

Клиническое наблюдение течения COVID-19 у больных рассеянным склерозом на фоне терапии препаратом окрелизумаб: два клинических случая

Е.В. Попова✉, ORCID: 0000-0003-2676-452X, ani_retake1@mail.ru

М.И. Александров, ORCID: 0000-0002-3242-4444

И.А. Трубникова, ORCID: 0000-0001-9102-6676

С.Р. Зейналова, ORCID: 0000-0001-9261-2159

Городская клиническая больница № 24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Резюме

В 2020 г. была объявлена пандемия COVID-19, и многим профессиональным медицинским сообществам пришлось пересмотреть алгоритмы ведения больных, относящихся к повышенным группам риска. Помимо таких факторов риска, как избыточная масса тела, возраст старше 65 лет, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и бронхиальная астма, необходимо также акцентировать внимание и на других хронических заболеваниях с учетом возможной иммуносупрессивной терапии. В данной публикации представлены два клинических случая перенесенной инфекции COVID-19 больными рассеянным склерозом, находящихся на терапии препаратом окрелизумаб. В ходе заболевания у обеих пациенток развился цитокиновый шторм и проводилась терапия блокаторами ИЛ-6. Оба случая завершились выздоровлением с последующим возвращением к анти-В-клеточной терапии. С учетом механизма действия препарата окрелизумаб имеются более высокие риски инфекционных осложнений, в т. ч. и при COVID-19, однако летальность не превышает среднего уровня по популяции. Опубликованная к настоящему времени информация, возможно, послужит поводом для рассмотрения вопроса о применении расширенного интервала дозирования с целью минимизировать возможные риски инфицирования COVID-19, которые, вероятно, наиболее высоки именно в первые месяцы после инфузии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, COVID-19, пандемия, цитокиновый шторм, окрелизумаб

Для цитирования: Попова Е.В., Александров М.И., Трубникова И.А., Зейналова С.Р. Клиническое наблюдение течения COVID-19 у больных рассеянным склерозом на фоне терапии препаратом окрелизумаб: два клинических случая. *Медицинский совет.* 2021;(10):108–111. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-108-111>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical observation of the course of COVID-19 in patients with multiple sclerosis during ocrelizumab therapy: two clinical cases

Ekaterina V. Popova✉, ORCID: 0000-0003-2676-452X, ani_retake1@mail.ru

Maxim I. Alexandrov, ORCID: 0000-0002-3242-4444

Inessa A. Trubnikova, ORCID: 0000-0001-9102-6676

Svetlana R. Zeynalova, ORCID: 0000-0001-9261-2159

City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic was announced in 2020, and many professional medical societies had to review their algorithms for the management of high-risk patients. In addition to risk factors such as overweight, age over 65 years, cardiovascular disease, diabetes mellitus, and bronchial asthma, other chronic diseases should also be emphasized, taking into account possible immunosuppressive therapy. This publication presents two clinical cases of COVID-19 infection in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. During the course of the disease, both patients developed a cytokine storm and were treated with IL-6 blockers. Both cases ended with recovery and a subsequent return to anti-B-cell therapy. Given the mechanism of action of ocrelizumab, there are higher risks of infectious complications, including with COVID-19, but mortality is not higher than the population average. The information published to date may serve as a reason to consider the use of extended dosing intervals to minimize the possible risks of COVID-19 infection, which are probably highest in the first months after infusion.

Keywords: multiple sclerosis, COVID-19, pandemic, cytokine storm, ocrelizumab

For citation: Popova E.V., Alexandrov M.I., Trubnikova I.A., Zeynalova S.R. Clinical observation of the course of COVID-19 in patients with multiple sclerosis during ocrelizumab therapy: two clinical cases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):108–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-108-111>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из самых животрепещущих тем в медицине в настоящее время является пандемия коронавирусной инфекции, вызванная SARS-CoV-2. Особую обеспокоенность вызывают люди с определенными факторами риска более тяжелого течения заболевания, такими как возраст старше 65 лет, повышенная масса тела, отягощенный анамнез по сахарному диабету, бронхиальной астме и сердечно-сосудистым заболеваниям [1, 2]. Безусловно, большая настороженность в отношении неблагоприятных исходов отмечается и при других хронических заболеваниях, в т.ч. и при рассеянном склерозе (РС). Инвалидизация при РС и прием большинства иммуносупрессоров могут повышать риски инфекционных заболеваний, что вызывает повышенную тревожность в отношении этой категории больных [3, 4]. Однако в настоящее время все больше данных публикуется о том, что само заболевание РС и большинство препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), не связаны с повышением рисков более тяжелого течения COVID-19. В данной публикации представлено два клинических случая течения COVID-19 у больных РС на терапии препаратом окрелизумаб.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка А., 31 год, болеет РС с 2015 г., диагноз поставлен в 2017 г. согласно критериям McDonald от 2017 г. [5]. В связи с высокоактивным РС (ВАРС) пациентка начала терапию препаратом окрелизумаб с августа 2018 г., на фоне чего отмечалась клиническая (EDSS = 1,5 балла (Expanded Disability Status Scale – расширенная шкала оценки степени инвалидизации) на всем протяжении терапии, отсутствие обострений и прогрессирования) и нейрорентгенологическая стабилизация. В декабре 2020 г. планировалось очередное введение препарата окрелизумаб, однако в ноябре 2020 г. пациентка заболела COVID-19 (положительный тест ПЦР на SARS-CoV-2), в связи с чем в среднетяжелом состоянии была госпитализирована. На момент госпитализации отмечалась 2-я степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ): объем поражения правого легкого до 30%, левого легкого – до 35%, изменения в лабораторных биохимических показателях: лактатдегидрогеназа – 472 Ед/л, С-реактивный белок – 55 мг/л, ферритин – 354 нг/л, снижение сатурации до 92% на атмосферном воздухе. Пациентке была назначена терапия согласно версии 9 Временных методических рекомендаций МЗ РФ [6], в т.ч. для предотвращения цитокинового шторма проведена терапия блокатором ИЛ-6 левилимабом однократно подкожно в дозировке 180 мг/мл 0,9 мл, прона-позиция и инсультации кислорода 3–5 л/мин.

На фоне данной терапии в течение 6 дней зафиксировалась нормализация клинических (отсутствие потребности в инсультации кислорода) и лабораторных показателей, а на проведенной повторно КТ легких на фоне уплотненного легочного интерстиция, полисегментарно, преимущественно субплеврально отмечались участки матового стекла, локализованные диффузно, ретикулярные тени с объемом поражения в правом легком до 10%, в левом – до 20%, что расценено как положительная динамика, и пациентка была выписана на амбулаторное долечивание с соблюдением карантина сроком на 14 дней. В связи с перенесенной вирусной инфекцией COVID-19 и проведением терапии препаратом из группы моноклональных антител очередное введение препарата окрелизумаб пациентке было отложено до апреля 2021 г., когда при мониторинге субпопуляций лимфоцитов был отмечен рост относительных и абсолютных количеств В-лимфоцитов (CD3–CD19+) с нулевых значений до 2,0% ($0,055 \times 10^9/\text{л}$). В апреле 2021 г. перед очередным введением препарата окрелизумаб пациентка прошла дообследования, в т.ч. КТ легких (очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, по данным которой отрицательной динамики выявлено не было в сравнении с данными от весны 2020 г. С момента перенесенной инфекции COVID-19 обострений не отмечалось, значение EDSS сохранилось на уровне 1,5 балла. Инфузия проведена без осложнений с интервалом от предыдущей в 10 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Б., 60 лет, дебют РС в 2000 г., диагноз поставлен в 2001 г., подтвержден данными МРТ согласно критериям McDonald от 2001 г. [7]. С момента развития заболевания пациентка находилась на терапии высокодозными препаратами β -интерферона, которые были отменены в связи с неэффективностью в 2011 г., и назначена терапия препаратом финголимод. На фоне терапии данным препаратом до 2017 г. отмечалось стабильное течение заболевания без обострений и прогрессирования (EDSS = 3,5 балла), а также без нейрорентгенологических признаков активности болезни. В 2017 г. развилось обострение с остаточным неврологическим дефицитом после стабилизации до 4,5 баллов по шкале EDSS, в связи с чем в 2018 г. пациентка была переведена на терапию препаратом окрелизумаб. На фоне анти-В-клеточной терапии отмечалось стабильное состояние, подтвержденное как клинически (отсутствие обострений и прогрессирования), так и нейрорентгенологически. В январе 2021 г. планировалось очередное введение препарата окрелизумаб, однако в начале декабря 2020 г. пациентка заболела COVID-

19 (положительный тест ПЦР на SARS-CoV-2). В связи с развитием двусторонней вирусно-бактериальной пневмонии 2-й степени тяжести по данным КТ (объем поражения правого легкого до 40%, левого легкого – до 20%) пациентка была госпитализирована. На момент госпитализации состояние средней степени тяжести, выраженный интоксикационный синдром в виде гипертермии до 39,2 °С, снижение показателя сатурации до 90% на атмосферном воздухе, изменения в биохимических лабораторных показателях: лактатдегидрогеназа – 345 Ед/л, С-реактивный белок – 86 мг/л, ферритин – 279 нг/л, нарастание неврологической симптоматики: EDSS = 5,0 баллов. Согласно версии 9 протокола Временных методических рекомендаций МЗ РФ [6] пациентке были назначены противовирусные препараты, гормональная терапия и антикоагулянты, а также для предотвращения цитокинового шторма проведена терапия блокатором ИЛ-6 тоцилизумабом 400 мг – внутривенные инфузии исходя из массы тела больной, проп-позиция и инсультации кислорода 6–8 л/мин. На фоне данной терапии через 6 дней отметилась положительная динамика в виде нормализации клинических (нормализация показателей сатурации и температуры тела) и биохимических показателей, уменьшения объема поражения легких до 25% справа и 15% слева (КТ 1-й степени поражения) и стабилизации неврологического дефицита до 4,5 баллов по шкале EDSS. Пациентка была выписана на амбулаторное долечивание с 14-дневным карантином. После перенесенной вирусной инфекции COVID-19 у пациентки не отмечалось признаков ни клинической, ни нейрорентгенологической активности. По данным анализа крови на субпопуляции лимфоцитов в феврале 2021 г. был отмечен рост относительных и абсолютных количеств В-лимфоцитов (CD3–CD19+) до 0,4% (7 кл/мкл), в связи с чем было принято решение о проведении очередной инфузией препарата окрелизумаб. Перед инфузией проведено дообследование, в т. ч. КТ легких: каких-либо очаговых и инфильтративных изменений в ткани легких выявлено не было. Инфузия препарата окрелизумаб была проведена без каких-либо осложнений через 7 мес. после предыдущей.

ОБСУЖДЕНИЕ

С началом пандемии как у специалистов, так и у самих больных РС возникли серьезные опасения в отношении того, что ПИТРС могут увеличить риски инфицирования вирусом, потенциально снизив противовирусные иммунные реакции, и способствовать неблагоприятному исходу [8, 9]. В связи с этим выдвигались предположения касательно прекращения приема некоторых ПИТРС с наиболее выраженной иммуносупрессивной активностью при развитии активной инфекции COVID-19. Но мы все прекрасно понимаем, что данная тактика, возможно, приведет к реактивации заболевания, а в некоторых случаях – и к ребаунд-эффекту.

Если детально рассмотреть механизм действия каждого ПИТРС, то обращает на себя внимание, что часть из них может иметь весьма благотворное влияние

на течение заболевания COVID-19 [10]. При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 отмечается сверхэкспрессивный иммунологический ответ с массивным выбросом провоспалительных цитокинов (один из ключевых – ИЛ-6), в результате чего развиваются цитокиновый шторм и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с летальным исходом. Соответственно, способность препаратов подавлять данную гиперергическую реакцию иммунной системы можно учитывать при назначении больным РС. Так, например, опубликованы данные о положительном эффекте высокодозных препаратов β-интерферона при лечении COVID-19, особенно на ранних этапах заболевания. Глатирамера ацетат и фумараты повышают экспрессию циркулирующих естественных клеток-киллеров, что, возможно, позволяет улучшить защиту от COVID-19 [11]. Обсуждается эффект фумаратов в отношении ингибирования функции макрофагов и той роли, которую макрофаги легких играют в развитии ОРДС.

При применении анти-В-клеточной терапии у больных РС, согласно ранее проведенным исследованиям в отношении препарата окрелизумаб, могут отмечаться более высокие риски развития инфекционных процессов [12]. Однако в настоящий момент не совсем понятно, в какие временные сроки после проведения очередной инфузии препарата окрелизумаб инфицирование COVID-19 наиболее вероятно будет коррелировать с более тяжелым течением вирусной инфекции. Имеющиеся публикации достаточно противоречивы: ряд зарубежных исследователей отмечают отсутствие влияния на риски более тяжелого течения, тогда как другие публикуют данные о более частых госпитализациях, но не о летальных исходах [13–15]. В результате применения препарата окрелизумаб происходит деплеция В-лимфоцитов CD20+, что в свою очередь в значительной степени приводит к уменьшению выработки цитокинов и доступности В-лимфоцитов, в т. ч. как антигенпрезентирующих клеток, а также отмечается снижение дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки [16]. Согласно опубликованному к настоящему времени анализу данных, анти-В-клеточная терапия (окрелизумаб и ритуксимаб), может предвещать худшие исходы COVID-19 [17]. Применение и ритуксимаба, и окрелизумаба приводит к большему количеству госпитализаций, в т. ч. и к последующим более частым переводам в реанимацию. Однако значимых отличий по частоте летальных случаев в сравнении с другими препаратами не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на появляющиеся в международной литературе сообщения о течении COVID-19 у больных РС на разных ПИТРС, остается достаточно много вопросов в отношении временных окон применения терапии моноклональными антителами для блокировки ИЛ-6 у больных РС, получающих анти-В-клеточную терапию. Опубликованные ранее данные о предыдущих вспышках коронавирусной инфекции показывают, что именно Т-клетки, а не В-клетки, имеют решающее значение в противовирусной борьбе.

В связи с этим совместно с нашими зарубежными коллегами мы можем говорить, что применение анти-В-клеточной терапии хоть и является фактором риска более тяжелого течения заболевания COVID-19, но не приводит к увеличению рисков летальных исходов, в основе чего, вероятно, и лежит отсутствие нарушения функционирования Т-клеточного звена иммунного ответа. Учитывая проводимую деpleцию на фоне данной терапии, наибольшие риски тяжелого течения COVID-19 следует ожидать в первые месяцы после очередного курса анти-В-клеточной

терапии. В связи с этим необходимо соблюдать повышенные меры предосторожности в первые месяцы после инфузии препарата окрелизумаб и, вероятно, рассмотреть вопрос о расширенном интервале дозирования, апеллируя к результатам исследования субпопуляций лимфоцитов в динамике после каждого проведенного курса инфузий препарата окрелизумаб.



Поступила / Received 29.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2021

Принята в печать / Accepted 28.05.2021

Список литературы / References

- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Luna G., Alping P., Burman J., Fink K., Fogdell-Hahn A., Gunnarsson M. et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184–191. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3365>.
- Karamyan A., Dünser M.W., Wiebe D.J., Pilz G., Wipfler P., Chroust V. et al. Critical Illness in Patients with Multiple Sclerosis: A Matched Case-Control Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155795>.
- Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G. et al. Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
- Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 236 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagненко S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. Temporary Guidelines. Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 9 (10/26/2020). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 236 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
- McDonald W.I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H.P., Lublin F.D. et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121–127. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>.
- Giovannoni G., Hawkes C., Lechner-Scott J., Levy M., Waubant E., Gold J. The COVID-19 Pandemic and the Use of MS Disease-Modifying Therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;39:102073. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102073>.
- Barzegar M., Mirmosayyeb O., Nehzat N., Sarrafi R., Khorvash F., Maghzi A.H., Shaygannejad V. COVID-19 Infection in a Patient with Multiple Sclerosis Treated with Fingolimod. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e753. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000753>.
- Berger J.R., Brandstadter R., Bar-Or A. COVID-19 and MS Disease-Modifying Therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e761. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000761>.
- Al-Ani M., Elemam N.M., Hundt J.E., Maghazachi A.A. Drugs for Multiple Sclerosis Activate Natural Killer Cells: Do They Protect Against COVID-19 Infection? *Infect Drug Resist*. 2020;13:3243–3254. <https://doi.org/10.2147/IDR.S269797>.
- Wolinsky J.S., Arnold D.L., Brochet B., Hartung H.P., Montalban X., Naismith R.T. et al. Long-Term Follow-Up from the ORATORIO Trial of Ocrelizumab for Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Post-Hoc Analysis from the Ongoing Open-Label Extension of the Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(12):998–1009. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30342-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30342-2).
- Louapre C., Collongues N., Stankoff B., Giannesini C., Papeix C., Bensa C. et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1079–1088. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2581>.
- Montero-Escribano P., Matias-Guiu J., Gómez-Iglesias P., Porta-Etessam J., Pytel L., Matias-Guiu J.A. Anti-CD20 and COVID-19 in Multiple Sclerosis and Related Disorders: A Case Series of 60 Patients from Madrid, Spain. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102185. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102185>.
- Chaudhry F., Bulka H., Rathnam A.S., Said O.M., Lin J., Lorigan H. et al. COVID-19 in Multiple Sclerosis Patients and Risk Factors for Severe Infection. *J Neurol Sci*. 2020;418:117147. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117147>.
- Kuijpers T.W., Bende R.J., Baars P.A., Grummels A., Derks I.A., Dolman K.M. et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *J Clin Invest*. 2010;120(1):214–222. <https://doi.org/10.1172/JCI40231>.
- Peeters L.M., Parciak T., Walton C., Geys L., Moreau Y., De Brouwer E. et al. COVID-19 in People with Multiple Sclerosis: A Global Data Sharing Initiative. *Mult Scler*. 2020;26(10):1157–1162. <https://doi.org/10.1177/1352458520941485>.

Информация об авторах:

Попова Екатерина Валериевна, д.м.н., заведующая межклубным отделением рассеянного склероза, заведующая терапевтическим отделением 210/212 резервного госпиталя ВДНХ, Городская клиническая больница № 24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; ani_retake1@mail.ru
Александров Максим Игоревич, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Перинатального центра, заведующий отделением реанимации и интенсивной 306-го резервного госпиталя ВДНХ, Городская клиническая больница № 24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Трубликова Инесса Анатальевна, к.м.н., заведующая терапевтическим отделением, заместитель главного врача по терапии резервного госпиталя ВДНХ, Городская клиническая больница № 24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Зейналова Светлана Рустамовна, к.м.н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, руководитель резервного госпиталя ВДНХ, Городская клиническая больница № 24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Information about the authors:

Eкатерина V. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Head of Therapeutic Department 210/212 of the Exhibition of Achievements of the National Economy (EANE) Reserve Hospital, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; ani_retake1@mail.ru

Maxim I. Alexandrov, Head of the Department of Reanimation and Intensive Care of the Perinatal Center, Head of the Reanimation and Intensive Department of the 306 EANE Reserve Hospital, City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

Inessa A. Trubnikova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Therapeutic Department, Deputy Chief Physician for Therapy of the EANE Reserve Hospital, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

Svetlana R. Zeynalova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical Expert Work, Head of the Reserve Hospital of EANE Reserve Hospital, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

Применение биосимиляров как новый подход к терапии ревматоидного артрита

Н.В. Чичасова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-8051-8659, kafedrarheum@yandex.ru

А.М. Ли́ла^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6068-3080, sokrat@irramn.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В статье обсуждаются различные варианты ведения больных ревматоидным артритом (РА) в соответствии с современными зарубежными и отечественными рекомендациями. Приведены данные о возможности достижения эффекта на фоне монотерапии метотрексатом (МТ) и обсуждаются варианты проведения более активной терапии. Проводится сравнение эффективности последовательной смены базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), последовательного присоединения БПВП к МТ, лечения тройной комбинацией БПВП при неадекватном ответе на МТ или при дебюте терапии, комбинации БПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). По данным исследования показано, что в когортах больных с равной клинической эффективностью тройной комбинации БПВП и комбинации ГИБП с БПВП выраженность прогрессирования деструкции в суставах кистей и стоп становится меньше при использовании ГИБП. Отмечено, что оценка эффективности двойной/тройной комбинации БПВП проводилась в открытых наблюдательных исследованиях, что имеет меньшую доказательную ценность, чем в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) по оценке ГИБП. Несмотря на важное значение внедрения ГИБП в клиническую практику, высокая стоимость препаратов все еще ограничивает их назначение больным. Регистрация в РФ первого биосимиляра этанерцепта (ЭТН) – препарата Эрелзи® – является важным этапом для лечения больных РА. В статье описаны преимущества оригинального ЭТН (ингибитора фактора некроза опухоли α – ИФНО- α) перед другими ИФНО- α , являющимися моноклональными антителами к этому цитокину. В статье представлены данные по эквивалентности зарегистрированного в РФ биосимиляра ЭТН (Эрелзи®) с оригинальным ЭТН в клинической эффективности, безопасности и иммуногенности. Продemonстрирована сопоставимость препаратов по частоте развития нежелательных явлений. Показано, что переключение с оригинального ЭТН на его биосимильар позволяет сохранить терапевтический эффект, не сопровождается нарастанием частоты явлений непереносимости или иммуногенности. Указано, что Эрелзи® зарегистрирован в РФ для лечения РА, разных вариантов аксиального спондилоартрита, псориатического артрита, псориаза и ювенильного идиопатического артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, стратегия лечения, комбинация БПВП и ГИБП, биосимиляры, эффективность, безопасность, иммуногенность

Для цитирования: Чичасова Н.В., Ли́ла А.М. Применение биосимиляров как новый подход к терапии ревматоидного артрита. *Медицинский совет*. 2021;(10):112–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-112-121>.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of biosimilars as a new approach to the treatment of rheumatoid arthritis

Natalia V. Chichasova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-8051-8659, kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6068-3080, sokrat@irramn.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article discusses various options for the management of patients with rheumatoid arthritis (RA) in accordance with modern foreign and domestic recommendations. Data on the possibility of achieving an effect on the background of monotherapy with methotrexate (MT) are presented and options for more active therapy are discussed. The authors compare the effectiveness of sequential change of basic anti-inflammatory drugs (DMARDs), sequential addition of DMARDs to MT, treatment with a triple combination of DMARDs with an inadequate response to MT or in the debut of therapy, combination of DMARDs and biological drugs. According to the study data, in cohorts of patients with equal clinical effectiveness of the triple combination of DMARDs and the combination of DMARDs with biological drugs, however, the severity of the progression of destruction in the joints of the hands and feet is less when using biological agents. It was noted that the evaluation of the effectiveness of the double / triple combination of DMARDs was carried out in open observational studies, which has less evidence value than randomized controlled double-blind placebo-controlled trials (RCTs) for the assessment of biological drugs. Despite the importance of imple-

menting biological drugs in clinical practice, their high cost limits their use by patients. Registration in the Russian Federation of the first biosimilar of etanercept (ETN) – the drug Erelzi is important for the treatment of patients with RA. The article describes the advantages of original ETN (tumor necrosis factor α inhibitor – iFNO α) over other iFNO α , which are monoclonal antibodies to this cytokine. The article presents data on the equivalence of the ETN biosimilar registered in the Russian Federation (Erelzi) with the original ETN in terms of clinical efficacy, safety and immunogenicity. The comparability of drugs in terms of the frequency of adverse events was demonstrated. It is shown that switching from the original ETN to its biosimilar allows you to maintain the effect, not accompanied by an increase in the frequency of intolerance or immunogenicity. It is indicated that Erelzi is registered in the Russian Federation for the treatment of RA, various variants of axial spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and juvenile idiopathic arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment strategy, combination of DMARDs and biological DMARDs, biosimilars, efficacy, safety, immunogenicity

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M. The use of biosimilars as a new approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):112–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-112-121>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время стратегия лечения ревматоидного артрита (РА), как и других хронических воспалительных заболеваний суставов и позвоночника – лечение до достижения цели – прочно вошла в клиническую практику [1]. Основной целью лечения в соответствии с данной стратегией является достижение ремиссии и альтернативной цели – достижение низкой активности заболевания (НАЗ) в течение 6 мес.

В современных рекомендациях по ведению больных РА Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2013 г., в более поздних рекомендациях 2016 и 2019 гг. [2–4], а также в отечественных рекомендациях по лечению РА [5] первоочередную роль в терапии заболевания отводят традиционным синтетическим базисным противовоспалительным препаратам (БПВП), которые должны назначаться сразу после установления диагноза. Якорным препаратом при РА остается метотрексат (МТ). Однако метаанализ 31 когортного исследования с 82 450 пациентов с РА продемонстрировал, что большинство пациентов на фоне монотерапии МТ в течение 6 мес. не достигают ремиссии по критерию DAS28 (Disease Activity Score – индекс активности заболевания) < 2,6 в реальной клинической практике [6]. По данным зарубежных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) частота достижения ремиссии на фоне МТ составляет около 20%, а при комбинации МТ и глюкокортикоидов (ГК) увеличивается до 50% [7, 8].

СТРАТЕГИИ ДЕБЮТА ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

При отсутствии достижения цели на фоне МТ предлагается смена БПВП или использование комбинации БПВП – так называемая стратегия *step up* (ступенька вверх), когда к недостаточно эффективному МТ присоединяются другие БПВП. В литературе обсуждается и начало терапии РА сразу с комбинации БПВП, что нашло

отражение в рекомендациях EULAR 2013 г. [2]. Но уже в 2016 г. [3] EULAR отказался от начала терапии с комбинации БПВП, указав, что при контролируемом лечении монотерапия МТ так же эффективна, как и комбинированное лечение, но лучше переносится, что подтверждено в реальной клинической практике по данным голландского регистра DREAM (рис. 1) [9]. Реальную помощь врачам в проведении контролируемого лечения МТ дают результаты исследования OPTIMA [10], в котором выделены предикторы недостаточного эффекта МТ: самыми сильными предикторами недостаточного ответа на терапию МТ, ассоциированными с риском быстрого рентгенологического прогрессирования, были средние значения показателя функционального состояния больного по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire – опросник оценки здоровья) [10] и индекса активности DAS28-CRP (C reactive protein – С-реактивный белок) на 12-й неделе терапии. То есть уже через 3 мес. терапии МТ при отсутствии значимого снижения индекса DAS28-CRP и отсутствия улучшения функции больного мы можем ставить вопрос об усилении терапии. По современным и зарубежным [3, 4], и отечественным [5] рекомендациям при неадекватном ответе на МТ у больных с неблагоприятным прогнозом рекомендовано подключение терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными БПВП. Факторами неблагоприятного прогноза являются такие клинические проявления, как стабильно умеренная или высокая активность заболевания, быстрое нарушение функции суставов и их эрозии, большое число припухших суставов, а также появление системных поражений (ревматоидные узелки, васкулит, синдром Фелти). Помимо этого, выявление таких лабораторных маркеров, как ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, также является сигналом для старта терапии ГИБП.

При отсутствии факторов неблагоприятного прогноза допустимо добавление других стандартных синтетических БПВП. Показано, что в когортах с равной клинической эффективностью тройной комбинации БПВП и комбинации ГИБП с БПВП тем не менее выраженность про-