

Е.Ю. Панасюк, В.Н. Амирджанова, Е.Н. Александрова, Е.Г. Губарь, Г.В. Лукина, Е.Л. Лучихина,
Е.С. Цветкова, Т.Н. Гавва, Е.Ф. Федоренко, А.С. Авдеева, Н.В. Климова, Е.Л. Насонов
Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

БЫСТРЫЙ ЭФФЕКТ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Контакты: Елена Юрьевна Панасюк panasyuk_elena@mail.ru

Цель — оценить эффективность двух инфузий тоцилизумаба (ТЦЗ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включено 43 пациента преимущественно женского пола (м:ж — 10:33), среднего возраста, с длительностью РА $5,6 \pm 4,74$ года, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с высокой активностью воспалительного процесса до начала терапии ТЦЗ (DAS 28 — 6,3), которые получали различные базисные противовоспалительные препараты, в том числе метотрексат и глюкокортикоиды, без достаточного терапевтического эффекта. Лечение ТЦЗ осуществлялось по стандартной схеме, доза препарата составила 8 мг/кг на каждую инфузию. Эффективность терапии оценивали через 4 нед после каждой инфузии по динамике индекса DAS 28, его отдельных компонентов и HAQ.

Результаты. Установлено, что у пациентов с РА после первой инфузии ТЦЗ наблюдалась достоверная положительная динамика основных клинико-лабораторных параметров активности заболевания ($p < 0,0001$ во всех случаях), которая нарастала после второй инфузии ТЦЗ. Отмечено снижение DAS 28 до 4,1 и 3,1 после каждой инфузии, уменьшение числа пациентов с высокой и увеличение числа пациентов с низкой/умеренной активностью заболевания. При этом после второй инфузии препарата более чем у 20% пациентов развилась ремиссия заболевания. Хороший эффект терапии отмечен после первой инфузии у 14% пациентов, после второй инфузии — у 51%.

Выводы. ТЦЗ оказывает быстрое статистически значимое положительное влияние на основные клинические и лабораторные параметры активности РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, лечение

RAPID EFFECT OF TOCILIZUMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS

E.Yu. Panasyuk, V.N. Amirzhanova, E.N. Aleksandrova, E.G. Gubar, G.V. Lukina, E.L. Luchikhina, E.S. Tsvetkova,
T.N. Gavva, E.F. Fedorenko, A.S. Avdeyeva, N.V. Klimova, E.L. Nasonov
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Elena Yuryevna Panasyuk panasyuk_elena@mail.ru

Objective: to evaluate the efficiency of two tocilizumab (TCZ) infusions in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The study enrolled 43 middle-aged patients with RA, mainly female ones (male/female ratio 10:33) with a RA history of 5.6 ± 4.74 years, who were seropositive for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and had high disease activity scores (DAS 28 — 6.3) prior to TCZ treatment and received disease-modifying anti-inflammatory agents, including methotrexate and glucocorticoids without providing any therapeutic effect. Therapy with TCZ was performed by the standard regimen; the dose of the drug was 8 mg/kg per infusion. The therapeutic effectiveness was evaluated 4 weeks after each infusion and by the time course of changes in DAS 28, its individual components, and health assessment questionnaire scores.

Results. After the first TCZ infusion, the patients with RA were found to have significant positive changes in the major clinical and laboratory parameters of disease activity ($p < 0.0001$ in all cases) that progressed after the second TCZ infusion. There were reductions in DAS 28 to 4.1 and 3.1 after each infusion and in the number of patients with high disease activity and an increase in that of patients with low/moderate one. At the same time, more than 20% of the patients developed remission after the second infusion. A good therapeutic effect was noted in 14 and 51% of the patients after the first and second infusions, respectively.

Conclusion. TCZ exerts a rapid statistically significant positive effect on the major clinical and laboratory parameters of RA activity.

Key words: rheumatoid arthritis, tocilizumab, treatment

Согласно современной концепции «Лечение до достижения цели — Treat To Target», сформулированной Европейской противоревматической лигой, целью фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) является достижение ремиссии [1, 2]. Реализация этой концепции зависит от рационального использования (раннее назначение и строгий контроль эффективности терапии) традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [3–6]. Заметное место среди них занимают моноклональные антитела (мАТ), вызывающие деплецию В-лимфоцитов (ритуксимаб — РТМ) и ингибиторы фактора некроза опухоли α

(ФНО α): инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб и др. Еще одна перспективная «мишень» для противоревматических препаратов, вызывающая особый интерес, — интерлейкин (ИЛ) 6, гиперпродукция которого рассматривается как важный иммунопатологический механизм воспаления, деструкции суставов и аутоиммунных реакций при РА [7–9]. Недавно было показано, что ИЛ 6, с одной стороны, стимулирует образование субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов — Th17-клеток, которые синтезируют ИЛ 17, являющийся важным медиатором воспаления и деструкции суставов при РА, а с другой — блокирует образование Т-регуляторных лимфоцитов, контролирующих развитие ауто-

иммунных реакций [10]. Кроме того, ИЛ 6 – один из ключевых медиаторов системных проявлений РА, таких как лихорадка, гиперпродукция острофазовых белков (С-реактивный белок – СРБ – и др.), анемия, тромбоцитоз, кахексия, системный остеопороз, амилоидоз, атеросклеротическое поражение сосудов и депрессия.

Это послужило основанием для разработки и внедрения в клиническую практику препарата тоцилизумаб (ТЦЗ), который представляет собой гуманизированные моноклональные антитела к рецепторам ИЛ 6 (Тocilizumab, АКТЕМРА, «Ф. Хофман-Ля Рош Лтд», Швейцария) и является первым и единственным препаратом, блокирующим эффекты ИЛ 6 [11].

Данные рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), обобщенных в наших предыдущих публикациях [11, 12], обзорах других авторов [13, 14], а также метаанализах, свидетельствуют о том, что монотерапия ТЦЗ [15] и комбинированная терапия ТЦЗ, метотрексатом (МТ) и другими БПВП [16, 17] эффективно подавляет клинические проявления РА, а также прогрессирование деструкции суставов [18]. Хотя контролируемых исследований эффективности ТЦЗ по сравнению с другими ГИБП не проводилось, метаанализ результатов РПКИ свидетельствует о том, что у пациентов, резистентных к терапии МТ и ингибиторами ФНО α, ТЦЗ, по крайней мере, не уступает другим ГИБП [19–22] и характеризуется приемлемым профилем безопасности [23].

Наряду с противовоспалительным и антидеструктивным действием, одной из важных характеристик БПВП (синтетических и биологических) является быстрота наступления эффекта. Хорошо 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 [24]. Однако клинический эффект современных синтетических БПВП развивается медленно (через 2–3 мес), несмотря на применение насыщающей дозы препаратов (лефлуномид) или ее быстрой эскалации (МТ). Именно с необходимостью быстрого подавления болей в суставах связано широкое применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), но они не влияют на прогрессирование деструкции суставов и могут вызывать развитие тяжелых побочных эффектов [25]. В определенной степени это относится и к глюкокортикоидам (ГК), основным показанием для назначения которых является быстрое подавление воспаления до начала действия БПВП (bridge-therapy). В то же время длительный неконтролируемый прием ГК приводит к развитию широкого спектра побочных эффектов и ассоциируется с ухудшением прогноза у пациентов с РА [26].

Данные РПКИ OPTION и TOWARD (n=1008) свидетельствуют о быстром развитии клинического эффекта после первой инфузии ТЦЗ [27, 28]. Через 4 нед 20%, 50% и 70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) наблюдалось 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 СРБ на 22,4 и 0,44 мг/л и увеличением концентрации гемоглобина на 6,7 и 1,3 г/л соответственно (p<0,0001). В целом, хороший/умеренный эффект по критериям EULAR при назначении ТЦЗ отмечен

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы (M±SD)	49,1±11,2
Мужчины:Женщины	10:33
Длительность РА, годы (M±SD)	5,6±4,74
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	1 (2)
II	18 (42)
III	21 (49)
IV	3 (7)
Функциональная недостаточность, n (%):	
I	8 (19)
II	35 (81)
Активность РА по DAS 28, n (%):	
умеренная	10 (23)
высокая	33 (77)
РФ+, n (%)	
высоко позитивный	35 (81)
низко позитивный	2 (5)
негативный	6 (14)
АЦЦП+, n (%)	
высоко позитивный	33 (77)
низко позитивный	3 (7)
негативный	7 (16)
ЧБС (28), Ме [25-й; 75-й квартили]	13 [8; 17]
ЧПС (28), Ме [25-й; 75-й квартили]	12 [8; 18]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й квартили]	40 [30; 70]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й квартили]	32,8 [19,7; 73,5]
DAS 28 (M±SD)	6,3±0,85
HAQ, Ме [25-й; 75-й квартили]	1,74 [1,25; 2,25]
Метотрексат, n (%)*	36 (83,7)
Лефлуномид, n (%)	5 (11,6)
Глюкокортикоиды, n (%)**	26 (60,5)
Гидрохлорохин, n (%)	3 (7)
Сульфасалазин, n (%)	1 (2,3)

Примечание. * – средняя доза 15,1 мг; ** – средняя доза 7,2 мг; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов.

у 61,1% пациентов, а в контроле – только у 17,2% (p<0,0001). Сходные данные были получены и в других РПКИ, при изучении эффективности комбинированной терапии ТЦЗ и МТ у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α [29], МТ и БПВП [18, 30, 31], а также на фоне монотерапии ТЦЗ [32]. В дальнейшем быстрое действие ТЦЗ (в течение 2–4 нед после первой инфузии препарата) было продемонстрировано в серии открытых исследований, касающихся его применения в реальной клинической практике [33–38], в том числе в российском исследовании ЛОРНЕТ [39].

Материал и методы

В работе представлены данные, касающиеся эффективности двух инфузий ТЦЗ у 43 пациентов с достоверным

Таблица 2

Динамика основных клинических и лабораторных параметров на фоне лечения тоцилизумабом, Ме [25-й; 75-й квартили]

Параметры	До лечения	Через 4 нед	Через 8 нед
ЧБС (28)	13 [10; 21]	8 [4; 11]	3 [1; 7]
ЧПС (28)	12 [9; 18]	5 [2; 9]	3 [1; 6]
СРБ, мг/л	33,5 [17,8; 56,6]	0,8 [0,4; 3,9]	0,5 [0,17; 0,9]
СОЭ, мм/ч	40 [30; 70]	10 [6; 16]	6 [4; 10]
Гемоглобин, г/л	117 [104; 128]	125 [113; 134]	128 [121; 138]*
Общая оценка активности болезни врачом, мм по ВАШ	62,5 [53; 74] n=34	33 [21; 51] n=31	26 [15; 39] n=29
Общая оценка активности болезни больным, мм по ВАШ	67 [59; 77] n=42	44 [30; 55] n=41	32 [20; 55] n=39
Интенсивность боли, мм по ВАШ	66 [52; 74]	37 [22; 52]	29,5 [14; 40] n=38
HAQ	1,75 [1,25; 2,25]	1,125 [0,75; 1,625]	0,875 [0,5; 1,375]**

Примечание. * – n=41; ** – n=38.

диагнозом РА [40], вошедших в исследование ЛОРНЕТ [39], которые наблюдаются в НИИР РАМН. Подавляющее большинство пациентов были женского пола, среднего возраста, с большой продолжительностью болезни, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, до начала терапии ТЦЗ получали различные БПВП, в том числе МТ и ГК, без достаточного терапевтического эффекта (табл. 1). Лечение ТЦЗ осуществлялось по стандартной схеме, доза препарата составила 8 мг/кг на каждую инфузию.

Эффективность терапии оценивали через 4 нед после каждой инфузии по динамике индекса DAS 28 [41], его отдельных компонентов и HAQ [42].

Сывороточную концентрацию СРБ (нормальный уровень $\leq 5,0$ мг/л) и IgM РФ (верхняя граница нормы 15,0 МЕ/мл) измеряли иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия). При этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария); верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл. Выделены высоко позитивные ($>45,0$ МЕ/мл), низко позитивные (16,0–45,0 МЕ/мл) и негативные ($\leq 15,0$ МЕ/мл) уровни IgM РФ, а также высоко позитивные ($>50,0$ ЕД/мл), низко позитивные (18,0–50,0 ЕД/мл) и негативные ($\leq 17,0$ ЕД/мл) уровни АЦЦП.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 для Windows (StatSoft Inc., USA) и включала следующие критерии: Шапиро–Уилкса для оценки согласования плотности распределения исследуемых показателей с плотностью нормального распределения, однофакторный дисперсионный анализ Фридмана. Число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов до начала лечения хорошо согласовывалось с нормальным распределением, однако к 4-й неделе терапии согласование стало плохим, и наоборот, HAQ приобрел хорошее согласование

с нормальным распределением с 4-й недели, DAS 28 сохранял хорошее согласование с течением времени, остальные показатели плохо согласовались с нормальным распределением, в связи с чем в качестве характеристик положения и рассеяния приведены выборочные медиана и межквартильный интервал, кроме индекса DAS 28, возраста, длительности заболевания и средних доз БПВП.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с РА после первой инфузии ТЦЗ наблюдалась достоверная положительная динамика основных клинико-лабораторных параметров активности заболевания ($p < 0,0001$ во всех случаях), которая нарастала после второй инфузии ТЦЗ (табл. 2). Отмечено снижение DAS 28 (рис. 1, а), уменьшение числа пациентов с высокой и увеличение числа пациентов с низкой/умеренной активностью заболевания (рис. 1, б). При этом после второй инфузии препарата более чем у 20% пациентов развилась ремиссия заболевания. Хороший эффект терапии отмечен после первой инфузии у 14% пациентов, в то время как после второй инфузии – у 51% пациентов (рис. 2).

Недавно были опубликованы результаты нескольких исследований (IIIБ–IV фазы) ТЦЗ и ретроспективного анализа его применения в реальной клинической практике, сопоставление которых с полученными нами результатами представляет несомненный интерес. Пациенты, включенные в исследования, не отличались по основным демографическим и клиническим параметрам от наблюдавшихся нами больных. Отмечены быстрое снижение активности воспалительного процесса по DAS 28 и высокая частота развития ремиссии (23–80%) после второй инфузии препарата. Примечательно, что частота «хорошего» эффекта (EULAR) после второй инфузии препарата по данным крупного международного исследования ACT-SURE (51%) [33] полностью соответствует нашим результатам (51,2%; см. рис. 2). Быстрый противовоспалительный эффект ТЦЗ подтвержден в исследовании ACT-RAY, которое было посвящено оценке влияния лечения на проявления остеоита, синовита и эрозий по данным МРТ. В этой работе положи-

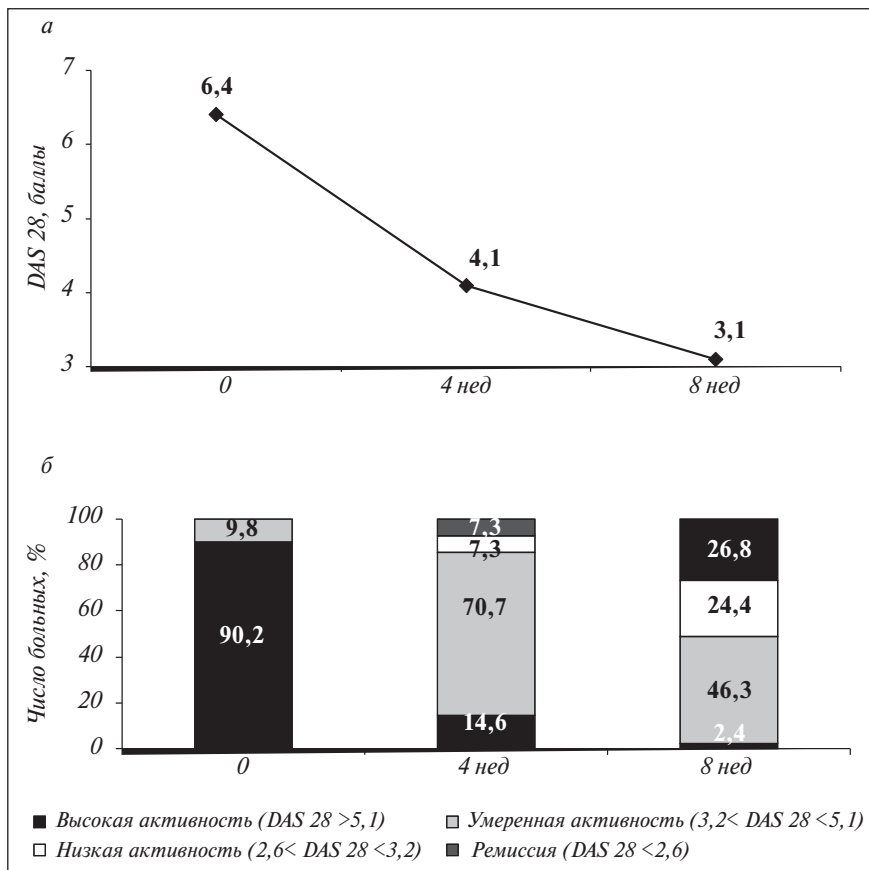


Рис. 1. Динамика индекса DAS 28 (а) и активности заболевания (EULAR) (б)

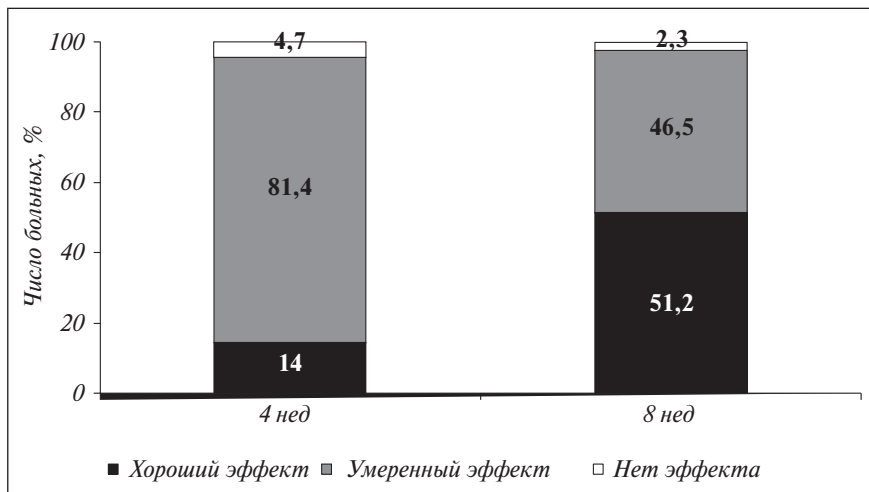


Рис. 2. Эффективность терапии по критериям EULAR

тельная динамика синовита наблюдалась через 2 нед после инфузии ТЦЗ [43]. В исследовании ROSE 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 [34].

Как уже отмечалось, данные метаанализов свидетельствуют о сходной эффективности ГИБП при РА в течение 6–12 мес терапии, однако сравнения быстроты развития эффекта до сих пор не проводилось. Это послужило основанием для проведения предварительного анализа мате-

риалов, касающихся быстроты наступления эффекта на фоне лечения ТЦЗ по сравнению с ИНФ и РТМ в рамках российского регистра ГИБП (АРБИТР) [44, 45]. У всех пациентов отмечались высокая клиническая и лабораторная активность заболевания, резистентность к стандартной терапии БПВП, а у 1/3 пациентов, леченных РТМ, – и к ИНФ. Через 8 нед после начала терапии в обеих группах отмечено снижение ЧБС, ЧПС, лабораторных показателей активности воспаления и индекса DAS 28. Число пациентов с хорошим/умеренным эффектом терапии (EULAR) в группе, получавшей ТЦЗ, было выше, чем при использовании РТМ. Сходные данные получены J. Kaufmann и соавт. [46], которые проанализировали эффективность ингибиторов ФНО α и ТЦЗ у 298 пациентов, вошедших в регистр RABBIT. Через 4 нед у пациентов, получавших ТЦЗ, отмечено снижение DAS 28 на 50%, а на фоне лечения ингибиторами ФНО α – на 40%, а через 12 нед – соответственно на 52% (-2,6 балла) и 38% (-1,8 балла). J.S. Smolen и D. Aletaha [47] сопоставили материалы исследований ТЦЗ (OPTION, LITHE и TOWARD) и ИНФ (ATTRACT). Через 6 мес частота ремиссии по DAS 28 была существенно выше на фоне лечения ТЦЗ (29,6%), чем при назначении ИНФ (13,2%), однако при использовании «клинического индекса активности» и «упрощенного индекса активности» эти различия нивелировались. По мнению авторов, такое расхождение связано с более значимым «вкладом» значения СОЭ в индекс DAS 28. У наших больных ТЦЗ также обеспечивал более выраженное снижение СОЭ (и уровня СРБ) на фоне лечения ТЦЗ, чем РТМ и ИНФ. Однако в работе J.S. Smolen и соавт. сравнивался не ранний (8 нед), а поздний (24 нед) эффект этих препаратов.

Клиническое значение более быстрого, чем у других ГИБП, действия ТЦЗ (в первую очередь, в отноше-

нии лабораторных параметров активности воспаления и ЧБС) для прогноза РА требует дальнейшего изучения. Установлено, что при РА исходная концентрация СРБ (и СОЭ) коррелирует с прогрессированием деструкции суставов [48], риском развития остеопороза [49] и кардиоваскулярной патологии [50]. По данным исследования АСТ-RAY, увеличение концентрации СРБ (>10 мг/л) является предиктором быстрой (через 12 нед) положительной динамики остеоита, синовита и эрозий по данным МРТ на фоне лечения ТЦЗ [43]. Примечательно, что, по нашим данным, у пациентов с «хорошим» эффектом терапии ТЦЗ через 8 нед исходная

концентрация СРБ (37,5 мг/л) была несколько выше, чем у пациентов с «умеренным» эффектом терапии (26,1 мг/л).

Наконец, в недавних исследованиях было показано, что ИЛ 6 является одним из основных медиаторов болей в суставах при артрите [51]. Можно предположить, что более выраженное снижение ЧБС на фоне лечения ТЦЗ, по сравнению с РТМ, связано с прямым антиноцицептивным

действием ТЦЗ, блокирующим ИЛ 6-зависимый компонент «артритической» боли.

Таким образом, ТЦЗ является эффективным ГИБП, оказывающим быстрый положительный эффект в отношении широкого спектра клинических проявлений и лабораторных нарушений РА. Его применение может способствовать уменьшению потребности в НПВП и ГК.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsm J.W.J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
- 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.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290–331.
- Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861–71.
- Van Vollenhoven R.F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:531–41.
- 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.
- Dayer J.M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology* 2010;49:15–24.
- Assier E., Boissier M.-C., Dayer J.-M. Interleukin-6: from identification of the cytokine to development of targeted treatments. *Joint Bone Spine* 2010;77(6):532–6.
- Melamed C.J. Recent advances in neutralizing the IL-6 pathway in arthritis. *Open Access Rheum Res Rev* 2009;1:133–50.
- Kimura A., Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/IL17 balance. *Eur J Immunol* 2010;40:1830–5.
- Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). *Тер арх* 2010;5:64–71.
- Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба (Актемры) при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2009;3(Прил.):18–35.
- Hushaw L.L., Sawaqed R., Sweis G. et al. Critical appraisal of tocilizumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:143–52.
- Patel A.M., Moreland L.W. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. *Drug Design Dev Ther* 2010;4:263–78.
- 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;20(3):222–32.
- An M.M., Zou Z., Shen H. et al. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(1):49–59.
- Singh J.A., Beg S., Lopez-Olivo M.A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systemic review. *J Rheumatol* 2011;38(1):10–20.
- 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; 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(3):609–21.
- 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 rewrites informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:976–86.
- 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 agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(2):266–71.
- 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* 2011;40(1):1–7.
- 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.
- 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* 2011; 50(3):552–62.
- Smolen J.S., Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2009;11:204.
- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
- Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Имаметдинова Г.Р. и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. *Науч-практич ревматол* 2010;2:30–6.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
34. Yazici Y., Curtis J.R., Ince A. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with moderate to severe RA and previous inadequate response to DMARD: the ROSE study. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl.):S754.
35. Hirabayashi Y., Ishii T., Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Rheum Int* 2010;30(8):1041–8.
36. 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.
37. 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* 2011;21(2):122–33.
38. 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(5):755–9.
39. Насонов Е.Л., Панасюк Е.Ю., Буддаков С.Г. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). *Науч-практич ревматол* 2010; 2:21–9.
40. Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
41. Fransen J., Stucki G., van Riel P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum (Arthr Care Res)* 2003; 49:S214–S224.
42. Fries J.F., Spitz P.W., Kraines G.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1980;23:137–45.
43. Troum P.M., Peterfy C.G., Kaine J.L. et al. Baseline CRP predicts early improvement in synovitis, osteitis, and erosion on MRT in RA patients with tocilizumab: results from the ACT-RAY MRI study. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl.):S49–S50.
44. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. от имени исследовательской группы. Применение инфликсимаба у больных ревматоидным артритом в клинической практике (по данным Российского регистра). *Тер арх* 2009;38:65–9.
45. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. Промежуточные результаты Российского регистра применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (препарат ритуксимаб) при ревматоидном артрите. *Рус мед журн* 2008;16(24):1596–601.
46. Kaufmann J., Feist E., Schmidt H. et al. Comparison of the efficacy of tocilizumab and TNF- α inhibitors on the DAS28 in «real life» conditions in rheumatoid arthritis (RA) patients after DMARD failure. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl.):S22.
47. 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(1):43–52.
48. Van Leeuwen M.A., van der Heijde D.M., van Rijswijk M.H. et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint count, and acute phase reactant. *J Rheumatol* 1994;21:425–9.
49. Гавва Т.Н., Попкова Т.В., Смирнов А.В. и др. Связь между концентрацией СРБ, минеральной плотностью костной ткани и риском кардиоваскулярных нарушений при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2008;3:30–7.
50. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2009;3(Прил.):61–8.
51. Boettger M.K., Leuchtweis J., Kummel D. et al. Differential effects of locally and systemically administered soluble glycoprotein 130 on pain and inflammation in experimental arthritis. *Arthr Res Ther* 2010;12:R140.

Поступила 05.05.2011

О.А. Конева, Л.П. Ананьева, О.Б. Овсянникова, Л.В. Теплова, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, Т.А. Невская, Р.Т. Алекперов, Е.Г. Любимова, Л.Н. Денисов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛОМ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Контакты: Ольга Александровна Конева alloy75@yandex.ru

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) является одной из основных причин смерти при системной склеродермии (ССД). Курация таких пациентов остается сложной и противоречивой. In vitro было показано, что микофенолата мофетил (ММФ) ингибирует избыточную продукцию коллагена I и, следовательно, может быть эффективен при ССД.

Цель — изучить эффективность и безопасность терапии ММФ у больных ССД с клинически значимым ИПЛ в открытом проспективном исследовании.

Материал и методы. 10 больным ССД (у 7 была диффузная, у 3 — лимитированная форма) с ИПЛ назначался ММФ в сочетании с глюкокортикоидами (средняя суточная доза 10 ± 4 мг). Средняя длительность терапии ММФ составила $11,4 \pm 1,3$ мес. До и после терапии ММФ проводилось определение общего кожного счета Роднана, сгибательного индекса, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ), индекса активности (EScSG), выполнялся тест 6-минутной ходьбы (тест 6-МХ).

Результаты. В целом по группе после лечения выявлено достоверное снижение кожного счета (с $12,9 \pm 9,8$ до $5,6 \pm 3,2$; $p=0,036$), EScSG (с $3,9 \pm 1,4$ до $2,25 \pm 1,03$; $p=0,015$), повышение толерантности к физической нагрузке (по данным теста 6-МХ с 446 ± 155 до 535 ± 78 м; $p=0,03$). Уменьшилась выраженность сгибательных контрактур (с 15 ± 21 до $3,7 \pm 11,3$ мм; $p>0,05$). Уровни ФЖЕЛ ($77,8 \pm 18,7$ и $73,8 \pm 11,3\%$) и DLCO ($45 \pm 14,4$ и $42 \pm 16,4\%$) значимо не изменились. Клинически значимое (на 10% и более) снижение ФЖЕЛ отмечено у 3, ДСЛ — у 1 пациента. У остальных больных показатели функциональных легочных тестов оставались стабильными. Переносимость ММФ была удовлетворительной. Все пациенты закончили курс лечения.