



Второе поколение ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 – новая веха в ревматологии

Последние годы особое внимание уделяется роли интерлейкина 6 в развитии аутоиммунного хронического воспаления при ревматоидном артрите и, следовательно, возможностям применения препаратов, блокирующих его активность. Рассмотрению данных вопросов был посвящен симпозиум «Второе поколение ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 – новая веха в ревматологии», организованный при поддержке компании «Санofi». Симпозиум состоялся в рамках Общероссийского конгресса с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и воспаления в ревматологии» (Москва, 31 мая 2019 г.).

Д.м.н., профессор,
академик РАН
Е.Л. Насонов



Роль интерлейкина 6 в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний

внештатного специалиста-ревматолога Министерства здравоохранения РФ, д.м.н., профессора, академика Российской академии наук Евгения Львовича НАСОНОВА, в настоящее время опубликовано много работ, посвященных роли ИЛ-6 в развитии инфекций, иммунометаболических нарушений, заболеваний нейроэндокринной системы, появлении новообразований, воспаления, в том числе при ревматоидном артрите (РА). В 2018 г. вышли в свет работы, в которых рассмотрены сигнальные системы, характерные для цитокинов семейства интерлейкина 6^{1,2}.

Сделав краткий экскурс в историю, выступающий отметил, что у истоков изучения ИЛ-6 стояли японские исследователи. В 1982–1988 гг. им удалось клонировать ИЛ-6 и продемонстрировать эффективность моноклонально-

го антитела (мАТ) к рецептору ИЛ-6 при коллагеновом артрите. В 2000 г. появились работы о применении мАТ к рецептору ИЛ-6 при болезни Кастлемана. В 2009–2011 гг. данные зарубежных и российских исследований послужили основанием для регистрации ингибитора к рецептору ИЛ-6, препарата тоцилизумаб, для лечения пациентов с РА в США, Европе и России. 2018 г. ознаменовался регистрацией препарата сарилумаб – ингибитора к рецептору ИЛ-6 второго поколения. Установлено, что в отличие от ИЛ-11, ИЛ-27, ИЛ-31, цилиарного нейротрофического фактора, кардиотрофина 1, онкостатина М, которые оказывают достаточно таргетное влияние на определенные органы и системы, ИЛ-6 глобально воздействует на организм. Он способен активировать гены-мишени, участвующие в процессах диффе-

¹ Garbers C., Heink S., Korn T., Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine // Nat. Rev. Drug Discov. 2018. Vol. 17. № 6. P. 395–412.

² Jones S.A., Jenkins B.J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer // Nat. Rev. Immunol. 2018. Vol. 18. № 12. P. 773–789.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

ренцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток. Кроме того, он может действовать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин, стимулируя продукцию белков острой фазы и в то же время регулируя воспалительный ответ. Одной из отличительных особенностей данного цитокина, обеспечивающей широкий спектр его эффектов, также является специфическая система передачи сигнала – классический путь сигнализации, обусловленный связыванием ИЛ-6 с мембранным рецептором, и транс-сигнализация. В осуществлении альтернативного транс-сигнального пути участвуют растворимые рецепторы ИЛ-6. Связывание растворимого рецептора с ИЛ-6 приводит к образованию комплекса, который способен связываться с молекулой gp130 и индуцировать передачу сигнала в клетках, не экспрессирующих мембранный рецептор ИЛ-6. Оба пути сигнализации приводят к активации JAK (Janus Kinase) – тирозинкиназы, вызывающей рекрутирование и фосфорилирование латентных факторов транскрипции STAT-1 и STAT-3 (Signal Transducers Activators Transcription), регулирующих синтез широкого спектра

провоспалительных медиаторов. Полагают, что транс-сигнализация ИЛ-6, связанная с экспрессией gp130, лежит в основе патогенных, провоспалительных эффектов ИЛ-6, в то время как классическая сигнализация в большей степени обеспечивает регуляцию гомеостаза, метаболизм липидов, целостность эпителиального барьера. Согласно современным представлениям, патологическая активация и экспансия Th17-клеток играют ведущую роль в развитии РА. Интерлейкин 6 является одним из цитокинов, который участвует в активации Th17-клеток. Образование патогенных Th17-клеток может быть связано с ИЛ-6-зависимой транспрезентацией именно за счет взаимодействия дендритных клеток. Этот механизм требует дальнейшего изучения. В глобальном плане патогенетическое значение ИЛ-6 очень велико. Интерлейкин 6, продуцируемый различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, участвует в таких физиологических процессах, как миграция и активация Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, остеокластов, повышение концентрации белков острой фазы воспаления.

Интерлейкин 6 стимулирует рост гепатоцитов и продукцию гепсидина, вносящего значимый вклад в развитие анемии хронического воспаления, заболевания, которое очень часто выявляется у больных РА. Кроме того, ИЛ-6 влияет на адаптивный иммунитет. Как было отмечено ранее, данный цитокин способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела и иммуноглобулины, которые оказывают воздействие на плазмобласты. ИЛ-6 способствует подавлению экспансии Т-регуляторных клеток. Патологические нарушения этих клеточных популяций рассматриваются в качестве ключевых в формировании хронического воспаления и аутоиммунитета при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. «В настоящее время ингибиторы рецепторов ИЛ-6 заняли достойное место в лечении ревматоидного артрита. Следующий шаг – расширение показаний к их применению, в частности при ревматической полимиалгии, гигантоклеточном артериите», – пояснил академик Е.Л. Насонов, завершая выступление.

Мультиморбидный пациент в практике ревматолога

Как отметил руководитель отдела ревматологии и прикладных исследований университета Кардифа в Великобритании, доктор медицины, профессор Эрнест ЧОЙ (Ernest Choy), результаты ряда исследований продемонстрировали, что именно наличие двух путей передачи сигнала, классического и транс-сигнального, обуславливает широкий диапазон

действия ИЛ-6 при ревматоидном артрите^{3, 4}. Доказано также, что уровни ИЛ-6 и растворимого рецептора ИЛ-6 коррелируют с разными стадиями ревматоидного артрита. Так, более активному патологическому процессу соответствует более высокий уровень ИЛ-6 и растворимого рецептора ИЛ-6. При этом уровень рецепторов во много раз превышает уровень самого цитокина^{5, 6}.



Профессор
Э. Чой

³ Calabrese L.H., Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease // Nat. Rev. Rheumatol. 2014. Vol. 10. № 12. P. 720–727.

⁴ Dayer J.M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor // Rheumatology (Oxford). 2010. Vol. 49. № 1. P. 15–24.

⁵ Robak T., Gladalska A., Stepien H., Robak E. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis // Mediators Inflamm. 1998. Vol. 7. № 5. P. 347–353.

⁶ Mallya R.K., Mace B.E. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using a multivariate analysis // Rheumatol. Rehabil. 1981. Vol. 20. № 1. P. 14–17.



«Это очень необычный сценарий, который сильно отличается от других, характерных для известных нам цитокинов. Например, уровень растворимого рецептора фактора некроза опухоли альфа обычно ниже уровня самого цитокина. Это свидетельствует о значимости рецептора ИЛ-6 в регулировании биологических связей и роли трансигнализации в развитии клинической симптоматики при РА», – отметил докладчик. Установлено, что локальные эффекты ИЛ-6 обуславливают суставные проявления РА⁷⁻⁹. Циркулирующий ИЛ-6 признан ключевым фактором системных проявлений заболевания⁴. Это обусловлено тем, что ИЛ-6 выступает в роли своеобразного регулятора не только физиологических, но и патологических биологических процессов, которые можно условно разделить на иммуновоспалительные и системные. «Сегодня мы понимаем, что данный цитокин играет большую роль в регулировании не только иммунной системы, но и метаболического ответа», – уточнил профессор Э. Чой. Системное действие ИЛ-6 сопряжено с регуляцией нейроэндокринной системы, регенерации клеток печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечного трак-

та, сосудистого эндотелия, транспорта железа, метаболизма глюкозы, липидов и др.

Интерлейкин 6 не случайно признан индуктором системного воспаления. Речь, в частности, идет о развитии острофазового ответа, для которого характерна выработка белков острой фазы, в частности С-реактивного белка. Согласно результатам исследований MOBILITY, TARGET и MONARCH, блокирование рецепторов ИЛ-6 приводило к снижению уровня С-реактивного белка. Более значимый эффект отмечался при использовании ингибитора рецепторов ИЛ-6 сарилумаба по сравнению с применением адалимумаба и плацебо¹⁰⁻¹². По мнению докладчика, полученные данные еще раз доказывают, что ИЛ-6 играет огромную роль в развитии системного воспаления.

Рассматриваемый цитокин отвечает и за другие системные эффекты. Установлено, что он оказывает многоуровневое влияние на головной мозг. Так, результатом действия ИЛ-6 могут быть лихорадка, нарушение настроения, боль, расстройство гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы.

На сегодняшний день известно, что ИЛ-6 играет важнейшую роль в регуляции ответа ГГН системы на стресс при артрите¹³. Нарушение ГГН системы характеризуется низким уровнем циркулирующего кортизола, который в свою очередь ассоциируется с хронической усталостью¹⁴. Стрессовое воздействие на мозг приводит к развитию утомляемости и депрессии.

Метаанализ ряда исследований, в которых оценивались уровни ИЛ-6 у рефрактерных к лечению пациентов с эндогенной депрессией, продемонстрировал, что концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови в данной популяции была значительно выше, чем в контрольной¹⁵.

Интерлейкин 6 участвует в регуляции энергетического и липидного обмена. Доказано, что на фоне хронического воспаления стабильно повышенный уровень ИЛ-6 может способствовать развитию метаболического синдрома и инсулинорезистентности^{16,17}.

Повышение уровня ИЛ-6 связано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что у госпитализированных пациентов с ишемической болезнью сердца повышение сывороточной концентрации ИЛ-6 статистически

⁷ Wong P.K., Quinn J.M., Sims N.A. et al. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 1. P. 158–168.

⁸ Muraguchi A., Hirano T., Tang B. et al. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells // *J. Exp. Med.* 1988. Vol. 167. № 2. P. 332–344.

⁹ Nakamura I., Omata Y., Naito M., Ito K. Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. № 2. P. 459–460.

¹⁰ Genovese M.C., Fleischmann R., Kivitz A.J. et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67. № 6. P. 1424–1437.

¹¹ Fleischmann R., van Adelsberg J., Lin Y. et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69. № 2. P. 277–290.

¹² Burmester G.R., Lin Y., Patel R. et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 5. P. 840–847.

¹³ Choy E.H.S., Calabrese L.H. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* 2018. Vol. 57. № 11. P. 1885–1895.

¹⁴ Eijsbouts A.M., van den Hoogen F.H., Laan R.F. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005. Vol. 23. № 5. P. 658–664.

¹⁵ Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression // *Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 67. № 5. P. 446–457.

¹⁶ Ellingsgaard H., Hauselmann I., Schuler B. et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17. № 11. P. 1481–1489.

¹⁷ Mauer J., Denson J.L., Brüning J.C. et al. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer // *Trends Immunol.* 2015. Vol. 36. № 2. P. 92–101.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

значимо связано с риском общей смерти и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний¹⁸.

У пациентов с РА повышение уровня ИЛ-6 и его растворимых рецепторов в сыворотке крови ассоциировалось с ранним поражением сердечно-сосудистой системы, формированием атеросклеротических бляшек. У пациентов с РА сывороточная концентрация ИЛ-6 коррелировала с содержанием кальция в стенке коронарных артерий вне зависимости от балла по Фрамингемской шкале и наличия диабета¹⁹.

Таким образом, за счет двойного сигнального пути воздействия роль ИЛ-6 в развитии суставных и системных проявлений РА значительно расширяется. Следствием этого может быть возникновение многих сопутствующих РА нарушений. Речь, в частности, идет о развитии сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, усталости и депрессии.

В настоящее время для лечения РА одобрено два ингибитора рецепторов ИЛ-6: тоцилизумаб (гуманизированное мАТ) и сарилумаб (человеческое мАТ). Оба препарата связываются со вторым доменом рецептора ИЛ-6, но с различным аффинитетом к нему. Сарилумаб отличается более высокой аффинностью с рецептором ИЛ-6. Как следствие, более редкий режим применения – один раз в две недели по сравнению с еженедельным использованием тоцилизумаба в виде раствора для подкожного введения. Оценке эффективности сарилумаба у больных РА с недостаточным ответом на терапию метотрексатом были посвящены исследования MOBILITY и TARGET. Согласно полученным результа-

В настоящее время для лечения РА одобрены два ингибитора рецепторов ИЛ-6: тоцилизумаб (гуманизированное мАТ) и сарилумаб (человеческое мАТ). Оба препарата связываются со вторым доменом рецептора ИЛ-6, но с различным аффинитетом к нему. Сарилумаб отличается более высокой аффинностью с рецептором ИЛ-6. Как следствие, более редкий режим применения – один раз в две недели по сравнению с еженедельным использованием тоцилизумаба в виде раствора для подкожного введения

там, на фоне лечения сарилумабом (150 или 200 мг один раз в две недели) отмечалось статистически значимое улучшение по ACR (American College of Rheumatology) 20, ACR 50 и ACR 70 в отличие от использования плацебо^{10, 11}. В исследовании MOBILITY терапия сарилумабом по сравнению с применением плацебо статистически значимо уменьшала признаки рентгенологического прогрессирования РА по модифицированной шкале Шарпа.

В исследовании MONARCH сравнивали монотерапию сарилумабом в дозе 200 мг с монотерапией адалимумабом 40 мг. Монотерапия сарилумабом продемонстрировала большую клиническую эффективность, чем монотерапия адалимумабом, в отношении снижения активности заболевания и улучшения функционального статуса¹². В исследованиях также оценивалась безопасность ингибиторов рецепторов ИЛ-6. Установлено, что такое лечение может сопровождаться повышением риска развития серьезных и оппортунистических

инфекций, перфорации органов желудочно-кишечного тракта, частоты случаев нейтропении, уровня печеночных трансаминаз, общего холестерина. Влияние терапии сарилумабом или тоцилизумабом на риск озлокачествления новообразований не изучено.

Результаты исследований MOBILITY, TARGET и MONARCH свидетельствовали о положительном влиянии ингибирования рецепторов ИЛ-6 на психологическое и общее состояние пациентов с РА, в частности у них повышалось настроение, снижалось чувство усталости. Статистически значимое улучшение отмечалось на фоне лечения сарилумабом по сравнению с приемом плацебо, а также по абсолютным значениям показателей по сравнению с терапией адалимумабом^{12, 20, 21}.

Ретроспективный анализ данных исследования MOBILITY продемонстрировал, что лечение сарилумабом ассоциировалось с более низким уровнем гликированного гемоглобина у пациентов с диабетом и без диабета, а также с более

¹⁸ Su D., Li Z., Li X. et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease // *Mediators Inflamm.* 2013. Vol. 2013. ID 726178.

¹⁹ Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A. et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 61. № 11. P. 1580–1585.

²⁰ Strand V., Kosinski M., Chen C.I. et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial // *Arthritis Res. Ther.* 2016. Vol. 18. ID 198.

²¹ Strand V., Reaney M., Chen C.I. et al. Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors // *RMD Open.* 2017. Vol. 3. № 1. ID e000416.



Общероссийский конгресс с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и воспаления в ревматологии»

низким уровнем глюкозы натощак у пациентов с диабетом²².

Для оценки влияния ингибирования рецепторов ИЛ-6 на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний был проведен ретроспективный анализ результатов исследования MONARCH, в котором в качестве маркера выбран липопротеин (а). Так, большая доля пациентов, получавших сарилумаб, достигала нормализации уровня липопротеина (а) по сравнению с получавшими адалимумаб²².

Резюмируя сказанное, профессор Э. Чой отметил:

- ингибиторы рецепторов ИЛ-6 демонстрируют эффективность в снижении выраженности симптомов РА (улучшают физическое функционирование, уменьшают признаки рентгенологического прогрессирования);
- профиль безопасности ингибиторов рецепторов ИЛ-6 хорошо изучен;
- результаты исследований подтверждают, что терапия ин-

гибиторами рецепторов ИЛ-6 снижает симптомы усталости, депрессии и тревожности у пациентов с РА;

- результаты исследований свидетельствуют, что у пациентов с РА на фоне лечения ингибиторами рецепторов ИЛ-6 изменяется чувствительность к инсулину, происходят сопоставимые изменения в отношении сердечно-сосудистого риска по сравнению с использующими ингибиторы фактора некроза опухоли.



Д.м.н., профессор
А.М. Лила

Ревматоидный артрит – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению жизни пациентов. По словам директора НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессора Александра Михайловича ЛИЛЫ, не менее важными составляющими этого заболевания являются депрессия, анемический синдром, осложнения со сторо-

Ингибиторы рецепторов интерлейкина 6 второго поколения: новые возможности в решении старых проблем

ны внутренних органов и систем (амилоидоз и др.).

Основной причиной суставных и системных проявлений РА является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, среди которых одну из лидирующих позиций занимает интерлейкин 6²³. Наряду с другими цитокинами он участвует в развитии хронического воспаления при РА, а также опосредует внесуставные проявления заболевания²⁴.

Интерлейкин 6, высвобождаемый синовиальной тканью, обладает способностью к модификации функциональной активности жировой ткани, скелетных мышц, печени и эндотелия сосудов, стимулирует остеокластогенез, синтез белков острой фазы воспаления, продукцию гепсидина, играющего ключевую роль в развитии анемии хронического воспаления, а также приводит к дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Клиническим проявлением этого является повышенная утомляемость и депрессия.

По словам профессора А.М. Лилы, утомляемость и депрессия – это важные факторы, препятствующие эффективному лечению РА. Так, распространенность депрессии у пациентов с РА составляет от 11 до 65%²⁵.

Важную роль в недостижении целей терапии при РА также играет амилоидоз – осложнение, которое развивается у пациентов с персистирующим воспалением высокой активности примерно в 40% случаев²⁶.

Одним из современных блокаторов рецепторов ИЛ-6, одобренных для лечения РА, является сарилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое селективно взаимодействует как с мембранным, так и с растворимым рецептором ИЛ-6, блокирует их связывание с цитокином и таким образом прерывает цитокин-опосредованный сигнальный каскад, участвующий в формировании

²² Burmester G.R., Lin Y., Patel R. et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. P. 840–847.

²³ McInnes I.B., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // Nat. Rev. Immunol. 2007. Vol. 7. № 6. P. 429–442.

²⁴ Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). 2012. Vol. 51. Suppl. 5. P. v3–11.

²⁵ Зельтмань А.Е., Фобанова Ю.С., Лисицына Т.А. и др. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19. № 2. С. 69–75.

²⁶ Сорока Н.Ф., Тушина А.К., Юдина О.А. Поражение почек при ревматоидном артрите (по материалам патологоанатомического исследования) // Здоровоохранение. 2015. № 8. С. 13–17.



КЕВЗАРА®:

КОНТРОЛЬ
НАД СУСТАВНЫМИ
И СИСТЕМНЫМИ
ПРОЯВЛЕНИЯМИ
РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА¹⁻¹⁰

КЕВЗАРА® – полностью человеческое моноклональное антитело, ингибитор к рецептору ИЛ-6 второго поколения для:

- Био-наивных пациентов^{1,2}
- Пациентов с неадекватным или недостаточным ответом на ингибиторы ФНО- α ^{1,4}
- Пациентов с непереносимостью метотрексата^{3,3}

**Рекомендуемая
доза – 200 мг**
подкожно каждые 2 недели

**Доступны 2 дозы:
200 мг и 150 мг**
Доза 150 мг – для коррекции
нежелательных реакций*

**Возможность хранения
до 2-х недель**
при температуре не выше 25°C
после извлечения
из холодильника

* Нейтропения, тромбоцитопения, повышение активности «печеночных» ферментов

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кевзара® РУ № АП-005185 от 19.11.18. 2. Genovese MC, et al. Arthritis Rheumatol. 2015;67(6):1424-37. 3. Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76(5):840-7. 4. Fleischmann R, et al. Arthritis Rheumatol. 2017;69(2):277-90. 5. Strand V, et al. RMD Open. 2017;3(1):e000416. 6. Gabay C, et al. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl. 2):S70. 7. Genovese MC, et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10):A1822. 8. Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis. 2018; 77(suppl 2):SAT0172. Amsterdam, The Netherlands. 9. Burmester GR, et al. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract #: 1562. 10. Fleischmann R, et al. ACR 2018. Abstract ARHP 2527.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кевзара® (сарилумаб). Регистрационный номер АП-005185 от 19.11.2018 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. **Фармакологические свойства:** сарилумаб – человеческое моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6). **Показания к применению:** препарат Кевзара® в комбинации с метотрексатом показан для лечения ревматоидного артрита умеренной или высокой степени активности у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию одним или несколькими БМАРП или при их непереносимости. Препарат Кевзара® может назначаться в монотерапии при непереносимости метотрексата или при нецелесообразности терапии метотрексатом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; активные серьезные инфекционные заболевания; дети в возрасте до 18 лет в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью у детей с ревматоидным артритом. **С осторожностью:** у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией; серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций; после контакта с больными туберкулезом; проживавших или посещавших регионы, эндемичные по туберкулезу или микозам; у пациентов с ВИЧ-инфекцией; у пациентов с повышенным риском развития перфорации желудочно-кишечного тракта; у пациентов пожилого возраста; ограничения по применению препарата в зависимости от возраста пациента приведены в разделе «Способ применения и дозы». **Способ применения и дозы:** лечение препаратом Кевзара® должно назначаться и проводиться под контролем специалистов, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита. Рекомендуемая доза препарата Кевзара® составляет 200 мг 1 раз каждые 2 недели. При развитии нейтропении, тромбоцитопении, повышении активности «печеночных» ферментов рекомендуется уменьшить дозу с 200 мг 1 раз каждые 2 недели до 150 мг 1 раз каждые 2 недели. **Препарат Кевзара® вводит подкожно. Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях, были нейтропения, повышение активности АЛТ, артралгия в месте инъекции, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были инфекции.

GZEA.SARI19.02.0034

SANOFI GENZYME

КЕВЗАРА®
сарилумаб

АО «Представительство Санофи-авентис групп» 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-14-00, Факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

Реклама



Ингибитор рецептора ИЛ-6 может быть назначен пациентам с очень высокой клинической и лабораторной активностью РА, при наличии риска жизнеугрожающих осложнений (амилоидоз), неэффективности базисных противовоспалительных препаратов, непереносимости метотрексата, которым требуется монотерапия генно-инженерными биологическими препаратами, а также больным РА с неэффективностью предшествующей биологической терапии

и прогрессировании иммуновоспалительных реакций при РА²⁷⁻²⁹. Эффективность и безопасность сарилумаба были оценены в трех рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых клинических исследованиях фазы III – MOBILITY, TARGET и MONARCH¹⁰⁻¹². В исследовании MOBILITY приняли участие 1197 больных РА с недостаточным ответом на терапию метотрексатом. Пациенты одновременно с метотрексатом получали сарилумаб в дозе 200 или 150 мг или плацебо. Режим применения – каждые две недели. Сарилумаб обеспечивал быстрое и стойкое уменьшение не только клинических проявлений РА, но и его рентгенологическое прогрессирование. Кроме того, такая терапия характеризовалась хорошей переносимостью и профилем безопасности. Результаты исследования MOBILITY подтвердили ранее сделанный вывод о том, что сарилумаб является перспективным препаратом для лечения РА¹⁰. В исследовании TARGET было включено 546 пациентов с РА, у которых наблюдались недостаточный кли-

нический ответ на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или их непереносимость. Пациенты получали сарилумаб в дозе 200 или 150 мг или плацебо каждые две недели в комбинации с традиционными болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (метотрексат, лефлуномид и др.).

Результаты исследования подтвердили способность сарилумаба быстро купировать симптомы РА у пациентов с неадекватным ответом на терапию ингибиторами ФНО-альфа, а также его хорошую переносимость и безопасность, что позволяет рассматривать сарилумаб как препарат выбора у больных РА при неэффективности ингибиторов ФНО-альфа¹¹. В исследовании MONARCH сравнивали эффективность и безопасность монотерапии препаратом сарилумаб 200 мг и монотерапии препаратом адалимумаб 40 мг у пациентов с активным РА, у которых был получен недостаточный ответ на фоне приема метотрексата или наблюдалась его непереносимость.

Согласно результатам исследования, сарилумаб превосходил адалимумаб в подавлении активности заболевания и улучшении физических функций пациентов. Кроме того, преимущество первого отмечалось в отношении достижения первичной конечной точки – изменения индекса DAS 28 (разница от исходного уровня составила -3,28 против -2,20 соответственно, $p < 0,0001$). Исследователи отметили хорошую переносимость сарилумаба. Нежелательные явления, соответствующие ингибированию ИЛ-6, поддавались коррекции¹².

Каков портрет пациента с РА, которому может быть назначен ингибитор рецепторов ИЛ-6?

По словам профессора А.М. Лилы, это пациенты с очень высокой клинической и лабораторной активнос-

тью РА, риском жизнеугрожающих осложнений (амилоидоз), с неэффективностью базисных противовоспалительных препаратов, непереносимостью метотрексата, которым требуется монотерапия генно-инженерными биологическими препаратами, а также больные РА, у которых предшествующая биологическая терапия оказалась неэффективной.

Завершая выступление, докладчик подчеркнул, что сарилумаб уже включен в клинические рекомендации Швеции, Испании, Германии, Франции в качестве препарата для моно- и комбинированной терапии в случае неэффективности или непереносимости метотрексата или генно-инженерных биологических препаратов.

Заключение

Создание препаратов, блокирующих эффекты ИЛ-6, имеет важное значение для совершенствования лечения ревматических болезней.

Сарилумаб (Кевзара), зарегистрированный для лечения РА, представляет собой человеческое моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, которое, связываясь с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ-6, ингибирует оба сигнальных пути ИЛ-6-зависимой клеточной активации.

В настоящее время сарилумаб (Кевзара) включен в клинические рекомендации Швеции, Испании, Германии и Франции в качестве препарата для моно- и комбинированной терапии в случае неэффективности или непереносимости метотрексата или других генно-инженерных биологических препаратов. Поэтому его можно рассматривать как перспективную опцию в клинической практике отечественных ревматологов. ☺

²⁷ Madhok R., Crilly A., Watson J., Capell H.A. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity // Ann. Rheum. Dis. 1993. Vol. 52. № 3. P. 232–234.

²⁸ Guerne P.A., Zuraw B.L., Vaughan J.H. et al. Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis // J. Clin. Invest. 1989. Vol. 83. № 2. P. 585–592.

²⁹ Smolen J.S., Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis // Nat. Rev. Drug Discov. 2003. Vol. 2. № 6. P. 473–488.