

Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ)

Е.Ю. Панасюк, В.Н. Амирджанова, А.С. Авдеева, Е.Л. Лучихина, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов и представители исследовательских центров*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева
9056249400@mail.ru

Contact: Anastasia Sergeyevna Avdeyeva
9056249400@mail.ru

Поступила 12.03.13

Цель — оценить изменение качества жизни пациентов с ревматоидным артритом (РА) при добавлении к терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) тоцилизумаба (ТЦЗ), а также изучить эффективность и безопасность терапии ТЦЗ у больных РА с неадекватным ответом на предшествующее лечение БПВП.

Материал и методы. Обследован 201 больной РА. Все пациенты получили по шесть инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне стабильной терапии БПВП и глюкокортикоидами. Для оценки эффективности терапии ТЦЗ использовали критерии EULAR, ACR, а также индексы активности SDAI и CDAI. Ремиссию заболевания оценивали по критериям EULAR.

Результаты и обсуждение. До начала терапии ТЦЗ значения (медиана [25-й; 75-й перцентили]) индексов DAS28 — 6,8 [6,1; 7,4], SDAI — 41,8 [34,6; 53,7] и CDAI — 39,2 [31,4; 49,5] соответствовали высокой активности РА. К 4-й неделе терапии ТЦЗ отмечено снижение уровней DAS28 — 4,6 [3,8; 5,4], SDAI — 24,6 [17,8; 33,4] и CDAI — 23,6 [17,5; 32,0], сохранявшееся до 24-й недели ($p < 0,01$).

К 24-й неделе терапии ТЦЗ у 133 (70,4%) больных наблюдался хороший эффект по критериям EULAR, у 54 (28,6%) пациентов — удовлетворительный; эффект отсутствовал у 2 (1,1%) больных. Эффект по ACR20/50/70 регистрировался соответственно у 89,1/70,6/44,3% больных. Ремиссия по критериям EULAR была достигнута у 51,3% больных, по индексу SDAI — у 21,4%. Наблюдалось улучшение функционального состояния, а также качества жизни по опросникам EQ-5D и SF-36. Нормализация уровня С-реактивного белка и СОЭ регистрировалась через 4 нед после первой инфузии препарата и сохранялась до 24-й недели лечения.

Заключение. Таким образом, анализ данных российского исследования убедительно свидетельствует об эффективности и хорошей переносимости ТЦЗ при тяжелом РА, резистентном к стандартной терапии БПВП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, качество жизни, DAS28, SDAI, ремиссия заболевания.

EXPERIENCE WITH TOCILIZUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (ACCORDING TO THE DATA OF THE LORNET MULTICENTER TRIAL)

E.Yu. Panasyuk, V.N. Amirdzhanova, A.S. Avdeyeva, E.L. Luchikhina, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, E.L. Nasonov and representatives of research centers*

Objective: to estimate quality of life changes in patients with rheumatoid arthritis (RA) while adding tocilizumab (TCZ) to therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and to study the efficiency and safety of the therapy in RA patients with an inadequate response to previous DMARD treatment.

Subjects and methods. 201 patients with RA were examined. All the patients received six intravenous infusions of TCZ 8 mg/kg at a 4-week interval during stable therapy with DMARDs and glucocorticoids. The EULAR/ACR classification criteria and SDAI and CDAI were used to evaluate the efficiency of TCZ therapy. Remission was assessed by the EULAR criteria.

Results and discussion. Prior to TCZ therapy, median [25th to 75th percentiles] DAS28 6.8 [6.1 to 7.4], SDAI 41.8 [34.6 to 53.7], and CDAI 39.2 [31.4 to 49.5] corresponded to high RA activity. At week 4 of TCZ therapy, there was a reduction in DAS28 (4.6 [3.8 to 5.4]), SDAI (24.6 [17.8 to 33.4]), and CDAI (23.6 [17.5 to 32.0]), which was retained until 24 weeks ($p < 0.01$).

At week 24 of TCZ therapy, good and fair effects according to the EULAR criteria were observed in 133 (70.4%) and 54 (28.6%) patients, respectively; no effect was seen in 2 (1.1%) patients. The ACR20/50/70 effect was recorded in 89.1, 70.6, and 44.3% of the patients, respectively. EULAR and SDAI remissions were achieved in 51.3 and 21.4%, respectively. There were improvements in functional status and quality of life according to the EQ-5D and SF-36 questionnaires. C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate normalized 4 weeks after the first infusion of the drug and remained until week 24 of treatment.

Conclusion. Thus, an analysis of the data of the Russian trial convincingly suggests that TCZ is effective and well tolerated in severe RA resistant to standard therapy with DMARDs.

Key words: rheumatoid arthritis, tocilizumab, quality of life, DAS28, SDAI, remission.

*Е.А. Шикина, ГУ «Главный клинический госпиталь МВД России», Москва; Т.В. Плаксина, ГУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; А.А. Дмитриева, ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», Ростов-на-Дону; Л.А. Трегубова, ГЛПУ «Кировская областная клиническая больница», Киров; А.В. Гордеев, ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации», Москва; Т.И. Злобина, МУЗ «Клиническая больница № 1», Иркутск; Р.Г. Камалова, ГУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа; Л.В. Меньшикова, ГУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр», Иркутск; О.Б. Несмеянова, ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; Т.А. Раскина, ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Кемерово; Р.С. Сайковский, ФГУЗ «Клиническая больница № 83 ФМБА Рос-

сии», Москва; С.Г. Булдаков, ГУЗ «Республиканский клиничко-диагностический центр Минздрава Удмуртской республики», Ижевск; И.Б. Виноградова, ГУ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; О.Н. Иванова, ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; А.Б. Павлова, РГЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», Черкесск; О.Ф. Рябицева, ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; Г.Р. Фадиенко, ГЛПУ «Тюменская областная клиническая больница», Тюмень; Н.И. Коршунов, ГУЗ «Ярославская областная клиническая больница», Ярославль; И.М. Марусенко, ГУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск; А.Ф. Давыдова, ГУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского», Краснодар; Т.А. Попова, МУ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург; Л.А. Князева, ГМУ «Курская областная клиническая больница», Курск; Т.М. Черных, ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; И.П. Малинина, ГУЗ «Калининградская областная больница», Калининград; А.В. Елонаков, ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.В. Владимирского», Москва; А.А. Василенко, ГУЗ «Новгородская областная клиническая больница», Великий Новгород

*Е.А. Shikina, Main Clinical Hospital, Ministry of the Interior of Russia, Moscow; T.V. Plaksina, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod; A.A. Dmitriyeva, Rostov State Medical University, Russian Agency for Health Care, Rostov-on-Don; L.A. Tregubova, Kirov Regional Clinical Hospital, Kirov; A.V. Gordeyev, Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow; T.I. Zlobina, Clinical Hospital One, Irkutsk; R.G. Kamalova, G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa; L.V. Menshikova, Irkutsk Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Irkutsk; O.B. Nesmeyanova, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; T.A. Raskina, Kemerovo State Medical Academy, Federal Agency for Health Care and Social Development, Kemerovo; R.S. Saikovsky, Clinical Hospital Eighty-Three, Federal Biomedical Agency, Moscow; S.G. Buldakov, Republican Clinical Diagnostic Center, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk; I.B. Vinogradova, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; O.N. Ivanova, Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh; A.B. Pavlova, Karachaevo-Cherkessia Republican Clinical Hospital, Cherkessk; O.F. Ryabitsheva, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg; G.R. Fadiyenko, Tyumen Regional Clinical Hospital, Tyumen; N.I. Korshunov, Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl; I.M. Marusenko, V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk; A.F. Davydova, Professor S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Krasnodar; T.A. Popova, City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg; L.A. Knyazeva, Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk; T.M. Chernykh, Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh; I.P. Malinina, Kaliningrad Regional Hospital, Kaliningrad; A.V. Elonakov, M.V. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; A.A. Vasilenko Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod

В последние годы подходы к терапии ревматоидного артрита (РА) существенно изменились. С введением в клиническую практику новых высокотехнологичных методов лечения, в частности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), появилась реальная возможность активно воздействовать на темпы прогрессирования заболевания, уменьшить вероятность развития серьезных осложнений и значительно улучшить качество жизни (КЖ) больных. КЖ характеризуется, прежде всего, изменением физического, эмоционального и социального благополучия больного под влиянием заболевания и лечения [1]. Улучшение КЖ является основной целью терапии больных РА. С другой стороны, показатели КЖ позволяют оценить эффективность проводимой терапии. В связи с этим актуальным является исследование изменения КЖ пациентов с РА при добавлении к традиционной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) тоцилизумаба (ТЦЗ; Tocilizumab, Актемара, «Ф. Хофман-Ля Рош Лтд», Швейцария), который представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG₁) к рецепторам (Р) интерлейкина 6 (ИЛ6) и является первым и единственным препаратом, обладающим способностью подавлять ИЛ6-зависимые воспалительные реакции, разрешенным к применению при РА.

ИЛ6 — плеiotропный цитокин, играющий ключевую роль в патогенезе РА [2–5]. Он стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления: С-реактивного белка (СРБ), сыrovоточного амилоидного белка А (SAA) и др. [6]; вызывает активацию эндотелия и накопление лейкоцитов в полости сустава [7, 8]; увеличивает секрецию протеаз и матриксных металлопротеиназ (ММП) [9]; индуцирует пролиферацию синовиоцитов [10], активацию остеокластов [11, 12] и экспрессию васкуло-эндотелиального фактора роста [13]; приводит к аутоиммунным нарушениям, усиливая дифференцировку В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (ревматоидный фактор — РФ, антитела к цитруллинированным белкам — АЦБ) и иммуноглобулины [14], образование Th17-клеток [15]. Все это способствует развитию воспалительного иммунного ответа, формированию паннуса, деструкции костной и хрящевой ткани при РА. Повышение уровней ИЛ6 и растворимых (р) ИЛ6Р в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных РА коррелирует с активностью синовиита,

наличием системных проявлений, тяжестью деструктивного поражения суставов, титрами РФ, повышением уровня ММПЗ [16–22].

Эффективность и безопасность ТЦЗ в виде монотерапии или в комбинации с БПВП продемонстрирована в серии рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) [23–28], а также в процессе их метаанализа [29].

Цель настоящего исследования — оценить изменение КЖ пациентов с РА при добавлении к терапии БПВП ТЦЗ, а также изучить эффективность и безопасность терапии ТЦЗ у больных РА с неадекватным ответом на предшествующее лечение БПВП.

Материал и методы

Исследование ЛОРНЕТ (Локальное Открытое многоцентровое исследование оценки качества жизни пациентов с умеренной и высокой активностью Ревматоидного артрита и Неадекватным ответом на базисные противовоспалительные препараты при добавлении к терапии Тоцилизумаба) представляло собой открытое не сравнительное многоцентровое исследование IV фазы у больных РА умеренной и высокой степени активности с неадекватным ответом на предшествующую терапию БПВП; проводилось на территории Российской Федерации с 2009 по 2011 г. в 27 центрах.

В исследование был включен 201 больной с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., 194 (96,5%) пациента завершили исследование в соответствии с протоколом, 7 (3,5%) больных досрочно были (рис. 1): в связи с нежелательными явлениями (1,5%) и по иным причинам (2%).

Общая клиничко-иммунологическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Как следует из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ и АЦБ, имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, умеренное нарушение жизнедеятельности, до начала лечения ТЦЗ получали различные БПВП и глюкокортикостероиды (ГК) без достаточного терапевтического эффекта. Частота обнаружения IgM РФ составляла 78,5%, АЦБ — 84,0%, при этом преобладали больные РА с высокой концентрацией исследуемых аутоантител в сыворотке крови.

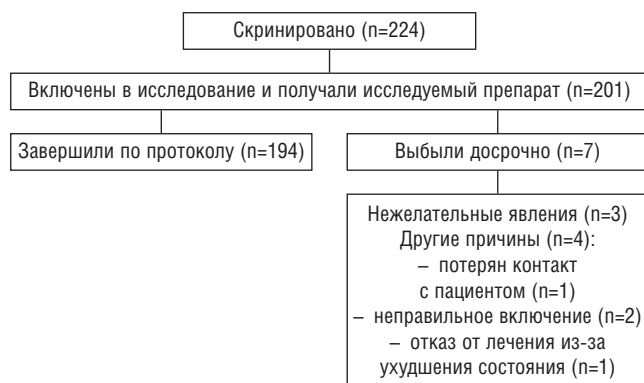


Рис. 1. План исследования

Всем больным проводилось по шесть инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ГК. ТЦЗ был назначен всем пациентам в качестве первого ГИБП. Больные проходили стандартное клиничко-лабораторное обследование, включавшее определение числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, СОЭ, уровень СРБ, биохимическое и иммунологическое исследования крови, маркеры вирусов гепатита В и С, ВИЧ, проведение пробы Манту. Функциональное состояние больных оценивали с помощью опросника HAQ, КЖ — с помощью опросников EQ-5D и SF-36.

Таблица 1 Характеристика больных РА до назначения ТЦЗ (n=201)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n	27/174
Возраст, годы*	51 [40; 57]
Длительность заболевания, мес*	68 [31; 121]
Стадия РА, n (%):	
I	6 (3)
II	76 (37,6)
III	96 (48)
IV	23 (11,4)
Функциональная недостаточность, n (%)	
I	20 (10)
II	169 (84)
III	12 (6)
DAS28, баллы*	6,6 [6,02; 7,3]
HAQ, баллы*	2,0 [1,5; 2,38]
Предшествующая терапия БПВП, n (%)	201 (100)
Прием ГК, %	46,3
Прием НПВП, %	89,1
ЧБС (из 28)*	15 [11; 21]
ЧПС (из 28)*	11 [8; 16]
СОЭ, мм/ч*	45 [34; 70]
СРБ, мг/мл*	24,9 [12,7; 47,1]
Уровень IgM РФ, МЕ/мл (n=144)*	128 [17,1; 362,7]
– позитивных, n (%)	113 (78,5)
– негативных, n (%)	31 (21,5)
Уровень АЦБ, Ед/мл (n=144)*	239,3 [70,9; 454,5]
– позитивных, n (%)	121 (84)
– негативных, n (%)	23 (16)

Примечание. * – данные представлены в виде Ме [25-го; 75-го перцентилей].

Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), затем через 4, 8, 12, 16, 20 и 24 нед после первой инфузии ТЦЗ. Для оценки эффективности терапии ТЦЗ использовали критерии Европейской антиревматической лиги (EULAR) [30] и ACR [31]. Клиническую эффективность терапии определяли также с помощью индексов активности CDAI и SDAI [32, 33].

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом. Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦБ в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом (верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл). Исследуемые сыворотки хранили при -70°C .

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного комплекса SPSS/PASW Statistics (версия 18; SPSS Inc., Чикаго, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех групп и более – критерий Краскела–Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии ТЦЗ индексы DAS28 – 6,8 [6,1; 7,4], SDAI – 41,8 [34,6; 53,7] и CDAI – 39,2 [31,4; 49,5] соответствовали высокой активности РА. DAS28 достоверно снижался на 4, 8, 12, 16, 20 и 24-й неделях терапии ТЦЗ (табл. 2), и к 24-й неделе лечения его значение соответствовало ремиссии заболевания – 2,59 [1,7; 3,3]. Достоверное снижение SDAI и CDAI наблюдалось на 4, 8, 12, 16, 20 и 24-й неделях применения ТЦЗ (см. табл. 2). К 24-й неделе у больных РА, получавших ТЦЗ, индекс SDAI составлял 7,3 [3,6; 11,9], CDAI – 7,0 [3,4; 11,1], что в обоих случаях соответствовало низкой активности РА. В целом по группе через 24 нед после назначения ТЦЗ индекс DAS28 снизился на 61,9%, SDAI – на 82,5% и CDAI – на 82% от исходного уровня.

Таблица 2 Динамика индексов активности (в баллах) на фоне терапии ТЦЗ (n=201)

Неделя	DAS28	SDAI	CDAI
0	6,7 [6,1; 7,4]	41,8 [34,6; 53,7]	39,2 [31,4; 49,5]
4-я	4,6 [3,8; 5,4]	24,6 [17,8; 33,4]	23,6 [17,5; 32,0]
8-я	3,8 [2,9; 4,7]	16,3 [11,0; 24,7]	15,8 [10,1; 24,2]
12-я	3,3 [2,6; 4,0]	12,5 [7,8; 20,6]	11,9 [7,8; 19,6]
16-я	2,9 [2,1; 3,7]	9,9 [6,0; 14,5]	9,8 [5,6; 14,2]
20-я	2,7 [1,9; 3,5]	8,1 [4,6; 13,2]	8,0 [4,3; 12,8]
24-я	2,59 [1,7; 3,3]	7,3 [3,6; 11,9]	7,0 [3,4; 11,1]

Примечание. $p < 0,05$ во всех случаях.

К 24-й неделе терапии ТЦЗ хороший ответ по критериям EULAR отмечался у 133 (70,4%) больных, удовлетворительный — у 54 (28,6%), эффект отсутствовал у 2 (1,1%) пациентов. Также эффективность терапии оценивали по критериям ACR к 24-й неделе применения препарата. Эффект ACR20/50/70 регистрировался соответственно у 89,1/70,6/44,3% больных.

Клиническая эффективность терапии ТЦЗ также подтверждается высокой частотой развития ремиссии заболевания к 24-й неделе лечения. Ремиссия по критериям EULAR была достигнута у 51,3% больных, а низкая активность заболевания регистрировалась у 19,4% пациентов. При оценке эффективности лечения с использованием индекса SDAI частота ремиссии была несколько ниже — 21,4%, а низкая активность была достигнута у 50,3% больных.

Лечение ТЦЗ приводило к достоверному уменьшению ЧБС и ЧПС (из 28 оцениваемых). До первой инфузии препарата ЧБС составляло 16 [11; 21,5], ЧПС — 11 [8; 16], на 24-й неделе терапии ТЦЗ — 2 [0; 4] и 0 [0; 2] соответственно ($p < 0,05$). Также регистрировалось достоверное уменьшение боли по ВАШ с 66 [52; 76] мм до начала терапии до 18 [9; 30] мм к 24-й неделе лечения ($p < 0,05$).

Применение ТЦЗ сопровождается достоверным улучшением функционального состояния больных РА. До начала лечения значение индекса HAQ составляло 2,0 [1,5; 2,4], что соответствует умеренному нарушению жизнедеятельности. К 24-й неделе лечения его значение составило 0,75 [0,25; 1,25], среднее значение индекса HAQ снизилось на $1,11 \pm 0,66$, что можно расценить как «выраженное клиническое улучшение».

До начала терапии индекс КЖ EQ-5D составлял 0,29 [–0,02; 0,52], к 24-й неделе терапии — 0,69 [0,52; 0,8], среднее значение индекса за период лечения увеличилось на $0,41 \pm 0,33$, что можно расценить как «выраженный эффект». Минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D было достигнуто к концу лечения у 73,1% больных. Оценка пациентом состояния здоровья по ВАШ («термометр здоровья») улучшилась на

$37,30 \pm 25,75$ мм, что было статистически и клинически значимо. При расчете QALY (quality adjusted life years) прирост КЖ составил 0,21 к концу первого года от начала лечения и 0,26 к концу второго года от начала лечения и каждого последующего года.

В результате 24-недельного лечения ТЦЗ отмечалось статистически значимое улучшение по всем шкалам опросника SF-36, а также его компонентов здоровья. Общий балл по шкале «Физическое функционирование» увеличился на $11,03 \pm 8,25$; по шкале «Ролевое физическое функционирование» на $9,65 \pm 10,23$; по шкале «Интенсивность боли» — снизился на $12,16 \pm 7,58$; по шкале «Общее состояние здоровья» увеличился на $8,39 \pm 9,19$; по шкале «Жизненная активность» — на $13,01 \pm 9,72$; по шкале «Социальное функционирование» — на $13,60 \pm 11,05$; по шкале «Ролевое эмоциональное функционирование» — на $10,31 \pm 10,68$; по шкале «Психологическое здоровье» — на $10,52 \pm 10,62$. Физический компонент здоровья улучшился на $2,11 \pm 2,37$ балла; психический компонент здоровья улучшился на $1,24 \pm 1,04$ балла.

Отличительной особенностью терапии ТЦЗ является скорость достижения клинического эффекта. Ремиссия по DAS28 была достигнута у 3% больных, а низкая активность регистрировалась у 9,6% пациентов уже после первой инфузии препарата (рис. 2). Также к 4-й неделе терапии у 51,8% больных отмечалось снижение индекса HAQ более чем на 20%, а также у 42,9% больных регистрировалось минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D ($\Delta = 0,01$).

Применение ТЦЗ сопровождается быстрым и выраженным снижением уровня острофазовых показателей. Нормализация уровня СРБ и СОЭ регистрировалась уже через 4 нед после первой инфузии препарата и сохранялась в пределах нормы до 24-й недели лечения (рис. 3).

Переносимость терапии в целом была удовлетворительной. Во время лечения ТЦЗ было зарегистрировано 101 нежелательная реакция (НР) у 51 пациента (25,4%), из них 15 (14,9%) серьезных НР и 86 (85,1%) — не серьезных НР. Большинство НР были легкой и средней тяжести

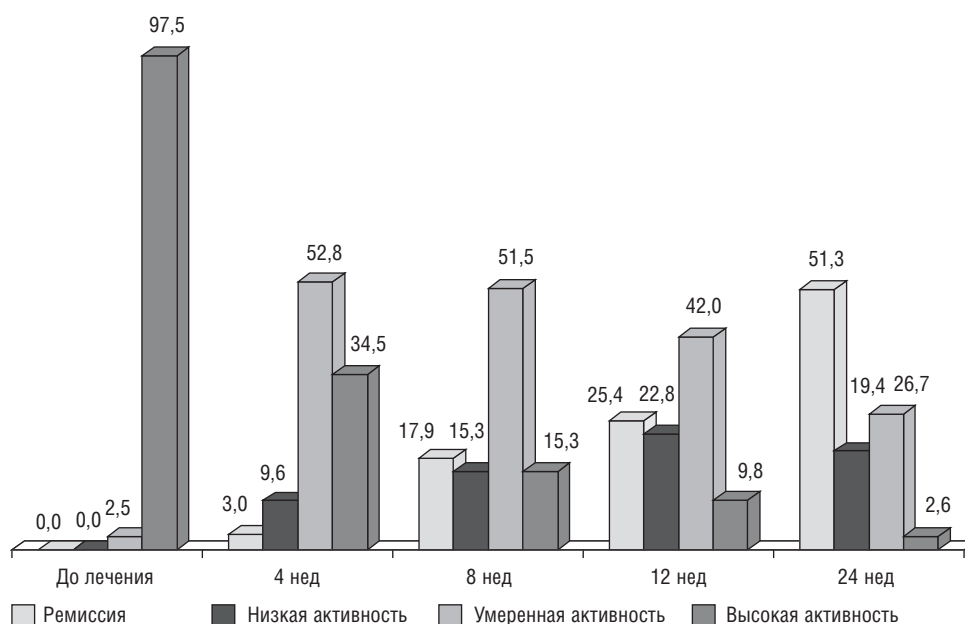


Рис. 2. Активность заболевания по DAS28 на фоне терапии ТЦЗ, %

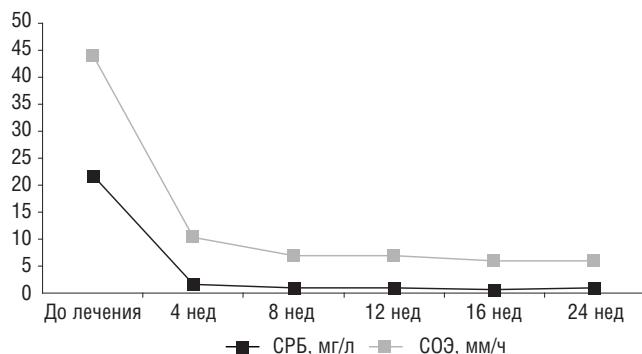


Рис. 3. Динамика уровня острофазовых показателей на фоне терапии ТЦЗ

(45,5 и 51,5% соответственно). Наиболее часто развивались нарушения со стороны системы крови, инфекционные заболевания, отклонения лабораторных показателей. Одно НР потребовало снижения дозы препарата, 17 — временной отмены. Три пациента (1,5%) досрочно выбыли из исследования из-за НР (анафилактический шок, пневмония, повышение уровней трансаминаз). Среди НР, представляющих особый интерес, наиболее частыми были инфекционные заболевания и нарушения функции печени. Из лабораторных отклонений наиболее часто выявлялось превышение уровнями трансаминаз верхней границы нормы (ВГН) в 1–3 раза у 7,5% больных; в 3–5 раз — у 5,0% пациентов; в 5 раз и более — у 2,0% больных, зарегистрирован случай тяжелой нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$). Показатели жизненно важных функций организма (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела) существенно не менялись в течение исследования.

Обсуждение

Таким образом, анализ данных российского исследования убедительно свидетельствует об эффективности и хорошей переносимости ТЦЗ при тяжелом РА, резистентном к стандартной терапии БПВП. Применение препарата позволяет добиться очень быстрого снижения клинической и лабораторной активности заболевания, что подтверждается значительным процентом развития ремиссий к 6-му месяцу лечения.

Результаты многочисленных клинических исследований также подтверждают высокую эффективность терапии ТЦЗ (табл. 3). По данным N.K. Choу [34], уже через 2 нед после инфузии ТЦЗ в дозе 5 мг/кг у 55% пациентов развивается улучшение по ACR20, сохраняющееся в течение 8 нед. N. Nishimoto и соавт. [35] продемонстрировано, что через 3 мес терапии ТЦЗ в дозе 8 мг/кг улучшение по ACR20 отмечается у 78%, а в дозе 4 мг/кг — у 57% больных РА. В исследованиях OPTION [23] и TOWARD [24] частота ремиссии к 24-й неделе терапии ТЦЗ по критериям EULAR (DAS28 $<2,6$) составляла 27,5–30,2%, в исследовании LITHE [36] — 47%, в то время как в группах плацебо ремиссия развивалась только у 0,8–8% больных. К 24-й неделе терапии ТЦЗ (RADIATE) [25] хороший/умеренный эффект по критериям EULAR наблюдался у 67,7% больных, а у 30,1% пациентов была достигнута ремиссия заболевания (в группе получавших 8 мг/кг). По данным японских авторов (SAMURAI) [26], к 52-й неделе лечения ТЦЗ ремиссия была достигнута у 59% пациентов.

По материалам датского регистра DANBIO [37], в который включено 178 больных РА, получавших ТЦЗ, и 150 — абатацепт, ремиссия по DAS28 в группе ТЦЗ наблюдалась у 39% пациентов к 24-й неделе терапии и у 58% — к 48-й неделе; хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR отмечался у 88 и 84% пациентов соответственно. Анализ данных японского регистра SABUKI, включающего 230 пациентов, из которых 46 получали терапию ТЦЗ, показал, что через 6 мес после начала терапии в группе больных, получавших ТЦЗ в качестве первого ГИБП ($n=18$), частота ремиссии по DAS28-СОЭ составляла 66,7%, а по DAS28-СРБ — 55,6% [38]. В исследовании TAMARA [27, 40] на 24-й неделе терапии ТЦЗ ремиссия и низкая активность болезни (по критериям EULAR) были достигнуты соответственно у 47,6 и 57,0% из 286 больных РА. Также к 24-й неделе терапии отмечалось снижение CDAI на 70,9% (с 34,7 до 11,3); у 33% пациентов к этому моменту отсутствовали болезненные суставы, а у 42% — припухшие.

По нашим данным, ремиссия по критериям EULAR к 24-й неделе терапии ТЦЗ была достигнута у 51,3% больных, а при использовании индекса SDAI — у 21,4% пациентов.

Сходные данные получены в международном исследовании ACT-SURE [28]: через 24 нед после начала терапии ТЦЗ частота ремиссии по индексам DAS28/CDAI/SDAI составляла 57,9/18,6/21,3%; хороший/умеренный эффект по критериям EULAR наблюдался у 83,6% больных.

Применение ТЦЗ сопровождается улучшением функционального состояния больных РА, а также значительным улучшением показателей КЖ, что также продемонстрировано авторами исследований TAMARA [27] и ROSE [39].

Важной особенностью терапии ТЦЗ является очень быстрая и стойкая нормализация лабораторных показателей воспалительной активности заболевания. Результаты крупных клинических исследований: OPTION, TOWARD, AMBITION — показали, что применение ТЦЗ в дозе 8 мг/кг в сочетании с БПВП приводит к нормализации уровня СРБ в сыворотке крови уже ко второй неделе и сохраняется в пределах нормы до 24 нед [23, 24, 41]. В исследовании CHARISMA также продемонстрирована нормализация концентрации СРБ уже после первой инфузии препарата (в дозах 4 и 8 мг/кг), а СОЭ — после третьей (в дозе 8 мг/кг) [42]. Сходные данные были получены авторами исследования RADIATE [43]: снижение уровня СРБ и СОЭ наблюдалось уже ко второй неделе терапии (в группах 4 и 8 мг/кг), нормализация уровня СРБ отмечена на 24-й неделе лечения. По нашим данным, нормализация концентрации СРБ и СОЭ отмечалась уже после первой инфузии препарата и сохранялась в пределах нормы на протяжении всего периода лечения.

Переносимость ТЦЗ была вполне удовлетворительной, необычных НР зарегистрировано не было.

Таким образом, ТЦЗ является эффективным ГИБП, обладающим высокой клинической эффективностью у пациентов с тяжелым РА. Можно полагать, что дальнейшее накопление данных об эффективности и безопасности терапии ТЦЗ позволит разработать новые подходы и схемы терапии данного заболевания.

Таблица 3 Эффективность терапии ТЦЗ при РА (сопоставление литературных и собственных данных)

Авторы, исследование	Лечение	Число больных	Эффективность (по критериям ACR)			Ремиссия (DAS28 <2,6)
			20	50	70	
Развернутый РА (пациенты без предшествующей неэффеkтивности БПВП, включая МТ)						
Jones G. et al. [41], AMBITION	ТЦЗ 8 мг/кг	286	70	44	28	34
	МТ	284	53	34	15	12
Ранний РА (10 мес – 2 года)						
Nishimoto N. et al. [26], SAMURAI	ТЦЗ 8 мг/кг	157	78	64	44	59
	БПВП	145	34	13	6	3
Развернутый РА						
Kremer J. et al. [36], 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.S. et al. [23], 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. [43], 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. [44], SATORI	ТЦЗ	61	80	49	30	43
	МТ	64	25	11	6	2
Genovese M.S. et al. [24], TOWARD	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	803	61	38	21	30
	ПЛ + БПВП	413	25	9	3	3
Yazici I. et al. [39], ROSE	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	412	45	30	16	38
	ПЛ + БПВП	207	25	11	2	2
Burmester G. et al. [27], TAMARA	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	286	65	50,7	33,9	41,4 (ингибитор ФНОα) 53,4 (БПВП)
Bykerk V. et al. [45], 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. [46], 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. [47], 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
Российское исследование ЛОРНЕТ	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	201	89,1	70,6	44,3	51,3

Примечание. МТ – метотрексат, ПЛ – плацебо.

ЛИТЕРАТУРА

- Амирджанова В.Н. Популяционные показатели качества жизни. Науч-практич ревматол 2008;1:36–48.
- Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). Тер арх 2010;5:64–71.
- Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature 2003;423:356–61.
- Fonseca J.E., Santos M.J., Canha H., Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. Autoimmun Rev 2009;8:538–42.
- Assier E., Boissier M., Dayer J. Interleukin-6: from identification of the cytokine to development of targeted treatments. Joint Bone Spine 2010;77:532–6.
- Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999;340:448–54.
- Romano M., Polentarutti N., Fruscella P. et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. Immunity 1997;6:315–25.
- Lally F., Smith E., Filer A. et al. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. Arthr Rheum 2005;52:3460–9.
- Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007;370:1861–74.
- Paleolog E.M. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. Arthr Res 2002;4(Suppl 3):81–90.
- Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. Arthr Res Ther 2007;9:203.
- Kudo O., Sabokbar A., Pocock A. et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. Bone 2003;32:1–7.
- Nakahara H., Song J., Sugimoto M. et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2003;48:1521–9.
- Dayer J.M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. Rheumatology (Oxford) 2010;49:15–24.
- Bettelli E., Carrier Y., Gao W. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. Nature 2006;441:235–8.
- Naka T., Nishimoto N., Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. Arthr Res 2002;4(Suppl 3):233–42.

17. Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003;374(Pt 1):1–20.
18. Rose-John S., Scheller J., Elson G., Jones S.A. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 2006;80:227–36.
19. Jones S.A., Richards P.J., Scheller J., Rose-John S. IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *J Interferon Cytokine Res* 2005;25:241–53.
20. Houssiau F.A., Devogelaer J.P., van Damme J. et al. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthr Rheum* 1988;31:784–8.
21. Kotake S., Sato K., Kim K.J. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res* 1996;11:88–95.
22. Sack U., Kinne R.W., Marx T. et al. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1993;13:45–51.
23. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987–97.
24. 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.
25. Emery P., Keystone E., Tony H. 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 multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
26. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka 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 randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162–7.
27. Burmester G., Feis 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.
28. Sibilia J., Graninger W., Ostor A. et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on DMARDs in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous treatments: ACT-SURE results. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3):466.
29. Patel A., Moreland L. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:263–78.
30. Fransen J., Stucki G., van Reil P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum* 2003;49:214–24.
31. Felson D., Anderson J., Lange M. et al. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthr Rheum* 1998;41:1564–70.
32. Smolen J., Breedveld F., Schiff M. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244–57.
33. Aletaha D., Nell V., Stamm T. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthr Res Ther* 2005;7:796–806.
34. Choy E., Isenberg D.A., Garrood 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.
35. Nishimoto N., Yoshizaka K., Miyaoka 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.
36. Kremer J., Blanco R., Brzosko M. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthr Rheum* 2011;63:609–21.
37. Leffers H., Ostergaard M., Glinborg B. Rheumatoid arthritis patients treated in routine care – efficacy of abatacept and tocilizumab based on data from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3):463.
38. Yoshida K., Kishimoto M., Tokuda Y. Tocilizumab vs TNF inhibitors: difference in the quality of remission. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3):470.
39. Yazici Y., Curtis J., Ince A. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:198–205.
40. 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;70:1986–90.
41. 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.
42. Maini P., 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.
43. Emery P., Keystone E., Tony H.-P. IL-6 Receptor inhibition with tocilizumab improves arthritis refractory to anti-TNF biologics: results treatment outcomes in patients with rheumatoid from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
44. 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.
45. Bykerk V., Ostor A., Alvaro-Gracia J. et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to DMARDs and/or the TNF inhibitor therapy: a large open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1950–4.
46. Dougados M., Kissel K., Sheeran T. et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomized controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013;72:43–50.
47. 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):162.