

# Долгосрочная безопасность и эффективность препарата тоцилизумаб у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML28124)

Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>, Станислав М.Л.<sup>1</sup>, Мазуров В.И.<sup>3</sup>, Черных Т.М.<sup>4</sup>, Сороцкая В.Н.<sup>5</sup>, Сальникова Т.С.<sup>5</sup>, Сайковский Р.С.<sup>6</sup>, Решетько О.В.<sup>7</sup>, Попова Т.А.<sup>8</sup>, Шмидт Е.И.<sup>9</sup>, Тюрин В.П.<sup>10</sup>, Шилкина Н.П.<sup>11</sup>, Бокарев И.Н.<sup>12</sup>, Каневская М.З.<sup>12</sup>, Якушин С.С.<sup>13</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; <sup>5</sup>ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия; <sup>6</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия; <sup>7</sup>ГУЗ «Саратовский областной госпиталь для ветеранов войн», Саратов, Россия; <sup>8</sup>МАУЗ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия; <sup>9</sup>ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; <sup>10</sup>ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>11</sup>ГУЗ ЯО «Клиническая больница №8», Ярославль, Россия; <sup>12</sup>ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамешидзе Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; <sup>13</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия <sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>3</sup>191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; <sup>4</sup>394066, Воро-

**Цель исследования** — оценить долгосрочную безопасность и эффективность терапии препаратом тоцилизумаб (ТЦЗ) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) умеренной и высокой активности, завершивших основное исследование WA19926, а также частоту достижения стойкой безлекарственной ремиссии.

**Материал и методы.** Проведено открытое многоцентровое долгосрочное расширенное исследование III фазы с одной группой (ML28124), в которое включено 49 пациентов с ранним РА умеренной и высокой активности, в том числе 36 (73,5%) женщин и 13 (26,5%) мужчин, средний возраст 53,3±10,8 года. Все пациенты получили внутривенно инфузию ТЦЗ в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед на протяжении 104 нед (27 инфузий). Критерии оценки безопасности: частота и тяжесть всех нежелательных реакций (НР), серьезных нежелательных реакций (СНР) и НР, представляющих особый интерес; частота НР, приводящих к изменению дозы или прекращению участия в исследовании; частота возникновения клинически значимых лабораторных отклонений. Анализ эффективности (вторичные конечные точки) включал изменения в динамике индекса активности заболевания по 28 суставам, рассчитанного с использованием скорости оседания эритроцитов (DAS28-СОЭ) и упрощенного индекса активности болезни SDAI, числа болезненных и припухших суставов (ЧБС и ЧПС); число пациентов, достигших безлекарственной ремиссии; время до обострения РА у пациентов, достигших безлекарственной ремиссии.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что общая частота развития НР составляет 69,4%, частота развития СНР — 10,2%; доля СНР составляла 6,9% от общего числа НР, НР «особого интереса» — 17,2% от общего числа НР. Более трети НР (35,6%) привели к изменению дозы, или прерыванию лечения, или полному прекращению терапии. Среди лабораторных клинически значимых отклонений от нормы выявлены отклонения в общем анализе крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, креатинин крови, глюкоза). Анализ результатов оценки эффективности показал, что основные показатели активности заболевания (DAS28-СОЭ, SDAI, ЧПС, ЧБС), снижались в ходе 104-недельного наблюдения по сравнению с исходным уровнем. Частота развития безлекарственной ремиссии составляла 71,4%; рецидива — 40,0% (медиана времени до рецидива равнялась 23 нед).

Полученные результаты свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности ТЦЗ при долгосрочном лечении раннего РА и соответствуют результатам, полученным ранее.

**Ключевые слова:** базисные противовоспалительные препараты; ранний ревматоидный артрит; ремиссия; интерлейкин 6; тоцилизумаб.

**Для ссылки:** Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Мазуров ВИ и др. Долгосрочная безопасность и эффективность препарата тоцилизумаб у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML28124). Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):280-285.

## LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF TOCILIZUMAB IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS OF MODERATE OR HIGH ACTIVITY (RESULTS OF PHASE III MULTICENTER EXTENSION CLINICAL STUDY ML28124)

Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>, Stanislav M.L.<sup>1</sup>, Mazurov V.I.<sup>3</sup>, Chernykh T.M.<sup>4</sup>, Sorotskaya V.N.<sup>5</sup>, Salmnikova T.S.<sup>5</sup>, Saikovskiy R.S.<sup>6</sup>, Reshet'ko O.V.<sup>7</sup>, Popova T.A.<sup>8</sup>, Shmidt E.I.<sup>9</sup>, Tyurin V.P.<sup>10</sup>, Shilkina N.P.<sup>11</sup>, Bokarev I.N.<sup>12</sup>, Kanevskaya M.Z.<sup>12</sup>, Yakushin S.S.<sup>13</sup>

**Objective:** to assess the long-term safety and efficiency of tocilizumab (TCZ) therapy in patients with early rheumatoid arthritis (RA) of moderate and high activity, who have completed the basic WA19926 study, as well as the rate of sustained drug-free remission.

**Subjects and methods.** A long-term open-label multicenter Phase III extension study (ML28124) was conducted using a group of 49 patients (36 (73.5%) women and 13 (26.5%) men; mean age 53.3±10.8 years) with early RA of moderate and high activity. All the patients received an intravenous infusion of TCZ 8 mg/kg every 4 weeks for 104 weeks (a total of 27 infusions). The safety assessment criteria were the rate and severity of all adverse events (AE), serious AE (SAE), and AE of particular interest; the rate of AE causing drug dosage changes or withdrawal from the study; the frequency of clinically significant laboratory abnormalities. The analysis of efficiency (secondary end points) included changes of DAS28, which was calculated using erythrocyte sedimentation rate (ESR) (DAS28-ESR) and SDAI, the of tender joint count (TJC) and swollen joint count (SJC), the number of patients who had achieved drug-free remission; and the time to a RA exacerbation in patients who had achieved non-drug remission.

неж, Московский проспект, 151; \*300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а; \*115682, Москва, Ореховый бульвар, 28; \*410002 г. Саратов, ул. Соборная, 22; \*620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189; \*119049, Москва, Ленинский проспект, 8; \*105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70; \*150030, Ярославль, Суздальское шоссе, 39; \*129327, Москва, ул. Ленская, 15; \*390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; <sup>4</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; <sup>5</sup>Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia; <sup>6</sup>Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia; <sup>7</sup>Saratov Regional Hospital for War Veterans, Saratov, Russia; <sup>8</sup>City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg, Russia; <sup>9</sup>N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; <sup>10</sup>N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>11</sup>Clinical Hospital Eight, Yaroslavl, Russia; <sup>12</sup>A.K. Erameshantsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; <sup>13</sup>Academician I.P. Pavlov Rязан State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rязан, Russia; <sup>14</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>15</sup>Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; <sup>16</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; <sup>17</sup>151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; <sup>18</sup>1a, Yablochkov St., Tula 300053; <sup>19</sup>28, Orekhovyi Boulevard, Moscow 115682; <sup>20</sup>22, Sobornaya St., Saratov, Russia 410002; <sup>21</sup>189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; <sup>22</sup>8, Leninsky Prospect, Moscow 119049; <sup>23</sup>70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow 105203; <sup>24</sup>39, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl 150030; <sup>25</sup>15, Lenskaya St., Moscow 129327; <sup>26</sup>19, Vysokovoltная St., Rязан 390026

**Контакты:** Евгений Львович Насонов; [nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)

**Contact:** Evgeny Nasonov; [nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)

Поступила 16.04.18

**Results and discussion.** The total rate of AE was found to be 69.4%; that of SAE was 10.2%; SAE were 6.9% of the total number of AE; AE of particular interest were 17.2% of the total number of AE. More than one-third (35.6%) of the AE caused drug dose changes or therapy discontinuation or complete cessation. The laboratory clinically significant abnormalities included those in complete blood cell counts (blood alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total and direct bilirubin, creatinine, and glucose). The evaluation efficiency analysis showed that the main disease activity measures (DAS28-ESR, SDAI, SJC, and TJC) decreased at 104-week follow-up versus at baseline. The rate of drug-free remission was 71.4%; that of recurrence was 40.0% (the median time to recurrence was 23 weeks). The findings suggest that the safety profile of TCZ is acceptable in the long-term treatment of early RA and correspond to earlier results.

**Keywords:** disease-modifying antirheumatic drugs; early rheumatoid arthritis; remission; interleukin 6; tocilizumab.

**For reference:** Nasonov EL, Stanislav ML, Mazurov VI, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with early rheumatoid arthritis of moderate or high activity (results of Phase III multicenter extension clinical study ML28124). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):280-285 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-280-285

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека, которое в отсутствие эффективной терапии быстро приводит к инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Центральное место в развитии хронического воспаления при РА занимают «провоспалительные» цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ1 и др., подавление активности, синтеза или внутриклеточной сигнализации которых с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или низкомолекулярных «таргетных» препаратов рассматривается как новое перспективное направление в лечении этих заболеваний [3–6]. Гуманизированные моноклональные антитела, ингибирующие активность ИЛ6 за счет взаимодействия с рецепторами ИЛ6, – тоцилизумаб (ТЦЗ; актемра®, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) – относятся к числу наиболее эффективных и относительно безопасных препаратов, применяющихся при фармакотерапии РА [3, 7–9]. В 2009 г. в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) в параллельных группах (WA19926, исследование FUNCTION) были оценены эффективность и безопасность внутривенной (в/в) формы ТЦЗ в качестве монотерапии и в комбинации с метотрексатом (MT) у пациентов с ранним РА (n=1162) умеренной и тяжелой степени тяжести [10–12]. Напомним, что в рамках этого исследования пациенты были рандомизированы на 4 группы: монотерапия ТЦЗ (8 мг/кг в/в каждые 4 нед) + плацебо (ПЛ) – группа А; ТЦЗ (8 мг/кг в/в каждые 4 нед) в комбинации с MT (7,5–20 мг/нед) – группа В; ТЦЗ (4 мг/кг) + MT (7,5–20 мг/нед) – группа С; MT (7,5–20 мг/нед) + ПЛ – группа D. Пациенты групп С и D, не достигшие ремиссии (DAS28-СОЭ <2,6), через 52 нед исследования получали ТЦЗ (8 мг/кг). Длительность исследования составила 104 нед. Установлено, что у пациентов, получавших

комбинированную терапию ТЦЗ (8 мг/кг) и MT, ремиссия (DAS28-СОЭ <2,6) сохранялась в течение всего периода исследования почти у половины пациентов (49,3–47,6%), а у пациентов, получавших монотерапию MT, добавление к ней ТЦЗ (8 мг/кг) привело к увеличению частоты ремиссии с 20,2% (52 нед) до 50,1% (104 нед). Длительное лечение ТЦЗ (как в виде монотерапии, так и в комбинации с MT) ассоциировалось с подавлением прогрессирования деструкции суставов и не сопровождалось увеличением частоты нежелательных реакций (НР) [12].

В рамках программы изучения эффективности и безопасности ТЦЗ при раннем РА было проведено открытое многоцентровое расширенное исследование III фазы (ML28124) [13], в которое были включены пациенты, завершившие участие в исследовании WA19926. Целью исследования было оценить длительную безопасность и эффективность терапии ТЦЗ у пациентов с ранним РА и частоту и «стойкость» ремиссии после отмены ТЦЗ

#### Материал и методы

Открытое многоцентровое длительное расширенное исследование III фазы (ML28124) проводилось на базе 12 аккредитованных медицинских центров на территории Российской Федерации в период с мая 2012 г. по июнь 2015 г. и соответствовало принципам Хельсинкской декларации ВОЗ (2008). Из 50 человек, прошедших скрининг, в исследование были включены 49 пациентов: 36 (73,5%) женщин и 13 (26,5%) мужчин, средний возраст – 53,3±10,8 года; 43 пациента завершили исследование и 6 (12,2%) пациентов преждевременно прекратили участие в исследовании: четверо – по причине отзыва согласия, один – по причине НР (туберкулеза) и один – из-за низкой приверженности протоколу. Общая характеристика 49 пациентов, которые получили хотя бы одну инфузию ТЦЗ («Чугай Фарма Мануфактуринг Ко., Лтд») в дозе 8 мг/кг, представлена в табл. 1. Первый визит проводили через 4 нед

(но не позднее 12 нед) после последней инфузии ТЦЗ в основном исследовании. Допускалось дополнительное применение пациентами сопутствующих базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а из соображений безопасности доза ТЦЗ могла быть скорректирована в меньшую сторону.

Эффективность терапии оценивали на основании динамики индекса активности заболевания DAS28-СОЭ и упрощенного индекса активности болезни SDAI (Simplified Disease Activity Index) [14]. Специально анализировалось число пациентов, сохранивших ремиссию (DAS28-СОЭ <2,6 и/или SDAI ≤3,3) в течение 12 нед после прекращения лечения ТЦЗ, а также время до обострения заболевания после отмены ТЦЗ.

Таблица 1 Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	36 (73,5)
Мужчины, n (%)	13 (26,5)
Возраст, годы	53,3±10,8
DAS28-СОЭ	3,8±1,4
SDAI	21,5±25,3
ЧПС (из 28)	4,1±6,2
ЧБС	6,8±6,6
Интенсивность боли по мнению пациента по ВАШ, мм	34,4±20,6
Общая оценка тяжести состояния пациентом по ВАШ, мм	35,5±23,7

Примечание. ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов, ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

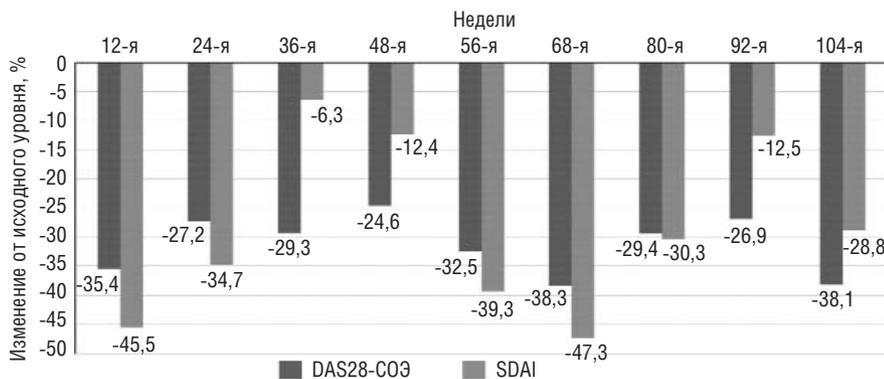


Рис. 1. Динамика DAS28-СОЭ и SDAI по сравнению с исходными значениями в течение исследования

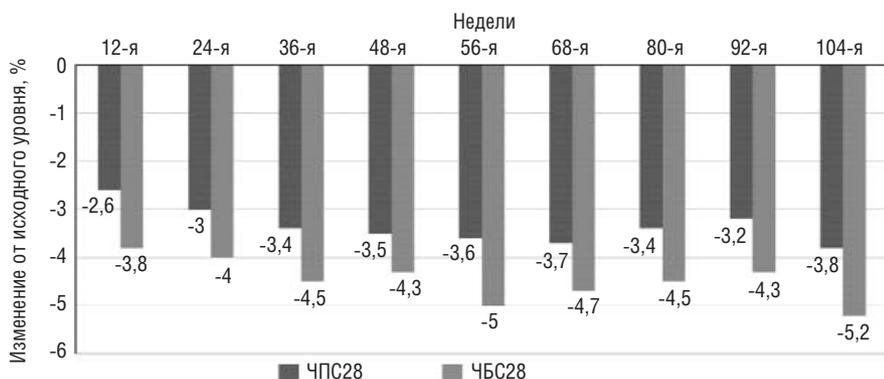


Рис. 2. Динамика ЧПС и ЧБС по сравнению с исходными значениями в течение исследования, %

Всем больным проводилось стандартное лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, биохимические показатели, маркеры вирусов гепатита В, С и ВИЧ. Клиническое и лабораторное обследование проводилось непосредственно перед началом терапии и затем через каждые 4 нед в течение всего исследования.

Безопасность терапии ТЦЗ оценивалась на основании исследования частоты и тяжести клинических и лабораторных НР, серьезных НР (СНР), приводящих к изменению дозы или отмене ТЦЗ.

В статистический анализ вошли все пациенты, которые получили по крайней мере одну инфузию ТЦЗ. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы Statistica 6.0 для Windows (StatSoft Inc., США), рассчитывали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего арифметического значения (δ), медиану [25-й; 75-й перцентили]. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (в процентах) частотами. Различия считались статистически значимыми при уровне доверительной вероятности  $p < 0,05$ . Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа:  $\chi^2$ -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента.

### Результаты

В период исследования средний индекс активности заболевания DAS28-СОЭ снизился с  $3,8 \pm 1,4$  до  $2,3 \pm 0,9$ , среднее значение индекса SDAI снизилось от  $21,5 \pm 25,3$  до  $7,3 \pm 6,2$  (рис. 1). ЧПС снизилось с  $4,1 \pm 6,2$  до  $0,5 \pm 1,3$ , динамика ЧБС была аналогичной ЧПС (рис. 2). Ремиссия (DAS28-СОЭ <2,6 и/или SDAI ≤3,3) во время двух последовательных визитов (каждые 12 нед) после прекращения терапии ТЦЗ имела место у 35 из 49 пациентов (71,4%). Обострение заболевания развилось у 14 из 49 пациентов (40,0%). Медиана времени до развития рецидива составила 23 нед.

За все время исследования зарегистрировано 87 НР у 34 из 49 (69,4%) пациентов. В большинстве случаев НР были слабой степени выраженности: 57 (65,5%), и только одно НР (1,1%) было тяжелым. В ходе исследования степень тяжести трех НР (повышение активности аланин-аминотрансферазы – АЛТ, нейтропения, паронихии) повысилась от слабой до умеренной. Всего 21 (24,1%) НР признана связанной с лечением ТЦЗ, 13 – сочтены возможно связанными и 8 – вероятно связанными; 61 (70,1%) НР расценивались как не связанные и 5 (5,7%) НР – как сомнительно связанные с препаратом. Почти все НР – 77 (88,5%) – разрешились без последствий; 9 (10,3%)

НР не разрешились, и одно НР (1,1%) разрешилось с последствиями. Потребовали лечения 51 (58,6%) НР. Наиболее часто выявлялись следующие НР (>5% пациентов; табл. 2): нарушения со стороны крови и лимфатической системы – нейтропения (6,1%); инфекционные и паразитарные заболевания – бронхит (8,2%); лабораторные и инструментальные данные – повышение активности АЛТ (10,2%) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ; 6,1%); нарушения со стороны обмена веществ и питания – дислипидемия (6,1%); нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – бронхит (8,2%), инфекция верхних отделов дыхательных путей (18,4%). К НР, связанным (возможно или вероятно) с ТЦЗ, отнесены: лейкопения (n=3), нейтропения (n=5), тромбоцитопения (n=1), бронхит (n=1), назофарингит (n=1), ринит (n=1), фарингит (n=1), повышение активности АЛТ (n=1), повышение активности АСТ (n=1), повышение уровня креатинина (n=1), гиперлипидемия (n=3), инфекция верхних отделов дыхательных путей (n=1), паронихий (n=1), пятнистая сыпь (n=1). Выявлено 6 случаев СНР (6,9% от общего числа НР), развившиеся у 5 (10,2%) пациентов: по одному случаю острого холецистита, аритмии, гипертензии, гипертонического криза, абсцесса нижней челюсти, пневмонии. Случаев смерти и беременности не зарегистрировано. Было зарегистрировано 5 (5,7%) НР, представляющих «особый интерес»: серьезные инфекции (два случая положительного теста на туберкулез, два случая туберкулеза и один случай пневмонии), изменения показателей функции печени – 10 (11,5%): 6 случаев повышения активности АЛТ и 4 случая повышения активности АСТ. НР, приводящие к изменению дозы или прекращению участия в исследовании: 30 явлений (34,5%) привели к изменению дозы или прерыванию лечения и одно НР (1,1%) – к полному прекращению терапии (туберкулез).

Среди клинически значимых отклонений показателей общего анализа крови от нормы, зарегистрированных за время наблюдения, отмечались отклонения числа лейкоцитов (по одному случаю на 12, 48, 68, 92-й неделях и два случая на 104-й неделе), нейтрофилов (по одному случаю на 4, 12, 36, 48, 68-й неделях и по два случая на 92-й и 104-й неделях), эозинофилов (по одному случаю на 36-й и 48-й неделях и 10 – на 68-й неделе), тромбоцитов (по одному случаю на 8, 12, 48, 92-й неделях), моноцитов (один случай на 68-й неделе). Среди клинически значимых отклонений показателей общего анализа крови от нормы, зарегистрированных за время наблюдения, отмечались отклонения со стороны АЛТ (по одному случаю во время исходного визита, на 12, 36, 48-й неделях и два случая на 68-й неделе), АСТ (по одному случаю во время исходного визита, на 12-й и 68-й неделях), общего билирубина (один случай на 68-й неделе), прямого билирубина (один случай на 68-й неделе), креатинина крови (один случай на 56-й неделе), глюкозы (по одному случаю на 56, 68, 80, 92, 104-й неделях). При оценке липидного профиля отмечалась тенденция к небольшому увеличению уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и общего холестерина. В общем анализе мочи отмечалась тенденция к повышению количества лейкоцитов в моче – среднее значение от 1,15 до 0,6 в поле зрения (п/зр), – и эритроцитов в моче – среднее значение от 0,3 до 1,98 в п/зр. При оценке электрокардиограммы в качестве клинически значимого отклонения отмечалась только тахикардия у двух пациентов (на

56-й неделе). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отклонения были выявлены у двух пациентов при скрининге (4,5%) и также у двух пациентов (4,4%) на 52-й неделе.

Таблица 2 НР у пациентов, получающих терапию ТЦЗ

НР*	Число, n (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	5 (10,2)
эозинофилия	1 (2,0)
лейкопения	2 (4,1)
нейтропения	3 (6,1)
тромбоцитопения	1 (2,0)
Нарушения со стороны сердца	1 (2,0)
аритмия	1 (2,0)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	1 (2,0)
тошнота	0
фарингит	2 (4,1)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	1 (2,0)
острый холецистит	1 (2,0)
Инфекционные и паразитарные заболевания	10 (20,4)
бронхит	4 (8,2)
грипп	1 (2,0)
назофарингит	2 (4,1)
ротовой герпес	1 (2,0)
ринит	1 (2,0)
туберкулез	2 (4,1)
Лабораторные и инструментальные данные	7 (14,3)
повышение уровня АЛТ	5 (10,2)
повышение уровня АСТ	3 (6,1)
повышение уровня креатинина крови	1 (2,0)
положительный тест на туберкулез	2 (4,1)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	6 (12,2)
дислипидемия	3 (6,1)
гиперлипидемия	2 (4,1)
сахарный диабет 2-го типа	2 (4,1)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	2 (4,1)
абсцесс нижней челюсти	1 (2,0)
ревматоидный артрит	1 (2,0)
Нарушения со стороны нервной системы	1 (2,0)
головная боль	1 (2,0)
нарушения психики	2 (4,1)
паническая атака	1 (2,0)
психотическое расстройство	1 (2,0)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	3 (6,1)
камень мочевыводящих путей	1 (2,0)
почечная колика	1 (2,0)
нарушение функции почек	1 (2,0)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	14 (28,6)
бронхит	4 (8,2)
фарингит	2 (4,1)
пневмония	1 (2,0)
тонзиллит	1 (2,0)
инфекция верхних отделов дыхательных путей	9 (18,4)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	6 (12,2)
ангионевротический отек	1 (2,0)
простой герпес	1 (2,0)
опоясывающий герпес	1 (2,0)
паронихий	1 (2,0)
зуд	1 (2,0)
пятнистая сыпь	1 (2,0)
Нарушения со стороны сосудов	4 (8,2)
геморрой	1 (2,0)
гипертензия	2 (4,1)
гипертонический криз	1 (2,0)

Таблица 3 Частота развития ремиссии после отмены ТЦЗ при РА

Ссылки	Тип исследования	Число больных	Критерии прерывания лечения	Результаты
L. Aguilar-Lozano et al. [19]	Открытое	45	DAS28 $\leq$ 2,6	Частота обострения через 1 год – 24/45 (56%); стойкая ремиссия – 20/45 (44%)
T.W. Huizinga et al. [20]	РКИ (ACT-RAY)	238	DAS28 $\leq$ 2,6 в течение 3 мес	Частота обострения – 200/238 (84%)
T. Iwamoto et al. [21]	Открытое	40	DAS28 $\leq$ 2,6	Частота обострения – 16/40 (40%)
N. Nishimoto et al. [22]	Открытое (DREAM)	187	DAS28 $\leq$ 3,2	Частота ремиссии – 17/187 (9%); частота низкой активности – 25/187 (13%)
N. van Herwaarden et al. [23]	Открытое	22	DAS28 $\leq$ 3,2	Частота ремиссии: 17/22 (77%) через 3 мес; 11/20 (55%) через 6 мес
J.R. Maneiro et al. [24]*	Открытое	64	DAS28 $\leq$ 2,6 (при раннем РА); DAS28 $\leq$ 3,2 (при развернутом РА)	Частота обострения: 5/51 (10%) через 6 мес; 11/36 (31%) через 12 мес и 12/27 (45%) через 18 мес
Собственные данные	Открытое	48	DAS28 $\leq$ 2,6	Частота ремиссии – 71,4%; частота обострения – 40%

Примечание. \* – наряду с ТЦЗ пациенты получали ингибиторы ФНО или абатацепт.

Антитела к ТЦЗ выявлены у одного из 46 (2,2%) пациентов в начале и у трех из 44 (4,5%) пациентов в конце исследования, уровень ТЦЗ в сыворотке крови составил  $18,1 \pm 53,8$  и  $18,3 \pm 19,8$  мкг/мл соответственно.

### Обсуждение

ТЦЗ, в том числе в комбинации с МТ, рассматривается как эффективный и относительно безопасный метод лечения раннего РА в рамках современной стратегии лечения РА («Лечение до достижения цели»; Treat to Target), который не уступает по эффективности комбинированной терапии БПВП и служит препаратом выбора для монотерапии при плохой переносимости стандартных БПВП (включая МТ в подкожной форме) [15, 16]. Однако выбор оптимальной тактики применения ТЦЗ при РА является предметом дискуссий, поскольку, несмотря на хороший профиль безопасности ТЦЗ, на фоне лечения могут развиваться НР: инфекции (особенно кожи и мягких тканей), гиперхолестеринемия, транзиторное снижение нейтрофилов и повышение уровней печеночных ферментов (особенно в сочетании с МТ), что стимулирует дальнейшие исследования в этом направлении [17].

Представленные данные суммируют результаты открытого многоцентрового (12 центров Российской Федерации) долгосрочного расширенного исследования III фазы (FUNCTION) и свидетельствуют о высокой эффективности и приемлемом профиле безопасности ТЦЗ при долгосрочном применении (104 нед) у пациентов с ранним РА умеренной и высокой активности, удовлетворительной безопасности терапии ТЦЗ. В целом эффективность и спектр НР, в том числе СНР, соответствуют таковым в базовом исследовании FUNCTION [11, 12]; это свидетельствует об отсутствии развития «отсроченных» НР, что подтверждает его приемлемую долгосрочную безопасность.

Полученные нами данные о частоте выявления антител к ТЦЗ (2,2–4,5%) соответствуют материалам G.R. Burmester и соавт. [18], хотя и несколько превышают их данные. По данным этих исследователей, основанным на анализе материалов 13 РПКИ (n=8974), включавших пациентов, которые получали подкожные и внутривенные инфузии ТЦЗ, частота обнаружения антилекарственных антител составляет 1,2–1,5%, не зависит от типа те-

рапии (монотерапия МТ или комбинированная терапия ТЦЗ и МТ) и не влияет на фармакокинетику ТЦЗ, общую безопасность или развитие НР (анафилаксия, гиперчувствительность, инъекционные реакции), а также эффективность терапии.

Особый интерес представляют данные о высокой частоте сохранения ремиссии после отмены ТЦЗ, которая составила 71,4%, что выше, чем в исследованиях других авторов (табл. 3). Проблема оптимизации терапии ГИБП после достижения ремиссии и в целом возможность сохранения ремиссии после отмены ГИБП при РА является одной из наиболее актуальных проблем современной ревматологии [25, 26]. По данным мета-анализов, частота ремиссии после отмены ГИБП варьирует в очень широких пределах, а клинические и лабораторные «предикторы» возможности отмены ГИБП в настоящее время не разработаны. Вероятно, высокая частота ремиссии после отмены ТЦЗ и длительный период времени до обострения (23 нед), которые имели место у 40% пациентов, связаны с тем, что в наше исследование вошли пациенты с ранним РА и, вероятно, оптимальной терапией другими БПВП (в первую очередь МТ) после отмены ТЦЗ [27]. Таким образом, полученные в ходе настоящего исследования результаты могут быть использованы для дальнейшего анализа применения ТЦЗ и улучшения безопасности и эффективности лечения пациентов с ранним РА.

### Прозрачность исследования

Исследование проводилось по протоколу №ML28124.

### Спонсоры

Спонсором исследования являлась фармацевтическая компания «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария). Спонсор обеспечил работу исполнителя, но не принимал участия в научных исследованиях и не принимал решений независимо от исследователей. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Благодарность

Авторы выражают благодарность медицинским писателям из компании Science Files за помощь в подготовке публикации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.)].
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016. doi: 10.1016/S140-6736(16)30173-7
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p. (In Russ.)].
- Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):280-309. doi: 10.1124/pr.114.009639
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug 1. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416-27 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254
- Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, et al. A Review of Recent Advances Using Tocilizumab in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Rheumatol Ther*. 2018 Mar 3. doi: 10.1007/s40744-018-0102-x
- Scott LJ. Tocilizumab: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77:1865-79. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7
- A Study of Tocilizumab as Monotherapy and in Combination With Methotrexate Versus Methotrexate in Patients With Early Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis – Tabular View – ClinicalTrials.gov [цитируется по 15 ноябрь 2017 г.]. Доступно по ссылке: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01007435>
- Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628
- Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1279-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210561
- A Long-Term Extension Study of WA19926 on the Safety of Tocilizumab (RoActemra/Actemra) in Participants With Early Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis – Full Text View – ClinicalTrials.gov. Доступно по ссылке: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01655381>
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Teitsma XM, Marijnissen AK, Bijlsma JW, et al. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):211. doi: 10.1186/s13075-016-1108-9
- Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):399-409. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83
- Burmester GR, Choy E, Kivitz A, et al. Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1078-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210297
- Aguilar-Lozano L, Castillo-Ortiz JD, Vargas-Serafin C, et al. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1069-73. doi: 10.3899/jrheum.121427
- Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752
- Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(10):1576-81. doi: 10.1002/acr.22303
- Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, et al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):17-25. doi: 10.3109/14397595.2013.854079
- Van Herwaarden N, Herfkens-Hol S, van der Maas A, et al. Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):390-4.
- Maneiro JR, Perez-Pampin E, Salgado E, et al. Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a single-centre experience. *Rheumatol Int*. 2014;34(8):1059-63. doi: 10.1007/s00296-013-2839-4
- Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
- Verhoef LM, Tweehuysen L, Hulscher ME, et al. bDMARD Dose Reduction in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review with Systematic Literature Search. *Rheumatol Ther*. 2017;4(1):1-24. doi: 10.1007/s40744-017-0055-5
- Kavanaugh A, Smolen JS. The when and how of biologic agent withdrawal in rheumatoid arthritis: learning from large randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S19-S21.