

# Ингибиторы интерлейкина-6: фармакологические свойства и клиническое значение

Вдовиченко В.П.<sup>1</sup>, Борисенко О.А.<sup>1</sup>, Гончарук В.В.<sup>1</sup>, Коршак Т.А.<sup>2</sup>, Бронская Г.М.<sup>2</sup>, Федоров В.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь

<sup>3</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Россия

Vdovichenko V.P.<sup>1</sup>, Borisenok O.A.<sup>1</sup>, Goncharuk V.V.<sup>1</sup>, Korshak T.A.<sup>2</sup>, Bronskaya G.M.<sup>2</sup>, Fedorov V.N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Belarus

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Belarus

<sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University, Russia

## Interleukin-6 inhibitors: pharmacological properties and clinical significance

**Резюме.** Интерлейкин-6 (IL-6) – плейотропный провоспалительный цитокин. Он играет важнейшую роль в патогенезе различных нарушений иммунной системы. Его блокаторы представлены тремя моноклональными антителами: тоцилизумаб, силтуксимаб и сарилумаб. Тоцилизумаб высокоэффективен при ревматоидном артрите как в форме монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами у пациентов. Его эффект в значительной степени превосходит таковой у метотрексата и адалимумаба. Тоцилизумаб может использоваться при ревматоидном артрите как препарат первой линии у детей и взрослых. Также он эффективен при ювенильном ревматоидном артрите и гигантоклеточном артрите. Силтуксимаб может использоваться при болезни Каслмана, а сарилумаб – при ревматоидном артрите, но в целом остается недостаточно изученным в клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** интерлейкин-6, тоцилизумаб, силтуксимаб, сарилумаб.

Медицинские новости. – 2019. – №9. – С. 3–9.

**Summary.** Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic pro-inflammatory cytokine. It plays a crucial role in the pathogenesis of various immune system disorders. IL-6 blockers are represented by three monoclonal antibodies: tocilizumab, siltuximab and sarilumab. Tocilizumab is highly effective in rheumatoid arthritis treatment, both in the form of monotherapy and in the combination with other drugs. Its effect is significantly higher than that of methotrexate and adalimumab. Tocilizumab can be used in rheumatoid arthritis as a first-line drug in children and adults. It is also effective in juvenile rheumatoid arthritis and giant cell arteritis. Siltuximab can be used for Castleman's disease treatment, and sarilumab – for rheumatoid arthritis. But the last mentioned, in general, remains insufficiently studied.

**Keywords:** interleukin-6, tocilizumab, siltuximab, sarilumab.

Meditsinskie novosti. – 2019. – №9. – P. 3–9.

**И**нтерлейкин-6 (IL-6) – плейотропный провоспалительный цитокин. Является гликопептидом с молекулярной массой около 26 кДа. Его ген локализуется в хромосоме 7p21. IL-6 продуцируется различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, в том числе макрофагами и моноцитами, Т- и В-лимфоцитами, дендритными клетками, а также фибробластами и эндотелиоцитами [25, 38, 55].

IL-6 действует через два типа рецепторов: мембраносвязанный (IL-6R) и растворимый (sIL-6R). Первый является гетеродимерным комплексом, состоящим из собственно лиганд-связывающей цепи IL-6R $\alpha$  (gp80, CD126) и компонента gp130 (CD130), передающего сигналы. Эффекты реализуются через активацию системы Янус-киназ и экспрессию генов белков острой фазы [2, 25, 31, 38, 50, 53, 55, 62, 67]. Растворимый рецептор образуется при протеолизе мембранного рецептора либо передаче информации от альтернативной RNA во время сплайсинга. Благодаря ему про-

исходит активация компонента gp130 на поверхности клеток, не имеющих лиганд-связывающей цепи [26].

IL-6 активирует В-лимфоциты, ускоряет их дифференцировку, а также, как следствие, индуцирует синтез иммуноглобулинов. На Т-лимфоциты этот цитокин оказывает двоякое действие. С одной стороны, способствует их пролиферации и дифференцировке; с другой – подавляет продукцию регуляторных Т-клеток. IL-6 повышает уровень белков острой фазы: С-реактивного белка, амилоида А,  $\alpha_2$ -антитрипсина, фибриногена и гаптоглобина. Конкурендно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [31, 53, 55, 67]. Увеличивает синтез гепсидина гепатоцитами, уменьшая всасывание железа в кишечнике, его высвобождение из макрофагов и доставку к эритроцитам [20, 24, 39, 47, 59]. IL-6 усиливает адгезию нейтрофилов к фибробластам, способствуя мобилизации лейкоцитов. Увеличивает экспрессию циклооксигеназы-2 в осте-

областях и остеокластах, продукцию простагландина E<sub>2</sub>. Последний активировывает остеокласты через рецепторный активатор лиганда каппа-В ядерного фактора. IL-6 взаимодействует с сигнальным путем Wnt, регулирует метаболизм в костях, усиливает синовиальную пролиферацию. Также этот цитокин стимулирует макрофаги, синтез ими IL-1 $\beta$  и фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Повышает ангиогенез за счет увеличения продукции фактора роста эндотелия сосудов [31, 53, 55, 67]. Подавляет синтез адренокортикотропного гормона, кортизола, гормона роста и прокальцитонина [19, 56].

IL-6 играет важнейшую роль в патогенезе различных нарушений иммунной системы, в том числе аутоиммунных заболеваний. Среди них особое место занимают ревматоидный артрит (РА), а также ювенильный ревматоидный артрит. Установлено, что содержание этого цитокина и его растворимого рецептора увеличивается в синовиальной жидкости пациентов с этими заболеваниями, а

их уровни коррелируют с активностью артритов и степенью разрушения суставов [31, 55]. Гигантоклеточный артериит (GCA) – еще одно аутоиммунное заболевание, тесно связанное с IL-6. Полагают, что цитокин играет ключевую роль на ранних стадиях заболевания, вероятно, отражая активацию врожденного иммунитета. У пациентов с GCA отмечено увеличение экспрессии iRNA IL-6 в воспаленных артериях, синтеза самого цитокина в клетках гранулемы и его содержания в сыворотке. Все перечисленные изменения тесно коррелируют с активностью заболевания [4, 9, 10, 11, 16, 37, 45, 57, 58, 63]. Содержание IL-6 в крови повышается также при очаговой и многоочаговой форме болезни Каслмана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузлов) [1].

Таким образом, IL-6 является важной мишенью в борьбе с этими заболеваниями. Его блокаторы в настоящее время на мировом фармацевтическом рынке представлены тремя моноклональными антителами: тоцилизумаб, силтуксимаб и сарилумаб [2, 5, 23, 50]. Основным (по широте клинического использования и изученности) представителем является тоцилизумаб [48].

**Тоцилизумаб** – гуманизированное моноклональное антитело к IL-6. Он присоединяется к мембранным и растворимым рецепторам, ингибируя воспаление.

Вводится препарат внутривенно либо подкожно. Период полувыведения дозозависим (11 дней при дозе 4 мг/кг, 13 – при дозе 8 мг/кг). Учитывая способность IL-6 блокировать ферменты цитохрома P450, его антагонист – тоцилизумаб – можно отнести к активаторам. Это необходимо учитывать при комбинировании с циклоспорином, варфаринном, а также другими лекарственными средствами, метаболизируемыми этими ферментными системами [2, 48].

В доклинических исследованиях установлено, что тоцилизумаб дозозависимо снижает содержание биомаркеров синовиита, резорбцию кости и разрушение хрящей, а также повышает остеогенез [49].

В ходе многочисленных клинических исследований оценена его эффективность и безопасность при ревматоидном, ювенильном идиопатическом полиартрикулярном, системном юве-

нильном идиопатическом артрите, а также гигантоклеточном артериите.

#### **Эффективность и безопасность тоцилизумаба в клинических испытаниях у взрослых при ревматоидном артрите**

TOWARD является одним из самых крупных (1220 пациентов с активной формой заболевания) многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Участники получали 1 раз в месяц тоцилизумаб или плацебо в комбинации с традиционным лекарственным средством из группы DMARD (метотрексат, гидроксихлорохин, парентеральные препараты золота, сульфасалазин, азатиоприн, лефлуномид). Ремиссия по шкале DAS28 на 24-й неделе отмечена у 30% пациентов, получавших комбинацию тоцилизумаба с DMARD. Аналогичные результаты наблюдали при оценке состояния по опроснику HAQ-DI. Побочные эффекты не были серьезными и частыми (повышение уровня аланинаминотрансферазы, общего холестерина). Нейтропения III степени возникла только у 3,7% пациентов. Однако четкой взаимосвязи между ней и развитием инфекционных заболеваний не выявлено [18].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании LITHE в течение 5 лет изучали эффективность и безопасность лечения активного RA тоцилизумабом. Пациентам вводили: 1) тоцилизумаб (4 мг/кг) + метотрексат, 2) тоцилизумаб (8 мг/кг) + метотрексат, 3) плацебо + метотрексат. На 52-й неделе ACR20 достигли 47, 56 и 25% участников соответственно. Кроме того, установлено, что тоцилизумаб в комбинации с метотрексатом уменьшает рентгенографические признаки прогрессирования ревматоидного артрита [27].

Исследование OPTION – это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с параллельными группами. Включено 623 пациента с активным RA и отсутствием лечебного эффекта на метотрексат (10–25 мг в неделю в течение не менее 8 недель). Первая группа получала плацебо, вторая – тоцилизумаб (4 мг/кг внутривенно каждые 4 недели) в комбинации с метотрексатом; третья – тоцилизумаб

(8 мг/кг внутривенно каждые 4 недели) с метотрексатом. На 24-й неделе ACR20 достигло 48 и 59% пациентов из групп тоцилизумаба, и только 26% – плацебо. Ремиссия по шкале DAS28 отмечена у 13, 27 и 0,8% участников, получавших тоцилизумаб 4 мг/кг, 8 мг/кг и плацебо, соответственно [52].

RADIATE – это двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование. 499 пациентов с активным RA, резистентным к ингибиторам TNF- $\alpha$ , разделили на 3 группы: тоцилизумаб 4 мг/кг, 8 мг/кг и плацебо. Каждые 4 недели все участники получали метотрексат (10–25 мг/неделю). На 24-й неделе ACR20 достигло 30, 50 и 10% пациентов, получавших соответственно тоцилизумаб 4 мг/кг, 8 мг/кг и плацебо. Ремиссия по шкале DAS28 зарегистрирована у 30% участников из группы тоцилизумаб 8 мг/кг. Среди нежелательных реакций отмечены: инфекции, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, сыпь и головная боль [15].

ROSE – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с параллельными группами. В нем оценивали эффективность и безопасность тоцилизумаба у пациентов с активным RA при отсутствии ответа на лечение DMARD. Включено 619 человек. Пациенты получали тоцилизумаб 8 мг/кг каждые 4 недели либо плацебо. На 24-й неделе ACR50 отмечено у 30% пациентов, принимавших тоцилизумаб, у 11% – плацебо. Улучшение по шкале DAS28 зарегистрировано у 88% участников из группы, принимающей тоцилизумаб, у 53% – плацебо [64].

STREAM – одно из самых продолжительных исследований, посвященных оценке безопасности и эффективности монотерапии тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом. На фоне лечения через 5 лет у 55% больных установлена ремиссия заболевания [42].

MUSASHI – многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование. Оценивали эффективность и безопасность тоцилизумаба при подкожном и внутривенном введении. 348 человек разделили на две группы: одной вводили тоцилизумаб в дозе 162 мг подкожно

каждые 2 недели + плацебо внутривенно; второй – тоцилизумаб 8 мг/кг внутривенно каждые 4 недели + плацебо подкожно. На 24-й неделе ACR20 достигло 79 и 89% пациентов из первой и второй группы соответственно. Частота и выраженность побочных реакций была одинаковой [43].

SUMMACTA – двойное слепое многоцентровое рандомизированное исследование. Цель и методология проведения испытания аналогичны предыдущему. Приняли участие 1262 пациента. Эффективность лечения тоцилизумабом в обе-

(9 мг/неделю) + плацебо; 2) тоцилизумаб (8 мг/кг каждые 4 недели) + плацебо. На 24-й неделе ACR20 достигли 25 и 80% пациентов из первой и второй группы соответственно. Аналогичные показатели отмечены при оценке по шкале DAS28. Содержание VEGF в сыворотке ниже у пациентов, принимавших тоцилизумаб, а уровни общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности выше [41].

ACT-STAR – двойное слепое рандомизированное многоцентровое ис-

которого сравнивалась эффективность и безопасность тоцилизумаба и адалимумаба. Включено 326 человек. Им вводили тоцилизумаб 8 мг/кг каждые 4 недели либо адалимумаб 40 мг подкожно каждые 2 недели. На 24-й неделе лечения ремиссии по шкале DAS28 достигло значительно большее количество больных, получавших тоцилизумаб. Частота развития серьезных нежелательных реакций в обеих группах была одинаковой. В группе, принимающей тоцилизумаб, отмечено повышение уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности, содержания аланинаминотрансферазы и снижение количества тромбоцитов, а также нейтрофилов [17].

В отдельном исследовании сравнивалась эффективность абатацепта и тоцилизумаба. В испытании приняли участие 204 пациента с РА. Различий в лечебном эффекте обоих лекарственных средств не обнаружено [28].

CHARISMA – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование. Включено 359 пациентов с активным РА и неэффективностью ранее проводимой терапии метотрексатом. Изучалась безопасность и эффективность повторных внутривенных введений тоцилизумаба в форме монотерапии и в комбинации с метотрексатом. Пациентов рандомизировали на несколько групп: монотерапия тоцилизумабом в дозах 2 мг/кг, 4 мг/кг и 8 мг/кг; комбинация тех же концентраций с метотрексатом; монотерапия метотрексатом. ACR20 достигли 61 и 63% пациентов, получавших 4 мг/кг и 8 мг/кг тоцилизумаба в качестве монотерапии; 63 и 74% – тоцилизумаб + метотрексат; 41% – метотрексат. ACR50 и ACR70 отмечено у участников, получавших комбинированную терапию (4 мг/кг или 8 мг/кг тоцилизумаба + метотрексат). Дозозависимое снижение показателей по шкале DAS28 отмечено у всех пациентов, за исключением группы, получавшей монотерапию тоцилизумабом (2 мг/кг) [34].

ACT-RAY – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с параллельными группами. Оценивали эффективность тоцилизумаба у пациентов, резистентных к метотрексату. Участвовало 556 человек. Их разделили на 2 группы:

**В доклинических исследованиях установлено, что тоцилизумаб дозозависимо снижает содержание биомаркеров синовиита, резорбцию кости и разрушение хрящей, а также повышает остеогенез. В ходе многочисленных клинических исследований оценена его эффективность и безопасность при ревматоидном, ювенильном идиопатическом полиартрикулярном, системном ювенильном идиопатическом артрите, а также гигантоклеточном артериите**

их группах не различалась. Побочные реакции являлись схожими, наиболее часто отмечались инфекции. Локальные реакции чаще развивались при подкожной инъекции [7].

В открытом двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование SAMURAI включено 306 участников с РА (продолжительность заболевания ~ 2 лет). Пациенты получали тоцилизумаб (8 мг/кг) или DMARD (кроме лефлуномида или ингибиторов TNF- $\alpha$ ) в течение 52 недель. ACR20, ACR50 и ACR70, а также ремиссии по шкале DAS28 достигли соответственно 78, 64, 44, 59% испытуемых, получавших тоцилизумаб. Это в значительной степени превосходит лечебный эффект DMARD – 34, 13, 6 и 3%. Кроме того, замедлилось прогрессирование костно-хрящевой деструкции у 56% пациентов из группы, принимающей тоцилизумаб, против 39% в группе иммунодепрессантов. При этом отклонения от нормы лабораторных показателей (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой, низкой плотности и др.) также чаще регистрировались в группе, принимающей тоцилизумаб (61% пациентов). Однако нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечено [40].

SATORI – рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование фазы III. Включено 125 человек. Их разделили на 2 группы: 1) метотрексат

следование. Включено 886 человек с РА средней или тяжелой степени и слабым ответом на стандартное лечение DMARD. Оценивали безопасность и переносимость тоцилизумаба. Первая группа получала тоцилизумаб (8 мг/кг), вторая – комбинацию тоцилизумаба (8 мг/кг или 4 мг/кг) с лекарственным средством из DMARD. Различий в эффективности терапии между группами не отмечено. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями являлись пневмония и целлюлит [61].

AMBITION – двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование. Включено 570 пациентов с РА (продолжительность заболевания – более 5 лет). Участники получали тоцилизумаб (внутривенно 8 мг/кг) либо метотрексат. К 24-й неделе ACR20 достигли 70% больных из первой группы и 53% – из второй. Ремиссия по DAS28 отмечена у 34 и 12% пациентов соответственно. Установлено, что лечебное действие тоцилизумаба в значительной степени превосходит таковое у метотрексата. Тяжелое гепатотоксическое действие чаще развивается у пациентов, получавших метотрексат. Тоцилизумаб, в свою очередь, способствует формированию кожных инфекций, увеличению уровня липидов и уменьшению числа нейтрофилов в крови [22].

ADACTA – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, в ходе

1) тоцилизумаб + метотрексат в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели; 2) тоцилизумаб + плацебо. Эффективность лечения в обеих группах оказалась схожей. Частота ремиссии по шкале DAS28 составила 40% в группе тоцилизумаб + метотрексат, 35% – тоцилизумаб + плацебо. Лечебный эффект развивался быстро. Существенных различий в профиле безопасности не зарегистрировано [14].

этанерцептом, голимумабом, инфликсимабом, анакинра, ритуксимабом, абатацептом.

**Эффективность и безопасность тоцилизумаба в клинических испытаниях у взрослых при ювенильном ревматоидном артрите**

В одном из первых клинических исследований тоцилизумаба оценена его эффективность у детей с ювенильным идиопатическим полиартрикулярным артритом. По дизайну это было проспек-

тивное открытое многоцентровое исследование. Препарат вводился в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели. Установлено, что тоцилизумаб обладает выраженным лечебным действием, на 48-й неделе ACR70 достигли 91% испытуемых. В течение всего периода наблюдения не было зарегистрировано тяжелых нежелательных явлений и случаев туберкулезной инфекции. В основном отмечались инфекции дыхательных путей, незначительное повышение уровня трансаминаз и липидов в сыворотке крови [21].

СHERISH – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Включен 351 ребенок с ювенильным идиопатическим полиартрикулярным артритом в активной фазе и неэффективностью фармакотерапии метотрексатом. Пациенты получали тоцилизумаб (внутривенно 8–10 мг/кг 1 раз в 4 недели) или плацебо. На 52-й неделе ACR70 и ACR90 достигли 65 и 45% участников, леченных препаратом [6].

В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценена эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом. Препарат вводили внутривенно в дозе 8 мг/кг каждые 2 недели на фоне фармакотерапии глюкокортикоидами. Средняя продолжительность лечения составила 3,4 года. ACR30, ACR50, ACR70, ACR90 и ACR100 достигли соответственно 80%, 80%, 75%, 61% и 18% пациентов. В общей сложности 22 из 67 пациентов (33%) смогли полностью отказаться от приема глюкокортикоидов. Девять пациентов исключены из исследования из-за развития нежелательных реакций, появления антител к тоцилизумабу и неадекватного ответа на препарат. Наиболее частыми побочными эффектами являлись инфекции. Злокачественных новообразований, смертей не отмечено. Выявлен один случай синдрома активации макрофагов [65].

Е. Alexeeva и соавт. также оценили эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом. В исследование включено 75 пациентов. Их средний возраст составил 7,5 лет, а продолжительность заболевания – около 2,5 лет. Тоцилизумаб вводили внутривенно в дозе 8–12 мг/кг каждые 2 недели в течение 2 месяцев, затем каждые 4 недели. Все участники параллельно получали DMARD, 38 из них – преднизолон в дозе 6,5–12 мг/сут. Об эффективности лечения судили по критериям ACR, а также достижению ремиссии. На 12-й неделе ACR30, ACR50, ACR70 и ACR90 отмечено соответственно у 100, 75, 58 и 30% участников; на 24-й неделе – у 100, 90, 80 и 55%; на 52-й неделе – у 100, 100, 95 и 70%; на 104-й неделе – у 100, 100, 98 и 85%. Ремиссии достигли 18 пациентов на 12-й неделе, 36 – на 24-й, 42 – на 52-й и 44 – на 104-й. Средняя доза преднизолона была снижена, а 5 пациентам на 104-й неделе его отменили. Нередко наблюдались нетяжелые побочные эффекты: инфекции верхних дыхательных путей и гастроэнтерит. Зарегистрировано 3 случая пневмонии и целлюлита. У 30 пациентов отмечены случаи нейтропении, у 2 – тромбоцитопении, у 15 – высокий уровень АЛТ и АСТ. О случаях оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований или смерти не сообщалось. Лечение тоцилизумабом было прекращено у 23 из 75 пациентов в течение 52 недель. Причинами отмены стали: рецидив заболевания (9 человек), недостаточная эффективность (8), самостоятельная отмена родителями из-за ремиссии (2), отказ родителей

**Тоцилизумаб в форме монотерапии высокоэффективен и безопасен при ювенильном идиопатическом полиартрикулярном артрите; в комбинации с глюкокортикоидами оказывает выраженное и продолжительное действие при системном ювенильном идиопатическом артрите, обеспечивает ремиссию заболевания и позволяет снизить дозу гормонов; к наиболее часто развивающимся побочным эффектам относятся инфекции дыхательных путей, нейтропения, повышение уровня холестерина и печеночных аминотрансфераз**

В ходе мета-анализа среди побочных эффектов тоцилизумаба отмечены: нарушения липидного спектра сыворотки (общий холестерин, холестерин высокой плотности и триглицериды) без повышения индекса атерогенности и увеличения частоты развития ишемической болезни сердца; нейтропения, не сопровождающаяся развитием инфекций; гипертензия, головная боль, сыпь и другие аллергические реакции. Сравнение их с таковыми у адалимумаба, цертолизумаба, этанерцепта, голимумаба, инфликсимаба, анакинра, ритуксимаба, абатацепта и тоцилизумаба не зарегистрировало различий в профилях безопасности этих лекарственных средств [51].

Результаты вышеперечисленных клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности тоцилизумаба при лечении РА, в том числе устойчивого к DMARD; эффективность дозозависима, вследствие чего предпочтительно использовать тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, в случае развития побочных эффектов можно снизить до 4 мг/кг; нет различий в лечебном эффекте при подкожном и внутривенном введении препарата; побочные эффекты нечасты и несерьезны; эффективность тоцилизумаба превосходит метотрексат, адалимумаб, но не абатацепт; профиль безопасности схож с адалимумабом, цертолизумабом,

тивное открытое многоцентровое исследование. Препарат вводился в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели. Установлено, что тоцилизумаб обладает выраженным лечебным действием, на 48-й неделе ACR70 достигли 91% испытуемых. В течение всего периода наблюдения не было зарегистрировано тяжелых нежелательных явлений и случаев туберкулезной инфекции. В основном отмечались инфекции дыхательных путей, незначительное повышение уровня трансаминаз и липидов в сыворотке крови [21].

СHERISH – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Включен 351 ребенок с ювенильным идиопатическим полиартрикулярным артритом в активной фазе и неэффективностью фармакотерапии метотрексатом. Пациенты получали тоцилизумаб (внутривенно 8–10 мг/кг 1 раз в 4 недели) или плацебо. На 52-й неделе ACR70 и ACR90 достигли 65 и 45% участников, леченных препаратом [6].

В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценена эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом. Препарат вводили внутривенно в дозе 8 мг/кг каждые 2 недели на фоне фармакотерапии глюкокортикоидами. Средняя продолжительность лечения составила 3,4 года. ACR30, ACR50,

(1), реакция на инфузию (2) и болезнь Крона (1) [3].

F. De Benedetti и соавт. провели аналогичное исследование. В него включено 112 пациентов. Возраст участников – от 2 до 17 лет. У всех отмечено отсутствие ответа на лечение НПВС либо глюкокортикоидами. Им вводили тоцилизумаб (внутривенно в дозе 8–12 мг/кг 1 раз в 2 недели), а также плацебо. На 12-й неделе ACR30 достигли 85% пациентов, получавших препарат. На 52-й неделе ACR80 – 70% больных, ACR90 – 59%. У большей части детей, принимавших тоцилизумаб, ушла лихорадка, исчезли суставы с активным артритом; 52% пациентам отменили глюкокортикоиды. Среди нежелательных явлений у пациентов отмечены: инфекции, нейтропения, повышение уровня печеночных трансаминаз [12].

Результаты когортного исследования эффективности и безопасности тоцилизумаба у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом согласуются с вышеизложенными. Число наблюдаемых пациентов – 10 человек. На фоне терапии на 12-й неделе у всех снизилась температура, уровень С-реактивного белка и СОЭ. Участники достигли ACR50, а через год лечения – ACR70 и ACR90. Среди побочных эффектов зарегистрированы повышение уровня трансаминаз, нейтропения [46].

В проспективном исследовании на 40 детях младшего возраста (6,6 года) с системным ювенильным идиопатическим артритом установлено, что тоцилизумаб эффективно снижает температуру и выраженность суставных симптомов. Кроме того, отмечено уменьшение количества лейкоцитов, С-реактивного белка и СОЭ. Однако не обнаружено существенных изменений в концентрации IL-6 и TNF- $\alpha$ . У одного ребенка на фоне лечения возникали периодические высыпания, у 2 – аллергические реакции; серьезных инфекционных заболеваний не выявлено [29].

S. Yokota и соавт. в постмаркетинговом исследовании изучили безопасность и эффективность тоцилизумаба. Включено 417 детей с системным ювенильным идиопатическим артритом. Установлено, что препарат нормализует уровень С-реактивного белка на 4-й, 8-й и 52-й неделе у 90%, 96% и 99% ис-

пытуемых соответственно. Из побочных реакций зарегистрированы инфекции, в том числе тяжелые, а также синдром активации макрофагов, лихорадка и сыпь [66].

В многоцентровом контролируемом исследовании TENDER оценена безопасность тоцилизумаба. Установлено, что чаще всего препарат вызывает следующие нежелательные реакции: респираторные инфекции, повышение уровня холестерина, печеночных аминотрансфераз и нейтропению [33].

Проанализировав результаты перечисленных клинических исследований, можно заключить следующее: тоцилизумаб в форме монотерапии высокоэффективен и безопасен при ювенильном идиопатическом полиартикулярном артрите; в комбинации с глюкокортикоидами оказывает выраженное и продолжительное действие при системном ювенильном идиопатическом артрите, обеспечивает ремиссию заболевания и позволяет снизить дозу гормонов; к наиболее часто развивающимся побочным эффектам относятся инфекции дыхательных путей, нейтропения, повышение уровня холестерина и печеночных аминотрансфераз.

**Силтуксимаб одобрен FDA для лечения многоцентрической формы болезни Каслмана у пациентов с отрицательными пробами на вирус иммунодефицита человека и вирус герпеса-8**

**Эффективность и безопасность тоцилизумаба в клинических испытаниях у взрослых при гигантоклеточном артрите**

A. Regent и соавт. провели многоцентровое ретроспективное исследование с целью оценить эффективность тоцилизумаба при GCA. В него включены 34 пациента. Участникам вводили тоцилизумаб в комбинации с глюкокортикоидами. На фоне лечения у 28 из них наступило выраженное клиническое улучшение, у 6 – положительная динамика клинических симптомов, снижение уровня С-реактивного белка. Дозу гормонов снизили. У 3 пациентов отмечены нежелательные реакции [44].

P.M. Villiger и соавт. провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы. В нем приняли участие 30 человек с GCA. Их разделили

на 2 группы. Первая получала тоцилизумаб (8 мг/кг/мес.), вторая – плацебо. Кроме того, всем участникам вводили преднизолон с постепенной полной отменой. На 12-й неделе ремиссия отмечена у 17 (85%) пациентов, получавших тоцилизумаб, против 4 (40%) участников из группы плацебо. На 52-й неделе – 18 (90%) против 2 (20%). Однако в среднем в течение 5 месяцев после прекращения лечения у 11 пациентов развилось обострение GCA. Повторное назначение препарата позволило подавить симптомы. Тяжелые нежелательные реакции развились у 7 пациентов, получавших тоцилизумаб [60].

В ходе многоцентрового исследования установлено, что назначение тоцилизумаба пациентам с GCA приводит к развитию ремиссии. Кроме того, у испытуемых снижался уровень С-реактивного белка в плазме крови, средняя доза преднизолона снижена с 19 до 5 мг/сут. [32].

GIACTA – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы. В ходе него 251 пациента разделили на 4 группы: 1) тоцилизумаб (162 мг, подкожно) с преднизолоном еженедельно; 2) та же комбинация через неделю; 3) плацебо с преднизолоном

еженедельно; 4) та же комбинация через неделю. Дозу гормона постепенно снижали во всех группах. Устойчивая ремиссия на 52-й неделе наступила у 56% пациентов, получавших тоцилизумаб еженедельно, и у 53% – через неделю. В группах плацебо этот показатель составил соответственно 14 и 18% [35, 54].

Вышеизложенное свидетельствует об эффективности тоцилизумаба в комбинации с глюкокортикоидами при GCA, лечение им позволяет достичь устойчивой ремиссии даже при отмене глюкокортикоидов.

Таким образом, в настоящее время согласно новейшей официальной инструкции по медицинскому применению (2019 год) тоцилизумаб используется для лечения:

1) умеренного или тяжелого RA у взрослых пациентов при отсутствии результатов от предшествующего лече-

ния различными синтетическими средствами базис-терапии (Disease-modifying antirheumatic drugs – DMARD);

2) ювенильного идиопатического полиартрикулярного артрита у детей в возрасте от 2 лет и выше;

3) системного ювенильного идиопатического артрита у детей в возрасте от 2 лет и выше;

4) гигантоклеточного артериита.

Наиболее частыми побочными эффектами, развивающимися при его применении, являются инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, повышение артериального давления, уровня АЛТ и общего холестерина в плазме. К менее распространенным нежелательным реакциям относятся: головокружение, другие инфекции, кожные реакции, поражения слизистых оболочек; гастрит, язва. Зарегистрированы единичные случаи желудочно-кишечных перфораций (0,26% в течение шести месяцев лечения) и анафилаксии (0,2%) [2, 5].

**Силтуксимаб** – химерное человеческо-мышинное моноклональное антитело к ИЛ-6.

Вводится внутривенно медленно (в течение 1 часа) каждые 3 недели. Постоянная концентрация в крови достигается к шестой инфузии. Период полувыведения – примерно 21 день. Заболевания печени и почек не влияют на клиренс силтуксимаба [50].

Эффективность и безопасность силтуксимаба изучены в рандомизированном двойном слепом исследовании. Включено 79 пациентов с болезнью Каслмана. Первичная конечная точка – количество пациентов, достигших уменьшения лимфаденопатии (по результатам КТ) и симптоматики заболевания, которые сохранялись бы в течение минимум 18 недель без рецидива. Ее достигли 34% пациентов в группе, принимавшей силтуксимаб, и ни один из группы плацебо.

Силтуксимаб одобрен FDA для лечения многоцентрической формы болезни Каслмана у пациентов с отрицательными пробами на вирус иммунодефицита человека и вирус герпеса-8 в 2014 году.

Наиболее распространенными побочными реакциями (>10% по срав-

нению с плацебо), развивающимися на фоне лечения силтуксимабом, являются: зуд, увеличение веса, сыпь, гиперурикемия и инфекции верхних дыхательных путей [13].

**Сарилумаб** – человеческое моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. Вводится подкожно. Биодоступность составляет 80%, метаболизируется протеазами, период полувыведения – 21 день [23].

В фазах II и III клинических испытаний сарилумаб на фоне приема метотрексата показал превосходную клиническую эффективность по сравнению с плацебо у пациентов с РА и неэффективность терапии метотрексатом либо его непереносимость, а также ингибиторов TNF- $\alpha$ . Под его влиянием снижается количество белков острой фазы, выраженность болезненных ощущений, опухоль суставов и замедляется прогрессирование заболевания. Кроме того, установлено, что эффективность сарилумаба в значительной степени превосходит таковую у адалимумаба. Частота и выраженность побочных эффектов сопоставима с последним. Среди них отмечены: реакция в месте введения, нейтропения и повышение в плазме уровня ферментов печени и холестерина [8, 30, 37].

#### Выводы:

1. Результаты клинических исследований показывают высокую эффективность тоцилизумаба у взрослых пациентов с активной формой РА средней и тяжелой степени выраженности как в виде монотерапии, так и в составе комбинаций у пациентов с неадекватным ответом на метотрексат либо ингибиторы TNF- $\alpha$ .

2. Тоцилизумаб в форме монотерапии превосходит метотрексат и адалимумаб.

3. Тоцилизумаб может использоваться при РА как препарат первой линии у детей и взрослых.

4. Тоцилизумаб эффективен при ювенильном ревматоидном артрите и гигантоклеточном артериите.

5. Силтуксимаб эффективен при болезни Каслмана – редком заболевании, относящемся к неопухолевым лимфаденопатиям.

6. Сарилумаб эффективен при РА, но остается недостаточно изученным в клинических испытаниях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов А.М. и др. // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т.3, №3. – С.259–268.
2. Actemra / Genentech USA, Inc. [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.actemra.com/sjia.html>. – Date of access: 09.04.2019
3. Alexeeva E., et al. // Pediatric Rheumatology. – 2014. – Vol.12, N1. – P.62.
4. Alvarez-Rodriguez L., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol.69. – P.263–269.
5. Andrea R-R., et al. // Rheumatol. Ther. – 2018. – Vol.5, N1. – P.21–42.
6. Brunner H.I., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol.74, N6. – P.1110–1117.
7. Burmester G.R., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol.73, N1. – P.69–74.
8. Burmester G.R., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol.76, N5. – P.840–847.
9. Caplanne D., Le Parc J.M., Alexandre J.A. // Ann. Rheum. Dis. – 1996. – Vol.55. – P.403–404.
10. Corrigan V.M., et al. // Br. J. Rheumatol. – 1997. – Vol.36. – P.976–980.
11. Dasgupta B., Panayi G.S. // Br. J. Rheumatol. – 1990. – Vol.29. – P.456–458.
12. De Benedetti F., et al. // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol.367, N25. – P.2385–2395.
13. Deisseroth A., et al. // Clin. Cancer Res. – 2015. – Vol.21, N5. – P.950–954.
14. Dougados M., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol.72, N1. – P.43–50.
15. Emery P., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol.67, N11. – P.1516–1523.
16. Emilie D., et al. // Hum. Immunol. – 1994. – Vol.39. – P.17–24.
17. Gabay C., et al. // Lancet. – 2013. – Vol.381. – P.1541–1550.
18. Genovese M.C., et al. // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol.58, N10. – P.2968–2980.
19. Heliovaara M.K., et al. // Diabetes Obes. Metab. – 2005. – Vol.7. – P.729–736.
20. Ikebuchi K., et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1987. – Vol.84. – P.9035–9039.
21. Imagawa T., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol.66, N66. – P.550.
22. Jones G. // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2010. – Vol.6, N2. – P.189–195.
23. Kevzara / FDA. – Mode of access: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761037s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761037s001lbl.pdf). – Date of access: 09.04.2019
24. Kimura H., et al. // Eur. J. Immunol. – 1990. – Vol.20. – P.1927–1931.
25. Kishimoto T. // Blood. – 1989. – Vol.74. – P.1–10.
26. Kishimoto T., Taga T., Akira S. // Cell. – 1994. – Vol.28, N2. – P.253–262.
27. Kremer J.M., et al. // Clin. Exp. Rheumatol. – 2016. – Vol.34, N4. – P.625–633.
28. Kubo S., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol.75, N7. – P.1321–1327.
29. Lai J.M., et al. // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2017. – Vol.55, N11. – P.830–834.
30. Lee E.B. // Immunotherapy. – 2018. – Vol.10, N1. – P.57–65.
31. Lepore L., et al. // Clin. Exp. Rheumatol. – 1994. – Vol.12. – P.561–565.
32. Loricera J., et al. // Semin. Arthritis Rheum. – 2015. – Vol.44. – P.717–723.



33. Machado S.H., et al. // *Expert. Opin. Drug Saf.* – 2017. – Vol.16, N4. – P.493–500.
34. Maini R.N., et al. // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol.54, N9. – P.2817–2829.
35. Mariano V.J., Frishman W.H. // *Cardiol. Rev.* – 2018. – Vol.26, N6. – P.321–330.
36. Martinez-Taboada V.M., et al. // *Cytokine.* – 2008. – Vol.44. – P.207–220.
37. McCarty D., Robinson A. // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* – 2018. – Vol.10, N3. – P.61–67.
38. Mihara M., Nishimoto N., Ohsugi Y. // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2005. – Vol.5, N5. – P.683–690.
39. Nemeth E., et al. // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol.113. – P.1271–1276.
40. Nishimoto N., et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol.66, N9. – P.1162–1167.
41. Nishimoto N., et al. // *Mod. Rheumatol.* – 2009. – Vol.19, N1. – P.12–19.
42. Nishimoto N., et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol.68, N10. – P.1580–1584.
43. Ogata A., et al. // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2014. – Vol.66, N3. – P.344–354.
44. Régent A., et al. // *J. Rheumatol.* – 2016. – Vol.43. – P.1547–1552.
45. Roche N.E., et al. // *Arthritis Rheum.* – 1993. – Vol.36. – P.1286–1294.
46. Roszkiewicz J., Orczyk K., Smolewska E. // *Reumatologia.* – 2018. – Vol.56, N5. – P.279–284.
47. Rothwell N.J., et al. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1991. – Vol.69. – P.1465–1469.
48. Scott L.J. // *Drugs.* – 2017. – Vol.77, N17. – P.1865–1879.
49. Sheppard M., et al. // *Hum. Vaccin Immunother.* – 2017. – Vol.13, N9. – P.1972–1988.
50. Siltuximab / FDA. – Mode of access: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125496s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125496s000lbl.pdf). – Date of access: 09.04.2019.
51. Singh J.A., et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Vol.2. – CD008794.
52. Smolen J.S., et al. // *Lancet.* – 2008. – Vol.371, N9617. – P.987–997.
53. Spirchez M., et al. // *Clin. Lab.* – 2012. – Vol.58. – P.253–260.
54. Stone J.H., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol.377. – P.317–328.
55. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2014. – Vol.6. – a016295–a016296.
56. Tsigos C., et al. // *Neuroendocrinology.* – 1997. – Vol.66. – P.54–62.
57. Uddhammar A., et al. // *Br. J. Rheumatol.* – 1998. – Vol.37. – P.766–769.
58. van der Geest K.S., et al. // *Rheumatology.* – 2015. – Vol.54. – P.1397–1402.
59. Veldhuis G.J., et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol.13. – P.2585–2593.
60. Villiger P.M., et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol.387. – P.1921–1927.
61. Weinblatt M.E., et al. // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2013. – Vol.65, N3. – P.362–371.
62. Weyand C.M., Goronzy J.J. // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2013. – Vol.9. – P.731–740.
63. Weyand C.M., et al. // *Ann. Int. Med.* – 1994. – Vol.121. – P.484–491.
64. Yazici Y., et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2013. – Vol.31, N3. – P.358–364.
65. Yokota S., et al. // *The Journal of Rheumatology.* – 2014. – Vol.41, N4. – Vol.759–767.
66. Yokota S., et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol.75, N9. – P.1654–1660.
67. Yoshizaki K., et al. // *Blood.* – 1989. – Vol.74. – P.1360–1367.

Поступила 23.04.2019 г.

**ВНИМАНИЮ АВТОРОВ**



**Международные Обзоры:**  
клиническая практика и здоровье

Интернет-сайт  
[www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by)

**Повысить цитируемость? Легко!**

Публикуясь в высокоцитируемом журнале «Медицинские новости» (издание входит в перечень ВАК Республики Беларусь и ряда стран СНГ), Вы повышаете цитируемость своих статей. Кроме того, Вы можете разместить свои статьи в нашем электронном журнале открытого доступа «**Международные обзоры: клиническая практика и здоровье**», выходящем в свет с 2013 года, и на сайте [mednovosti.by](http://mednovosti.by).

**Медицинские новости** – самое высокоцитируемое периодическое издание среди журналов медицинского профиля в Беларуси (85-е место по цитируемости среди зарубежных медицинских журналов). В электронных библиотеках eLIBRARY.ru журнал «Медицинские новости» имеет цитируемость – 7828, индекс Хирша – 14, impact factor – 0,254, число просмотров статей в 2017 г. – 12 829, а в КиберЛенинке: просмотр статей – 397 797, копирование статей – 93 061.

**Главные преимущества электронного журнала «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье»**

**Эффективность:**

- ✓ доступен в базах научных электронных библиотек eLIBRARY.ru (индекс Хирша – 5; число просмотров статей в 2017 г. – 4754, скопировано – 1449 статей) и КиберЛенинка (число просмотров статей: составило 200 266, скопировано – 54 206 статей).
- ✓ по международной бесплатной подписке журнал «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье» рассылается на 2 500 ведомственных и индивидуальных электронных адресов
- ✓ находится в свободном доступе на главной странице сайта [mednovosti.by](http://mednovosti.by), который, по данным Google Analytics, ежемесячно посещают более 320 тысяч пользователей из 124 стран мира

**Удобство:**

- ✓ публикуясь в наших электронных изданиях, Вы формируете в сети Интернет полнотекстовую библиотеку собственных опубликованных научных работ, с каждой из которых Вы можете ознакомиться в любом месте и в любое удобное для Вас время, а также поделиться ссылкой в социальных сетях с коллегами
- ✓ возможно ретроспективное размещение Ваших статей, опубликованных в прошлые годы в журналах «Медицинские новости», на нашем сайте [mednovosti.by](http://mednovosti.by) и в журнале «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье»

**Практичность:**

- ✓ электронный журнал можно читать в режиме листания страниц на любом носителе (компьютер, ноутбук, планшет, смартфон), показывать на демонстрационном экране в аудитории
- ✓ есть возможность публиковать статьи с полноразмерными цветными иллюстрациями и фото в режиме слайд-шоу
- ✓ можно размещать видеоролики (проведение уникальной операции) и со звуком (востребовано в кардиологии, к примеру, услышать тоны сердца)

Публикуясь в журнале «**Медицинские новости**» с последующим размещением на сайте [mednovosti.by](http://mednovosti.by) и в электронном журнале открытого доступа «**Международные обзоры: клиническая практика и здоровье**», Вы автоматически попадаете в электронные библиотеки eLIBRARY.ru и КиберЛенинку и существенно повышаете свою цитируемость.

Тел. редакции (+375 17) 373-07-01; моб. (+375 29) 69 59 419. E-mail: [redakcia1995@mail.ru](mailto:redakcia1995@mail.ru)