

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, Н.В. Чеботарева, С.В. Гуляев,
Н.М. Буланов, Т.П. Шевцова, Е.М. Щеголева

Клиника им. Е.М. Тареева
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев. Клиника
им. Е.М. Тареева. Москва
119435, Россолимо,
11/5.
avt420034@yahoo.com

Для цитирования:
Моисеев С.В., Новиков
П.И., Чеботарева Н.В. и
др. Олокизумаб в лече-
нии ревматоидного арт-
рита. Клин фармакол тер
2021;30(2):67-74.
[Moiseev S, Novikov P,
Chebotareva N, et al.
Olokizumab for treatment
of rheumatoid arthritis.
Klinicheskaya farmakolo-
giya i terapiya = Clin
Pharmacol Ther 2021;
30(2):67-74 (In Russ.)].
DOI 10.32756/0869-
5490-2021-2-67-74.

Олокизумаб — новый оригинальный ингибитор интерлейкина (ИЛ-6), который, в отличие от других представителей этой группы, представляет собой моноклональное антитело, взаимодействующее не с рецепторами, а с самим цитокином. Препарат зарегистрирован для лечения больных ревматоидным артритом средней и высокой степени активности, не ответивших на терапию метотрексатом и другими стандартными базисными противовоспалительными препаратами или генно-инженерными биологическими препаратами. Эффективность и безопасность терапии олокизумабом в сочетании с метотрексатом у пациентов с низким ответом на метотрексат и ингибиторы фактора некроза опухоли α были доказаны в нескольких международных клинических исследованиях 3 фазы (программа CREDO), в том числе в сравнительном исследовании с адалимумабом. В статье на основании двух клинических наблюдений обсуждаются показания к назначению олокизумаба больным ревматоидным артритом, а также перспективы его применения для профилактики прогрессирования АА-амилоидоза.

Ключевые слова. *Олокизумаб, ингибитор ИЛ-6, ревматоидный артрит, АА-амилоидоз.*

С.В. Моисеев. Сегодня перспективы лечения ревматоидного артрита (РА) связывают с расширением спектра и внедрением в клиническую практику генноинженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), которые позволяют достичь устойчивого эффекта у пациентов, не отвечающих на метотрексат (МТ) и другие стандартные БПВП. В модификации базисной терапии нуждаются около

половины больных РА, поэтому частота применения ГИБП неуклонно возрастает. Например, в когортном американском исследовании (n=40733) доля пациентов с РА, получающих ГИБП, увеличилась с 16% в 2004 г. до 39% в 2013 г. [1]. В 2010 г. в странах Европы частота применения ГИБП у больных РА составила в среднем 19,1%. Она была ниже в Португалии и Италии и существенно выше в таких странах, как Ирландия и Нидерланды, где более трети пациентов с РА получали ГИБП [2]. В Российской Федерации зарегистрированы все основные ГИБП, предназначенные для лечения РА, в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (инфликсимаб, адалимумаб и др.), рецепторов интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) и моноклональные антитела к В-лимфоцитам (ритуксимаб), а также таргетные БПВП (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб). Одним из основных барьеров к их более широкому применению является высокая стоимость по сравнению с таковой стандартных БПВП, поэтому важное значение имеет разработка биоаналогов ГИБП и отечественных оригинальных ГИБП. В мае 2020 г. в нашей стране для лечения взрослых пациентов с РА средней и высокой степени активности был зарегистрирован олокизумаб (Артлегия, “Р-Фарм”), который представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, специфически нейтрализующее ИЛ-6 [3]. Наравне с другими ингибиторами ИЛ-6 он активно использовался для лечения средне-тяжелых и тяжелых форм COVID-19, поэтому многие врачи уже имеют опыт применения этого препарата. В каких слу-

чаях обосновано назначение олокизумаба и других ГИБП пациентам с РА?

П.И. Новиков. Принципы лечения РА подробно рассматриваются в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR), которые были опубликованы в начале 2020 г. [4]. В целом за последние годы общие подходы к терапии этого заболевания существенно не изменились, в частности всем больным РА сразу после установления диагноза необходимо назначать стандартные БПВП, а препаратом выбора остается МТ. Оптимальная доза МТ у большинства больных составляет 20–25 мг/нед. Лефлуномид или сульфасалазин целесообразно применять на первой ступени лечения при наличии противопоказаний к назначению МТ, таких как нарушение функции почек или анемия, а также при его неэффективности. Цель лечения – ремиссия заболевания, которая предполагает отсутствие признаков воспалительной активности (например, счет DAS28 < 2,6), хотя у больных с длительным анамнезом РА приемлемым результатом терапии может быть и низкая активность заболевания [5]. БПВП нередко применяют в комбинации с глюкокортикостероидами, которые позволяют быстрее достичь снижения воспалительной активности, однако назначать их на длительный срок не следует, учитывая высокий риск развития нежелательных эффектов. В идеале глюкокортикостероиды должны быть отменены в течение 3 мес после начала лечения. Если терапия стандартными БПВП ± глюкокортикостероидами оказывается неэффективной, т.е. не позволяет достичь ремиссии или по крайней мере низкой активности заболевания в течение 6 мес, то целесообразно подключать к терапии ГИБП или таргетные БПВП.

С.В. Моисеев. Следует ли назначать ГИБП только в случае неэффективности всех БПВП, в том числе в комбинации друг с другом, или, наоборот, лучше стремиться к более раннему их включению в схему терапии?

П.И. Новиков. Однозначно ответить на этот вопрос сложно, так как сроки назначения ГИБП зависят от многих факторов, включая активность и течение РА, результаты предыдущей терапии, наличие и тяжесть системных проявлений, доступность конкретных препаратов в регионе. К сожалению, на практике решение данного вопроса иногда затягивается, хотя несвоевременная модификация базисной противовоспалительной терапии может привести к прогрессированию структурных изменений суставов и инвалидизации пациента. Как указано выше, длительный прием глюкокортикостероидов, даже в низких дозах, не следует рассматривать как альтернативу присоединению ГИБП к недостаточно эффективной терапии МТ и/или другими стандартными БПВП. В рекомендациях EULAR выделены неблагоприятные прогностические факторы, наличие которых обосновывает более раннее назначение ГИБП или таргетных БПВП пациентам с РА:

- сохранение умеренной или высокой активности РА несмотря на лечение стандартными БПВП ± глюкокортикостероидами;

- высокие уровни острофазовых белков;
- высокий счет опухших суставов;
- наличие ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к цитруллинированным протеидам (АЦЦП), особенно в высоких титрах;
- наличие ранних эрозий;
- неэффективность по крайней мере двух стандартных БПВП.

Таким образом, прежде чем рекомендовать применение ГИБП пациенту с РА, все же необходимо убедиться в неэффективности не только МТ, но и других стандартных БПВП, что соответствует реальной клинической практике лечения РА в нашей стране.

С.В. Моисеев. С какого ГИБП следует начинать лечение у больных РА, не ответивших на терапию первой линии?

Т.П. Шевцова. В прошлом среди ГИБП препаратами первой линии считали ингибиторы факторы некроза опухоли альфа (ФНО), что отражало большой опыт их применения в клинической практике. Однако в последних рекомендациях EULAR не оговаривается, препарат какой группы следует назначать в случае неэффективности стандартных БПВП. Соответственно, врач может выбрать любой ГИБП или таргетный БПВП с учетом конкретных обстоятельств. Примером успешного применения олокизумаба у пациента, не ответившего на лечение стандартными БПВП, может служить следующее наблюдение.

Больная Ж., 38 лет, педагог. Пять лет назад развился полиартрит с поражением мелких суставов кистей, локтевых и коленных суставов. При обследовании обнаружены повышение СОЭ и СРБ, резкоположительные РФ и АЦЦП, рентгенологически – эрозивный артрит. Диагностирован РА и начата терапия МТ в дозе до 25 мг/нед в комбинации с низкими дозами глюкокортикостероидов (постепенное снижение до отмены в течение 3 месяцев), которая в течение 6 месяцев привела к разрешению артрита и нормализации острофазовых показателей. Переносимость лечения была удовлетворительной. Однако через 1,5 года постоянной терапии при стабильной дозе МТ развилось ухудшение болезни – умеренная-высокая активность по DAS28-СРБ. В течение следующих 9 месяцев получала метотрексат 25 мг/нед в сочетании с сульфасалазином 2000 мг/сут, гидроксихлорохином 400 мг/сут, а затем лефлуномидом 20 мг/сут и преднизолоном 10 мг/сут. Тем не менее, у пациентки сохранялись суставной синдром, повышение СОЭ и СРБ (DAS28-СРБ составлял 5,7), отмечалось прогрессирование рентгенологических изменений. Учитывая недостаточную эффективность традиционной терапии БПВП, назначен олокизумаб в дозе 64 мг каждые 4 недели в сочетании с МТ 25 мг/нед. Через 3 месяца самочувствие значительно улучшилось, а DAS28-СРБ снизился до 4,0. Через 6 месяцев достигнутой ремиссии артрита (DAS28-СРБ – 2,1), постепенно отменены глюкокортикостероиды. Переносимость лечения удовлетворительная, нежелательных эффектов не отмечалось (однократно наблюдалось снижение

ТАБЛИЦА 1. Основные показатели эффективности олокизумаба в исследовании CREDO 1 в выборке intention-to-treat, n (%)

	Олокизумаб 64 мг/2 нед (n=143)	Олокизумаб 64 мг/4 нед (n=142)	Плацебо (n=143)
ACR 20 через 12 недель	91 (63,6)***	100 (70,4)***	37 (25,9)
DAS28<3,2 через 12 недель	48 (33,6)***	55 (38,7)***	5 (3,5)
ACR 50 через 24 недели	61 (42,7)***	69 (48,6)***	11 (7,7)
CDAI<2,8 через 24 недели	12 (8,4)**	11 (7,7)**	0

Примечание: *p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с плацебо

количества лейкоцитов до $3,8 \cdot 10^9/\text{л}$, однако оно нормализовалось самостоятельно). В настоящее время продолжается комбинированная терапия.

ИЛ-6 – это плеотропный провоспалительный цитокин, который играет важную роль в патогенезе РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний [6,7]. В отличие от других ингибиторов ИЛ-6, блокирующих рецепторы этого цитокина, олокизумаб представляет собой моноклональное антитело, которое непосредственно взаимодействует с ИЛ-6. Ингибиторы ИЛ-6 обладают выраженной противовоспалительной активностью, поэтому основным доводом в пользу их назначения пациентам с РА служит высокая активность воспалительного процесса. Например, в приведенном наблюдении у пациентки отмечались высокие счет опухших суставов и концентрация СРБ несмотря на терапию МТ, сульфасалазином, лефлуномидом и гидроксихлорохином. Более того, у пациентки было выявлено нарастание рентгенологических изменений в суставах, а сохранение высокой воспалительной активности позволяло предсказать их дальнейшее прогрессирование. Очевидно, что в этом случае не было смысла продолжать терапию только стандартными БПВП и необходимо было усилить базисную терапию путем присоединения ГИБП.

Е.М. Щеголева. Эффективность и безопасность олокизумаба изучались в плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях у нескольких тысяч пациентов с РА (программа CREDO). В международное исследование CREDO 1 были включены 428 пациентов с РА умеренной или высокой активности, не ответивших на терапию МТ [8]. Больные были рандомизированы на три равные группы и получали олокизумаб подкожно в дозах 64 мг каждые 2 или 4 недели или плацебо в сочетании с МТ в прежней дозе (в среднем около 16 мг/нед) в течение 24 недель. После завершения двойной слепой фазы пациенты могли завершить терапию или продолжить лечение препаратом в одной из возможных доз и перейти в открытое наблюдательное исследование. Первичной конечной точкой исследования была частота ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 20) через 12 недель. Кроме того, оценивали целый ряд вторичных показателей эффективности и безопасность препарата. Три группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. В частности, средний

возраст пациентов составлял около 50 лет, а более 80% из них были женщины. Показателями активности заболевания были высокие DAS28-СРБ (в среднем около 6,0), концентрация СРБ (выше 20 мг/л) и счет опухших суставов (в среднем около 14). По первичному показателю эффективности олокизумаб в обеих дозах (64 мг каждые 2 или 4 недели) достоверно превосходил плацебо – частота ответа по критериям ACR 20 в трех группах составила 63,4%, 70,4% и 25,9%, соответственно (p<0,0001 по сравнению с плацебо в обоих случаях). Статистически значимое преимущество перед плацебо было выявлено и при анализе вторичных показателей эффективности (табл. 1), в частности доля пациентов, достигших низкой активности РА (DAS28-СРБ<3,2) через 12 недель, при лечении олокизумабом составила 33,6–38,7%, а при применении плацебо – всего 3,5%. В группе плацебо не было зарегистрировано ни одного случая ремиссии РА (CDAI<2,8), в то время как при лечении олокизумабом частота ремиссии через 24 недели составляла 7,7–8,4%. Хотя этот показатель был относительно невысоким, тем не менее, следует отметить, что он был достигнут у больных с длительным анамнезом заболевания (в среднем около 8 лет) и соответствует частоте ремиссии при лечении другими ГИБП.

У пациентов с РА часто наблюдается снижение качества жизни в результате боли и скованности в суставах, ограничения подвижности, усталости, инвалидизации и депрессии [9]. Соответственно, для оценки эффективности лечения РА необходимо не только определять стандартные показатели клинической активности заболевания, но и исходы, сообщаемые самим пациентом (*patient's reported outcomes*, PROs). Е.Л. Насонов и соавт. [10] проанализировали влияние олокизумаба на PROs у больных, принимавших участие в исследовании CREDO 1. PROs включали в себя функциональную недостаточность по индексу HAQ-DI, общую оценку активности заболевания пациентом (PtGA) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), боль по ВАШ, усталость по шкале FACIT-F, качество жизни по опроснику EQ-5D, физическому и психическому компонентам шкалы SF-36. Терапия олокизумабом в дозе 64 мг каждые 2 и 4 недели привела к значительному улучшению всех PROs по сравнению с плацебо через 12 и 24 недели. При

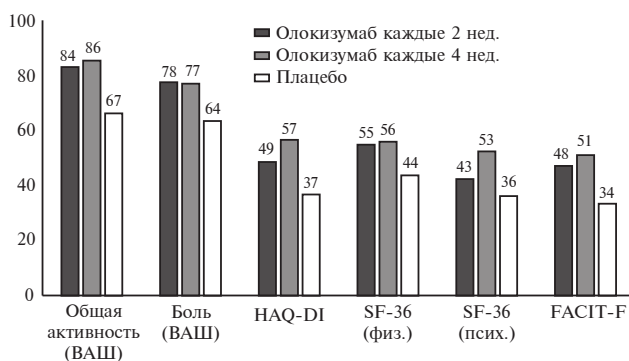


Рис. 1. Процент больных, у которых отмечалось улучшение соответствующих показателей

лечении ингибитором ИЛ-6 доля пациентов, у которых было отмечено значительное улучшение общей активности заболевания, боли по ВАШ, счета HAQ-DI и FASIT-F, значительно превышала таковую в группе плацебо (рис. 1). Кроме того, лечение привело к улучшению качества жизни, которое оценивали с помощью физического и психического компонентов шкалы SF-36.

Недавно было завершено исследование Credo 2, в котором эффективность и безопасность олокизумаба изучали у 1648 пациентов с РА из 18 стран мира. В этом исследовании, результаты которого были доложены на ежегодном Конгрессе Британского общества ревматологов, олокизумаб по эффективности также превосходил плацебо и не уступал адалимумабу.

С.В. Гуляев. К настоящему времени опубликованы результаты двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, которые демонстрируют эффективность олокизумаба у больных, не ответивших не только на стандартные БПВП, но и ингибиторы ФНО [11]. В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании 2b фазы сравнивали эффективность олокизумаба подкожно в различных дозах (60, 120 и 240 мг каждые 2 или 4 недели), тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг внутривенно каждые 4 недели и плацебо у 221 пациента со средне-тяжелым или тяжелым РА, у которых предыдущая терапия ингибитором ФНО оказалась неэффективной (более трети больных имели опыт применения двух и более препаратов этой группы). Во время исследования большинство пациентов продолжали прием МТ. Первичной конечной точкой было снижение счета DAS28-СРБ через 12 недель. По этому показателю олокизумаб во всех дозах достоверно превосходил плацебо и не отличался от тоцилизумаба. Частота ответа по критериям ACR при применении олокизумаба была выше, чем в группах плацебо (ACR 20: 32,5-60,7% и 17,1-29,9%, ACR 50: 11,5-33,2% и 1,3-4,9%, соответственно), хотя разница не достигла статистической значимости. Следует отметить, что в этом дозоопределяющем исследовании 2b фазы пациенты были распределены на 9 групп, поэтому число больных в каждой группе было небольшим (20-23 человек), чем, вероятно, и объяснялось отсутствие статистически значимой разницы результатов лечения. Сходные данные были получены в другом плацебо-контролируемом исследовании, которое проводилось в нескольких странах Азии (Японии, Корее и Тайване) у 119 больных РА, не ответивших на ингибиторы ФНО [12]. В этом исследовании олокизумаб также вызывал более значительное снижение DAS28-СРБ, чем плацебо. Этот эффект проявлялся уже в течение первой недели после начала лечения и сохранялся на протяжении 12 недель. Кроме того, при применении олокизумаба было выявлено достоверное увеличение частоты ответа по критериям ACR 20 и ACR 50 по сравнению с плацебо. В настоящее время завершено плацебо-контролируемое исследование 3 фазы (Credo 3) с целью подтверждения эффективности олокизумаба в дозах 64 мг каждые 2 или 4 недели у пациентов с активным РА,

не ответивших на лечение ингибиторами ФНО.

С.В. Моисеев. Возможна ли монотерапия олокизумабом или его необходимо всегда применять в комбинации с МТ или другими стандартными БПВП?

П.И. Новиков. Любые ГИБП и таргетные БПВП следует применять в комбинации с МТ или другими БПВП, что позволяет повысить эффективность лечения РА и снизить вероятность образования нейтрализующих антител. При этом дозу МТ обычно удается снизить до 10 мг/нед. На практике любой ревматолог сталкивается с больными, которые по тем или иным причинам получают монотерапию ГИБП, например, из-за плохой переносимости МТ или противопоказаний к его применению. Доля таких пациентов достигает 40% [4]. Эффективность монотерапии олокизумабом в клинических исследованиях не изучалась. Тем не менее, монотерапия другими ингибиторами ИЛ-6 по эффективности превосходила монотерапию ингибитором ФНО адалимумабом. В связи с этим в рекомендациях EULAR указано, что ингибиторы ИЛ-6 имеют преимущество перед другими ГИБП, если больной не может одновременно принимать стандартные БПВП. Однако необходимо еще раз подчеркнуть, что монотерапия ГИБП является скорее вынужденной мерой, чем стандартом лечения РА.

С.В. Моисеев. РА — это системное заболевание, которое поражает не только суставы, но и сопровождается различными внесуставными проявлениями, включающими в себя ревматоидные узлы, кожный васкулит и васкулит других органов, невралгию, плеврит, перикардит, синдром Шегрена, поражение органа зрения (склерит, эписклерит), легких (интерстициальное заболевание легких) и почек [14]. На важность изучения РА как системного заболевания еще в 50-х гг. прошлого столетия указывал академик Е.М. Тареев, который писал, что “... нельзя представлять ревматоид как заболевание будто бы только суставов”, а “изучение этого заболевания, несомненно, задерживалось необоснованным узким взглядом на болезнь как на местное заболевание суставов” [14,15]. Влияет ли олокизумаб на системные проявления РА?

Н.М. Буланов. Внесуставные проявления наблюдаются по крайней мере у 20-40% больных РА. Чаще всего встречаются ревматоидные узлы, синдром Шегрена и синдром Рейно [16]. Частота некоторых внесуставных проявлений может быть выше, чем принято считать. Например, клинически явное интерстициальное заболевание легких определяется у 2-10% пациентов с РА, в то время как бессимптомные интерстициальные изменения в легких могут быть выявлены у 30-60% больных [17,18]. В клинических исследованиях, в которых изучаются новые препараты для лечения РА, оценивается только их влияние на суставные проявления и общую активность заболевания. Можно предположить, что подавление системного воспаления обеспечит обратное развитие внесуставных проявлений РА или по крайней мере затормозит их прогрессирование, однако судить об этом можно только

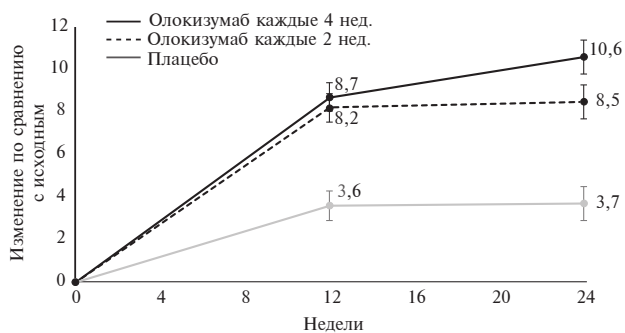


Рис. 2. Влияние олокизумаба на индекс усталости по шкале FACIT-F

на основании ретроспективных исследований или серий клинических наблюдений. В крупном американском когортном исследовании у 20757 больных РА лечение ГИБП, проводившееся у 4617 пациентов, ассоциировалось с достоверным снижением риска развития хронической болезни почек 3б стадии на 29% и прогрессирующего уменьшения расчетной скорости клубочковой фильтрации на 33% [19]. Эффективный контроль воспалительной активности может способствовать и снижению риска сердечно-сосудистых исходов, который повышен у больных не только с РА, но и другими иммуновоспалительными заболеваниями [20]. Установлено, что высокое содержание ИЛ-6 коррелирует с риском развития коронарной болезни сердца и является предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [21]. Некоторые системные проявления, в том числе поражение почек (различные варианты гломерулонефрита) или легких (интерстициальная пневмония) и васкулит, диктуют выбор определенных иммуносупрессивных препаратов, прежде всего ритуксимаба, который с успехом применяют для лечения волчаночного нефрита, АНЦА-ассоциированных васкулитов и поражения легких при системной склеродермии. В то же время при наличии ревматоидных узлов, плеврита или перикардита можно применять и другие ГИБП, включая ингибиторы ИЛ-6. Это цитокин играет важную роль в патогенезе многих клинических проявлений РА, в том числе анемии, инсулинорезистентности, утомляемости, нарушений настроения и остеопороза [7]. В исследовании CREDO 1 лечение олокизумабом по сравнению с плацебо вызывало достоверное улучшение счета FACIT-F, который используется для оценки выраженности усталости (рис. 2) [10]. ИЛ-6 является основным индуктором синтеза гепцидина, который регулирует метаболизм железа и опосредует развитие анемии при хронических заболеваниях, в том числе у больных РА [22]. В рандомизированном контролируемом исследовании лечение тоцилизумабом в комбинации с МТ у пациентов с РА привело к увеличению среднего содержания гемоглобина через 24 недели, в то время как при применении плацебо и МТ этот эффект

отсутствовал [23]. Сходные данные были получены и при лечении сарилумабом. В исследовании MONARCH монотерапия сарилумабом по сравнению с адалимумабом привела к более значительному снижению доли пациентов с анемией и достоверному увеличению среднего содержания гемоглобина [24].

Н.В. Чеботарева. К числу висцеральных проявлений любых ревматических иммуновоспалительных заболеваний относится поражение почек, основные варианты которого включают в себя гломерулонефрит, в том числе быстро прогрессирующий, АА-амилоидоз, ревматоидный васкулит и лекарственную нефропатию. Важную роль в этиологии хронической болезни почек при РА, как и в общей популяции, играют некоторые сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа [25]. Хронический гломерулонефрит при РА встречается значительно реже, чем при системной красной волчанке. Частота лекарственной нефропатии у больных РА снизилась за счет более редкого применения нефротоксичных лекарственных препаратов, таких как D-пеницилламин, циклоспорин и препараты золота, хотя длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов может быть причиной развития интерстициального нефрита. В то же время олокизумаб, как и другие ИЛ-6, не оказывает нежелательного действия на функцию почек, а ее снижение не является противопоказанием к назначению этого препарата. Одним из основных вариантов поражения почек при РА остается АА-амилоидоз [26], хотя частота его также снизилась на фоне более ранней и агрессивной базисной терапии. АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника SAA (*serum amyloid A*) — острофазового белка, продуцируемого в значительных количествах в ответ на воспаление. По этой причине АА-амилоидоз называют также реактивным или вторичным. В то же время причиной AL-амилоидоза является В-лимфоцитарная дискразия, характеризующаяся формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге, которые продуцируют аномальные иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью (легкие цепи моноклонального иммуноглобулина, чаще λ , реже κ -типа) [27]. Два типа амилоидоза значительно отличаются друг от друга по клинической картине. Для AL-амилоидоза характерна системность с поражением сердца, почек, нервной системы, языка и других органов, в то время как при АА-амилоидозе прогрессирующее поражение почек — это обычно единственное проявление заболевания, хотя при гистологическом исследовании отложения амилоида могут быть выявлены и в других тканях. У больных РА развитие АА-амилоидоза ассоциировалось с большей длительностью заболевания (>15 лет) и недостаточным контролем воспаления, характеризовавшимся стойким повышением уровня СРБ (>15 мг/л) [28]. Подавление активности РА может предупредить развитие или прогрессирование АА-амилоидоза у больных РА, что иллюстрирует следующее клиническое наблюдение.

Е.М. Щеголева. Больная М., 58 лет, продавец. В 2010 году появились боли и припухание в мелких суставах кистей, сопровождавшиеся скованностью, позднее присоединились боли в локтевых и коленных суставах. СОЭ 48 мм/ч. При обследовании выявлен высокоположительный РФ. Диагностирован РА. Принимала диклофенак без эффекта. Добиться уменьшения болей в суставах удалось только после назначения преднизолона в дозе 30 мг/сут. В течение 6 месяцев получала МТ в дозе 15 мг/нед, а затем 20 мг/нед, однако в последующем препарат был отменен в связи с повышением активности АСТ до 84 ед/л и АЛТ до 110 ед/л. В течение нескольких лет проводилась терапия лефлуномидом в дозе 20 мг/сут, однако добиться стойкой ремиссии РА не удалось. Сохранялись умеренно выраженные боли в суставах и лабораторные признаки активности заболевания (увеличение СОЭ до 45-50 мм/ч и содержания СРБ до 10-15 мг/л). Попытки присоединения сульфасалазина и гидроксихлорохина к лефлуномиду также не привели к достижению полного клинического эффекта. С 2019 г. небольшая протеинурия до 0,5 г/сут, которую расценивали как проявление хронического пиелонефрита.

Летом 2020 г. пациентка отметила усиление болей и скованности в мелких и крупных суставах верхних и нижних конечностей. Направлена на консультацию в клинику им. Е.М. Тареева. При осмотре выявлены ульнарная деформация кистей, деформация пальцев по типу “бутоньерки” и “шеи лебедя”, вальгусная деформация стоп, припухлость и болезненность при пальпации лучезапястных суставов, мелких суставов кистей, правого коленного сустава. СОЭ 48 мм/ч, СРБ 16,2 мг/л, DAS28-СРБ 6,5 баллов. При рентгенографии определялись единичные эрозии и сужение суставных щелей кистей и стоп. Обращало на себя внимание увеличение протеинурии до 2,8 г/сут. Функция почек была нормальной (скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, 98 мл/мин/1,73 м²). Для уточнения диагноза выполнена биопсия почки, результаты которой подтвердили наличие АА-амилоидоза. Проба Манту отрицательная. При рентгенографии грудной клетки изменений в легких не выявлено. Учитывая недостаточную эффективность проводимой ранее терапии стандартными БПВП, пациентке был назначен олокизумаб в дозе 64 мг подкожно один раз в 2 недели в сочетании с МТ в дозе 15 мг/нед. Уже через 2 недели после начала лечения пациентка отметила значительное уменьшение боли и скованности в суставах. Переносимость терапии была хорошей. Через 3 месяца при амбулаторном обследовании в клинике припухлости и болезненности при пальпации в суставах нет. СОЭ 12 мм/ч, СРБ 0,8 мг/л, DAS28-СРБ 2,2. Протеинурия снизилась до 1,6 г/сут. В течение следующих 9 мес продолжала лечение, состояние оставалось удовлетворительным, периодически беспокоили легко выраженные боли в суставах, однако припухлость их и скованность отсутствовали. Протеинурия не превышала 0,5 г/сут. При обследовании в клинике в апреле

2021 г. года СОЭ 12 мм/ч, СРБ 0,9 мг/л, протеинурия 0,4 г/сут, расчетная скорость клубочковой фильтрации 92 мл/мин/1,73 м².

Н.В. Чеботарева. В данном наблюдении заподозрить АА-амилоидоз у пациентки с длительным анамнезом РА позволяла нарастающая протеинурия, которая не сопровождалась изменениями мочевого осадка и артериальной гипертонией. Первоначально появление белка в моче трактовалось как проявление хронического пиелонефрита, хотя у пациентки с 10-летним анамнезом РА и стойким сохранением высокой воспалительной активности несмотря на базисную терапию правильнее было бы сразу предполагать диагноз АА-амилоидоза, не дожидаясь дальнейшего нарастания протеинурии. Изменения в моче и клинические симптомы не позволяют надежно предсказать тип поражения почек при РА, поэтому пациентам с необъяснимыми протеинурией и хронической болезнью почек показана нефробиопсия. Учитывая системность заболевания, альтернативой ей может быть биопсия других органов и тканей, например, слизистой оболочки прямой кишки или подкожной жировой клетчатки. Развитию АА-амилоидоза способствовало сохранение высокой воспалительной активности РА, которую длительно не удавалось контролировать стандартными БПВП. Эффективность олокизумаба у больных РА, осложнившимся АА-амилоидозом, не изучалась, хотя в клиническом исследовании применение этого препарата привело к снижению уровня SAA. Кроме того, опубликовано несколько серий наблюдений, отражающих опыт применения других ингибиторов ИЛ-6 при этом заболевании. I. Miyagawa и соавт. оценивали эффективность тоцилизумаба (8 мг/кг каждые 4 недели) у 5 больных РА и АА-амилоидозом [29]. У всех пациентов определялась высокая активность РА (средний счет CDAI 33,9, средняя концентрация СРБ 29,8 мг/л) несмотря на терапию БПВП или этанерцептом. У 4 пациентов, в том числе у 2 больных, не ответивших на ингибитор ФНО, лечение тоцилизумабом привело к улучшению почечной дисфункции, включая протеинурию, и значительному снижению концентрации SAA. У всех больных через 1 год не было выявлено прогрессирования поражения почек, а счет SDAI снизился с 33,9 до 4,7 (p=0,012). Авторы сделали вывод, что ингибитор ИЛ-6 оказывает благоприятное влияние на течение АА-амилоидоза у больных РА, в том числе при отсутствии ответа на другие препараты. Y. Okuda и соавт. сопоставили результаты применения тоцилизумаба и ингибиторов ФНО у 42 пациентов с различными ревматологическими заболеваниями, осложнившимися АА-амилоидозом [30]. В течение 5 лет доля пациентов, продолжавших лечение тоцилизумабом, значительно превышала долю больных, которые продолжали прием ингибитора ФНО (90,4% и 34,3%, соответственно). При этом медиана содержания SAA снизилась с 219,2 до 5,0 мкг/мл при применении ингибитора ИЛ-6 и со 143,6 до 38,1 мкг/мл при лечении ингибитором ФНО (p=0,0194), а расчетная скорость клубочковой фильтра-

ции увеличилась у 72,7% и 34,4% больных, соответственно ($p=0,0062$). Приведенные данные указывают на более высокую эффективность ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с АА-амилоидозом, что отражает более значительное снижение содержания острофазовых белков, прежде всего SAA, при лечении препаратами этой группы по сравнению с таковым при применении ингибиторов ФНО. Однако следует учитывать, что эти результаты были получены не в рандомизированном клиническом исследовании. В нашем наблюдении назначение олокизумаба позволило добиться не только быстрого уменьшения воспалительной активности, но и уменьшения протеинурии, хотя срок наблюдения пациентки все же слишком короткий, чтобы судить о течении АА-амилоидоза.

С.В. Моисеев. Разработка оригинального отечественного ингибитора ИЛ-6 имеет важное значение для улучшения результатов лечения РА. Эффективность и безопасность олокизумаба у больных РА были подтверждены в крупных международных клинических исследованиях, которые проводились не только в России, но и во многих других странах мира. Основным показателем к назначению олокизумаба пациентам с РА является неэффективность по крайней мере двух стандартных БПВП или противопоказания к их применению. Препарат можно назначать и при отсутствии ответа на ингибиторы ФНО. Олокизумаб может использоваться в качестве ГИБП не только второй, но и первой линии, например, при высокой концентрации СРБ и наличии других признаков высокой воспалительной активности заболевания. Представляет интерес изучение эффективности олокизумаба у пациентов с РА, осложнившимся АА-амилоидозом, учитывая положительный опыт применения других ингибиторов ИЛ-6 при этом состоянии.

Конфликт интересов: нет.

- Atzinger CB, Guo JJ. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs in a national, privately insured population: utilization, expenditures, and Price Trends. *Am Health Drug Benefits* 2017;10(1):27-36.
- Laires PA, Exposto F, Mesquita R, et al. Patients' access to biologics in rheumatoid arthritis: a comparison between Portugal and other European countries. *Eur J Health Econ* 2013;14(6):875-85.
- Shaw S, Bourne T, Meier C, et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs* 2014;6(3):774-82.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685-99.
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international Task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
- Srirangan S, Choy CH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2010;2(5):247-56.
- Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:15-24.
- Nasonov E, Fatenejad S, Korneva E, et al. Safety and efficacy of olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate - CRED01 Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-olokizumab-in-a-phase-iii-trial-of-patients-with-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis-inadequately-controlled-by-methotrexate-credo1-study/>. Accessed April 13, 2021.
- An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2019;38(10):2717-26.
- Насонов Е.Л., Лисицына Т.А., Зоннова Е.В., Кузькина С.М. Влияние олокизумаба на исход, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология* 2021;59(1):62-9 [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2021;59(1):62-9 (In Russ.)].
- Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised Phase IIb study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(9):1607-15.
- Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol* 2016;26(1):15-23.
- Насонов Е.Л. (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya (Russian clinical guidelines. Rheumatology)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017:464 p. (In Russ.)].
- Тареев Е.М. К учению о так называемом неспецифическом инфекционном артрите. *Советская медицина* 1953;(6):15-21 [Tareev EM. To the doctrine of the so-called nonspecific infectious arthritis. *Sovetskaya Meditsina* 1953;(6):15-21 (In Russ.)].
- Тареев Е.М. Висцеральные поражения при системных васкулитах и ревматоидном артрите. *Советская медицина* 1956;(5):10-8 [Tareev EM. Visceral lesions in systemic vasculitis and rheumatoid arthritis. *Sovetskaya Meditsina* 1956;5:10-8 (In Russ.)].
- Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):907-27.
- Hyldegar C, Hilberg O, Pedersen AB, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1700-6.
- Gochuico BR, Avil NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168:159-66.
- Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93(5):1207-16.
- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):17-28.
- Удочкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Современная ревматология* 2013;3:25-32. [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology* 2013;3:25-32 (In Russ.)].
- Ganz T. Hcpicidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.
- Isaacs JD, Harari O, Kobold U, et al. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R204.
- Burmester GR, Hagino O, Dong Q, et al. Unique changes in hemoglobin with sarilumab versus adalimumab are independent of better disease control in patients with rheumatoid arthritis (RA). 2018 ACR/ARHP Annual Meeting, October 19-24, 2018 in Chicago, IL, USA.
- Paudyal S, Yang FM, Rice C, et al. End-stage renal disease in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46(4):418-22.
- Guis M, Carvalho A, Sousa P et al. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of 53 renal biopsies. *Port J Nephrol Hypert* 2017;31(1):25-30.
- Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия* 2020;29(1):13-24 [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy* 2020;29(1):13-24 (In Russ.)].
- Саркисова И.А., Рамеев В.В., Козловская Л.В. Факторы риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом. *Нефрология и диализ* 2007;9(3):346 [Sarkisova IA, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Risk factors for development and progression of AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Nefrologiya i dializ* 2007;9(3):346 (In Russ.)].
- Miyagawa I, Nakayama S, Saito K, et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. *Mod Rheumatol* 2014;24(3):405-9.
- Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2014;24(1):137-43.

Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis

S. Moiseev, P. Novikov, N. Chebotareva, S. Gulyaev, N. Bulanov, T. Schevtsova, E. Shchegoleva

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Olokizumab is a new humanized monoclonal antibody targeting IL-6 that is approved for treatment of patients with moderately severe or severe active rheumatoid arthritis despite

therapy with methotrexate and other conventional disease-modifying antirheumatic drugs or biologic agents. The efficacy and favorable safety profile of olokizumab in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had previously failed methotrexate or tumour necrosis factor inhibitors were established in the several international 3 phase clinical trials (CREDO). The authors present two cases of successful olokizumab administration and discuss the indications for its use in patients with rheumatoid arthritis to achieve clinical improvement and to prevent progression of AA-amyloidosis.

Key words. *Olokizumab, IL-6 inhibitor, rheumatoid arthritis, AA-amyloidosis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia.

To cite: Moiseev S, Novikov P, Chebotareva N, et al. Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):67-74 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-67-74.