. Через 4 нед у пациентов, получавших ТЦЗ, отмечено снижение DAS 28 на 50%, на фоне лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  на 40%, а через 12 нед – соответственно на 52% (-2,6 балла) и 38% (-1,8 балла), однако эти различия были статистически недостоверны. H.C. Leffers и соавт. [65] сравнили эффек-

тивность ТЦЗ ( $n=178$ ) и АБЦ ( $n=150$ ) у пациентов с РА (>90% – с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО  $\alpha$ ), наблюдающихся в рамках регистра DANBIO. Через 48 нед 64% пациентов, леченных ТЦЗ, и 54% – АБЦ, продолжали получать соответствующую терапию. На фоне лечения ТЦЗ средние значения индекса DAS 28 снизились с 5,4 до 2,9 (через 24 нед) и до 2,5 (через 28 нед), а АБЦ – с 5,3 до 3,4 и 3,3 соответственно. Частота развития ремиссии в группе ТЦЗ составила 39% (через 24 нед) и 58% (через 48 нед), а АБЦ – 19 и 26%. Однако эти количественные различия в частоте развития ремиссии (по DAS 28), по мнению авторов, были связаны в первую очередь с быстрой нормализацией лабораторных показателей, в то время как динамика клинических показателей (ЧБС, ЧПС и др.) в сравниваемых группах пациентов была сходной. Хороший/умеренный эффект лечения по критериям EULAR на фоне лечения ТЦЗ имел место у 77% (через 24 нед) и у 84% пациентов (через 48 нед), а АБЦ – у 70 и 88% пациентов. Интересные данные получены K. Yoshida и соавт. [66, 67] в рамках регистра SABI. Всего было проанализировано 247 пациентов, среди которых 47 получали ТЦЗ, а 200 – ингибиторы ФНО  $\alpha$ . Установлено, что через 6 мес частота развития ремиссии по DAS 28 была существенно выше на фоне лечения ТЦЗ (66,7%), чем ингибиторами ФНО  $\alpha$  (25,8%;  $p<0,001$ ). Однако при использовании критерия Boolean различий между группами по частоте развития ремиссии не отмечено: 0% на фоне ТЦЗ и 8,2% на фоне ингибиторов ФНО  $\alpha$ . Примечательно, что в группе пациентов, получавших ТЦЗ, имеющих ремиссии (DAS 28 <2,6), среднее значение СОЭ было достоверно ниже, чем у пациентов, получавших ингибиторы ФНО  $\alpha$  (3,9 мм/ч против 7,9 мм/ч;  $p=0,026$ ). Напротив, ЧПС у пациентов, леченных ингибиторами ФНО  $\alpha$ , было ниже (1,3), чем при терапии ТЦЗ (2,6;  $p=0,036$ ). Не отмечено существенных различий в отношении «выживаемости» при терапии ТЦЗ и ингибиторами ФНО  $\alpha$  вне зависимости от того, назначались ли ТЦЗ и ингибиторы ФНО  $\alpha$  в качестве препаратов первого или второго ряда. J.S. Smolen и D. Aletaha [68] сопоставили материалы трех исследований ТЦЗ (OPTION, LITHE и TOWARD) с ИНФ (ATTRACT). Через 6 мес частота ремиссии (DAS 28  $\leq 2,6$ ) была существенно выше на фоне лечения ТЦЗ (29,6%), чем ИНФ (13,2%), однако при использовании SDAI и CDAI эти различия нивелировались. Так, у пациентов, получавших ТЦЗ, у которых была достигнута ремиссия по DAS 28, частота ремиссии по индексу CDAI составила 20%, а SDAI – 25,6%, у пациентов, леченных ИНФ, – 50% по обоим индексам.

#### Особенности применения и предикторы эффективности ТЦЗ при РА

Несмотря на то что стандартная доза ТЦЗ составляет 8 мг/кг, нередко лечение начинают с более низкой дозы (4 мг/кг) с последующей ее эскалацией в случае недостаточной эффективности. Данные РПКИ также свидетельствуют о том, что доза ТЦЗ 4 мг/кг достоверно эффективнее ПЛ в различных группах пациентов с РА.

В связи с этим важное значение имеют данные J.R. Curtis и соавт. [69], которые ретроспективно проанализировали данные РПКИ (LITHE, OPTION и RADIATE) об эффективности различных доз ТЦЗ. Установлено, что у пациентов с недостаточным эффектом

ТЦЗ в дозе 4 мг/кг (через 16 нед) эскалация дозы до 8 мг/кг приводит к достоверному увеличению эффективности лечения.

Представляют интерес данные исследования DREAM [70], целью которого было оценить длительность ремиссии после отмены ТЦЗ и факторы, ассоциирующиеся с сохранением ремиссии. В исследование вошли пациенты, достигшие DAS 28 <2,6 и DAS 28 <3,2 в клинических испытаниях ТЦЗ. Установлено, что после прекращения лечения ТЦЗ у 35,1% пациентов ремиссия сохраняется в течение 24 нед, а у 13,4% пациентов – в течение 52 нед, причем у 19 из них имела место безлекарственная ремиссия. При этом длительность ремиссии не зависела от продолжительности болезни, но была связана с концентрацией ИЛ 6 и матриксной металлопротеиназы 3 (ММП 3) в сыворотке крови. Так, при снижении концентрации ИЛ 6 ≤12,9 пг/мл и нормальном уровне ММП 3 ремиссия сохранялась у 70,6% пациентов в течение 24 нед и у 38% пациентов в течение 52 нед, а при увеличении концентрации ИЛ 6 >35 пг/мл у 68% отмечалось обострение заболевания в течение 12 нед после отмены ТЦЗ.

Целью исследования J. Search и соавт. [71] было изучение предикторов эффективности терапии ТЦЗ. В анализ было включено 40 пациентов (25% мужчин, 75% женщин) с активным РА, среди которых 15 получали монотерапию ТЦЗ, а остальные – комбинированную терапию ТЦЗ и БПВП. У 26 пациентов ТЦЗ был первым ГИБП. Установлено, что базальный уровень СРБ, нейтрофилов и других клинико-лабораторных показателей не коррелировал с эффектом терапии через 24 нед. В то же время отмечена более высокая частота развития ремиссии (DAS 28) через 24 нед у рано (через 4 нед) ответивших на лечение ТЦЗ, у которых чаще наблюдалось снижение количества нейтрофилов (≥25%) в периферической крови (p=0,03). S.-Y. Kawashiri и соавт. [72] провели анализ факторов, которые ассоциируются с развитием ремиссии (CDAI) на фоне лечения ТЦЗ, и обнаружили четкую связь с высокими титрами IgM-РФ.

Представляют интерес данные исследований RONIN [73] и RESTORE [74], в которых была продемонстрирована возможность достижения эффекта при повторном назначении ТЦЗ у пациентов, прекративших лечение этим препаратом вследствие развития ремиссии. В исследование RESTORE было включено 187 пациентов,

у 164 из которых наблюдалось обострение заболевания. Среди них 157 пациентов возобновили лечение ТЦЗ, а 7 – ИНФ. Через 6–12 нед у 150 (95,5%) пациентов отмечено снижение DAS 28 <3,2; у 139 (88,5%) пациентов – развитие ремиссии (DAS 28 <2,6). Примечательно, что снижение активности отмечено только у 3 пациентов, получавших вместо ТЦЗ лечение ИНФ.

#### Побочные эффекты

В целом лечение ТЦЗ в виде монотерапии или в комбинации с МТ и другими БПВП хорошо переносится, и развитие побочных эффектов (ПЭ) относительно редко является основанием для прерывания лечения [75, 76]. Об этом свидетельствуют данные анализа 4009 пациентов, вошедших в 5 исследований III фазы (OPTION, TOWARD, RADIATE, AMBITION и LITHE), фармакологического исследования и длительной открытой фазы этих РПКИ (GROWTH95 и GROWTH96), которые получали лечение ТЦЗ в среднем в течение 3,6 (3,1–5,0) года (табл. 3). В то же время, по данным мета-анализа шести РПКИ (OPTION, TOWARD, RADIATE, CHARISMA, SATORI, AMBITION), комбинированная или монотерапия ТЦЗ (8 и 4 мг/кг) ассоциируется с увеличением риска любых побочных эффектов и инфекционных осложнений [77]. Это относится в первую очередь к пациентам, получавшим комбинированную терапию ТЦЗ (8 мг/кг) и БПВП, у которых риск развития побочных эффектов составил 1,53 (95% ДИ 1,26–1,86), а инфекционных осложнений – 1,3 (95% ДИ 1,07–1,58). При этом увеличения частоты злокачественных новообразований, кардиоваскулярных осложнений, реактивации туберкулезной инфекции, обострения гепатита не отмечено. В целом частота этих побочных эффектов на фоне лечения ТЦЗ такая же, как и при приеме других ГИБП.

Данные о применении ТЦЗ в реальной клинической практике в Японии (в рамках программы фармакологического надзора), основанные на анализе 3881 случая, подтвердили приемлемую безопасность лечения [78]. Общая частота нежелательных эффектов составила 167/100 пациенто-лет, а тяжелых побочных эффектов – 67/100 пациенто-лет. Наиболее частыми были инфекционные осложнения, а факторами риска тяжелых инфекций были сопутствующая патология легких, прием ГК в дозе >5 мг/сут, возраст старше 65 лет.

Таблица 3

Частота побочных эффектов (на 100 пациентов) на фоне длительного лечения тоцилизумабом

Показатель	Всего (n=4,009)	Анализ за 12-месячный период			
		0–12 мес	13–24 мес	25–36 мес	37–48 мес
ПЭ	321,1 (317,8–324,5)	416,6 (409,8–423,4)	296,5 (290,4–302,7)	271,7 (265,4–278,0)	250,7 (243,0–258,5)
Тяжелый ПЭ	14,6 (13,9–15,4)	15,7 (14,4–17,1)	13,7 (12,4–15,1)	15,1 (13,6–16,6)	13,6 (11,8–15,5)
Тяжелые инфекции	4,5 (4,1–4,9)	4,6 (3,9–5,4)	3,9 (3,2–4,6)	5,1 (4,3–6,1)	4,6 (3,6–5,8)
Опухоли	0,8	0,9 (0,6–1,3)	1,1 (0,8–1,5)	1,3 (0,9–1,8)	1,4 (0,9–2,1)
Инфаркт миокарда	0,3 (0,1–0,4)	0,3 (0,1–0,5)	0,2 (0,1–0,4)	0,3 (0,1–0,5)	0,5 (0,2–1,0)
Инсульт	0,2 (0,1–0,3)	0,3 (0,1–0,5)	0,1 (0,0–0,3)	0,2 (0,1–0,4)	0

Примечание. В скобках – 95% ДИ.

Однако совсем недавно V. Lang и соавт. [79], обобщив первый опыт применения ТЦЗ в реальной клинической практике в Германии, обнаружили существенное нарастание частоты инфекционных осложнений (23%; 58/100 пациенто-лет), 18 из которых были умеренные (16,1%; 40,1/100 пациенто-лет), а 8 – тяжелые (17,9/100 пациенто-лет). Важно, что развитие инфекций умеренной тяжести ассоциировалось с лечением лефлуномидом, ГК, предшествующей терапией РТМ, а тяжелые – с длительностью болезни, применением нескольких БПВП и приемом ингибиторов протонной помпы. Более подробный анализ нежелательных реакций (в том числе редких) на фоне лечения ТЦЗ представлен в нашем обзоре [11] и публикациях других авторов [80]. Не вызывает сомнений необходимость очень тщательного клинического мониторинга пациентов, получающих лечение ТЦЗ. В первую очередь это связано с возможностью развития скрытой, трудно поддающейся диагностике интеркуррентной инфекции, поскольку лечение ТЦЗ приводит к депрессии клинических и лабораторных маркеров воспаления.

Таким образом, ТЦЗ является эффективным ГИБП, дающим быстрый положительный эффект в отношении широкого спектра клинических и лабораторных проявлений РА. Его применение может иметь значение с точки зрения персонализации терапии РА, улучшения приверженности пациентов лечению.

- Показанием для назначения ТЦЗ является РА умеренно высокой/высокой активности несмотря на лечение ингибиторами ФНО  $\alpha$  или БПВП.
- ТЦЗ следует назначать в комбинации с МТ или в виде монотерапии (при наличии противопоказаний или плохой переносимости МТ).

- ТЦЗ уменьшает выраженность клинических симптомов при активном РА, неадекватно отвечающем на ингибиторы ФНО  $\alpha$  и БПВП.
- ТЦЗ подавляет прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования у пациентов с неадекватным эффектом МТ, других БПВП.
- ТЦЗ вводят внутривенно в дозе 4 или 8 мг/кг ежемесячно. При монотерапии доза ТЦЗ 4 мг/кг менее эффективна, чем 8 мг/кг.
- Клинически эффект развивается через 2–4 нед, максимальный эффект – к концу 24-й недели.

Учитывая отсутствие данных о более высокой эффективности и переносимости ТЦЗ по сравнению с другими ГИБП, дополнительными показаниями для его назначения в качестве первого ГИБП могут быть высокая воспалительная активность РА (выраженные боли во многих суставах, очень длительная утренняя скованность, анемия); выраженные конституциональные проявления (слабость, похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторные нарушения (увеличение СРБ >100 мг/л, тяжелая анемия хронического воспаления, выявление амилоидных отложений); непереносимость МТ и противопоказания для назначения ингибиторов ФНО и РТМ.

Перспективы применения ТЦЗ в ревматологии связаны с изучением эффективности ТЦЗ при раннем РА, прямым (head-to-head) сравнением эффективности и безопасности ТЦЗ и других ГИБП, поиском предикторов эффективности ТЦЗ, изучением влияния препарата на риск развития кардиоваскулярной патологии и остеопороза, а также с накоплением данных об эффективности и безопасности ТЦЗ в реальной клинической практике в рамках национальных регистров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. *Клин мед* 2005;6:8–12.
2. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861–71.
3. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. II): i2–i29.
4. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W.J. et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
5. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–75.
6. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Malemud C.J. Recent advances in neutralizing the IL-6 pathway in arthritis. *Open Access Rheumatol: Res and Rev* 2009;1:133–55.
8. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52:199–219.
9. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии ревматических болезней – ингибирование интерлейкина 6. *Клин фармакол тер* 2008;1:60–7.
10. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). *Тер арх* 2010;5:64–71.
11. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба (Актемы) при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2009;3(прил.):18–35.
12. Smolen J., Beaulieu A., Ruddert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008;371:987–97.
13. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthr Rheum* 2008;58:2968–80.
14. Nishimoto N., Hashimoto J., Miaysaka N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162–7.
15. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19:12–9.
16. Kremer J.L., Blanco R., Brzosko M. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate at 1 year; the LITHE study. *Arthr Rheum* 2011;63: 609–21.
17. Emery P., Keystone E., Tony H.-P., et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients

- with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
18. Jones G., Sebba A., Gu J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.
19. Yazici Y., Curtis J.R., Ince A. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis and previously inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis* 2011;September 26 [Epub. ahead of print].
20. Dougados M., Kissel K., Amital H. et al. Double-blind study of tocilizumab plus methotrexate vs tocilizumab plus placebo in patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate: progression of structural damage, quality of life, and physical function at 24 weeks. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S1032 (2628 abst.).
21. Bykerk V., Ostor A., Alvaro-Gracia J.M. et al. Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to DMARDs and/or the TNF inhibitor therapy: ACT-SURE preliminary results. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):379.
22. Bykerk V., Ostor A., Ivora J.A.R. et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous treatments. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S866 (2218 abst.).
23. Weinblatt E., Kremer J.M., Cush J.J. et al. Tocilizumab monotherapy and tocilizumab plus disease-modifying antirheumatic drugs in a US Rheumatoid Arthritis population with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S162 (427 abst.).
24. Burmester G.R., Feist E., Kellner H. et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis* 2011;70:755–9.
25. Smolen J., Martinez-Avila J., Aletaha D. Tocilizumab (TCZ) inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis (RA) irrespective of its anti-inflammatory effects: dissociation of the link between inflammation and destruction. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S630 (1641 abst.).
26. Conaghan P.G., Peterfy C.G., DiCarlo J. et al. Early reduction in tissue inflammation with tocilizumab as either monotherapy or in combination with methotrexate 12-week unblinded results from magnetic resonance imaging substudy of a randomized controlled trial. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S165 (434 abst.).
27. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthr Rheum* 2006;54:2793–806.
28. Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114–23.
29. Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210–21.
30. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в медицине. М.: Филоматис, 2005;196 с.
31. Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al. Comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586–93.
32. Genovese M.C., Bathon J.M., Martin R.W. et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcome. *Arthr Rheum* 2002;46:1443–50.
33. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthr Rheum* 2006;54:26–37.
34. Nishimoto N., Ito K., Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010 [Epub. ahead of print].
35. Mao Mao An, Zui Zou, Hei Shen et al. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 [Epub ahead of print].
36. Singh J.A., Beg S., Lopez-Olivo M.A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systemic review. *J Rheumatol* 2010 [Epub. ahead of print].
37. Choy E., Isenberg D.A., Garrod T. et al. Therapeutic benefit after blocking interleukin-6 activity in rheumatoid arthritis with an anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody. *Arthr Rheum* 2002;46:3143–50.
38. Nishimoto N., Yoshizaka K., Miayaka N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50:1761–9.
39. Maini R., Taylor P., Szechinski J. et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin 6 receptor antagonist, tocilizumab in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthr Rheum* 2006;54:2817–29.
40. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study); evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2008;68:1580–4.
41. Smolen J.S., Alten R.H.E., Gomez-Reino J. et al. Efficacy of tocilizumab (TCZ) in rheumatoid arthritis (RA): interim analysis of long-term extension trials of up to 2.5 years. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):401 (FRI0133).
42. Yamanaka H., Tanaka Y., Inoue E. et al. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). *Mod Rheumatol* 2010[Epub. ahead of print].
43. Takeuchi T., Tanaka Y., Amano K. et al. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients – REACTION 52-week study. *Rheumatology* 2011; July 13 [Epub. ahead of print].
44. Tanaka Y., Takeuchi T., Amano K. et al. Impact of tocilizumab therapy after switching from tumor necrosis factor (TNF) inhibitors – prevention of joint damage by tocilizumab in patients with inadequate response to anti-TNF therapies. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl.):S484 (1239 abst.).
45. Smolen J.S., Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2009;11:204.
46. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
47. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Имамтединова Г.Р. и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. *Науч-практич ревматол* 2010;2:30–6.
48. Smolen J.S., Churchill M., Rizzo W. et al. Tocilizumab treatment results in rapid improvements in the signs and symptoms to moderate-to-severe rheumatoid arthritis in four patients populations with different prior therapy exposure. *Arthr Rheum* 2008;58(Suppl.):S532 (989).
49. Beaulieu A.D., McKay J.D., Pavelka K. et al. Treatment with the humanized anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab results in rapid improvements in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: results from a pooled analysis of clinical trial data from OPTION and TOWARD. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):195.
50. Hirabayashi Y., Ishii T., Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in

- patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Rheum Int* 2010 (on line).
51. Nakashima Y., Kondo M., Harada H. et al. Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Mod Rheumatol* 2010;20:343–52.
  52. Насонов Е.Л., Панасюк Е.Ю., Булдаков С.Г. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). *Науч-практич ревматол* 2011;4:11–6.
  53. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Александрова Е.Н. и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2010;2:21–9.
  54. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthr Rheum* 2011;63:573–86.
  55. Iking-Konert C., Aringer M., Wollenhaupt J. et al. Performance of the new 2011 ACR/EULAR remission criteria with tocilizumab using the phase IIIb study TAMARA as an example and their comparison with traditional remission criteria. *Ann Rheum Dis* 2011; August 29 [Epub. ahead of print].
  56. Kojima T., Kaneko A., Hirano V. et al. Early aggressive intervention with tocilizumab for rheumatoid arthritis increases remission rate defined using a Boolean approach in clinical practice. *Mod Rheumatol* 2011; 20 September [Epub. ahead of print].
  57. Nam J.L., Wintrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature rewire informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976–86.
  58. Salliot C., Finckh A., Katchamart W. et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:266–71.
  59. Kristensen L.E., Jakobsen A.K., Bartels R.M. et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol* 2010 [Epub. ahead of print].
  60. Bergman G.J., Hochberg M.C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthr Rheum* 2010;39:425–41.
  61. Devine E.B., Alfonso-Cristancho R., Sullivan S.D. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. *Pharmacotherapy* 2011;31:39–51.
  62. Gallego-Galisteo M., Villa-Rabio A., Alerre-del Ray E. et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther* 2011; March 25 [Epub. ahead of print].
  63. Turksta E., Ng S.-K., Scuffham P.A. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1885–97.
  64. Kaufmann J., Feist E., Schmidt H. et al. Comparison of the efficacy of tocilizumab and TNF- inhibitors on the DAS28 in «real life» conditions in rheumatoid arthritis (RA) patients after DMARD failure. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl.):S22.
  65. Leffers H.C., Ostergaard M., Glinborg B. et al. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1216–22.
  66. Yoshida K., Tokuda Y., Oshikawa H. et al. An observational study of tocilizumab and TNF- inhibitor use in a Japanese community hospital: different remission rates, similar drug survival and safety. *Rheumatology* 2011; 2 September [Epub. ahead of print].
  67. Yoshida K., Matsui K., Nakano H. et al. Tocilizumab and Tumor Necrosis Factor inhibitors in biologic switchers: similar drug survival and safety with different infection profile in routine practice. *Arthr Rheum* 2002;63(Suppl.):S852 (2187 abst.).
  68. Smolen J.S., Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of remission: the role of acute phase reactants. *Arthr Rheum* 2011;63:43–52.
  69. Curtis J.R., Ogale S., Devenport J., Lepley D. Effects of tocilizumab dose escalation on disease activity in adult rheumatoid arthritis patients with inadequate response at 16 weeks. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S867 (2219 abst.).
  70. Nishimoto N. Japanese MRA Study group for RA. Drug free remission after cessation of ACTEMRA monotherapy (DREAM study). *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):98 (abst.).
  71. Search J., Rath T., Laudes M. et al. A decrease in neutrophil counts following a single infusion of tocilizumab is predictive of low disease activity and remission after 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):499 (abst.).
  72. Kawashiri S.-Y., Kawakami A., Iwamoto N. et al. In rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab, the rate of clinical disease activity index (CDAI) remission at 24 weeks is superior in those with high titers of IgM-rheumatoid factor at baseline. *Mod Rheumatol* 2011; 15 January [Epub. ahead of print].
  73. Sagawa A. The efficacy and safety of reinstitution of tocilizumab in patients with relapse active rheumatoid arthritis after long-term withdrawal of tocilizumab. *Modern Rheumatol* 2010 [Epub. ahead of print].
  74. Nishimoto N. Japanese MRA Study group for RA. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis at recurrence (RESTORE Study). *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):537 (abst.).
  75. Schiff M.H., Kremer J.M., Jahreis A. et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthr Res Ther* 2011;13:R141.
  76. Novese M.C., Sebba A., Rubbert-Roth A. et al. Long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S866 (2217 abst.).
  77. Campbell L., Chen C., Bhagat S.S. et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systemic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology* 2010; November 14 [Epub. ahead of print].
  78. Yamanaka H., Harigai M., Inokuma S. et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan – full analysis report of 7901 patients. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S1033 (2629 abst.).
  79. Lang V., Englbrecht M., Rech J. et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology* 2011 [Epub. ahead of print].
  80. Bannwarth B., Richez C. Clinical safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Exp Opin Drug Saf* 2011;10:123–31.

Поступила 21.11.2011