


Ингибитор биологических эффектов интерлейкина-6 сарилумаб в терапии ревматоидного артрита

Д.Е. Каратеев , ORCID: 0000-0002-2352-4080, e-mail: dekar@inbox.ru

Е.Л. Лучихина, ORCID: 0000-0002-6519-1106, e-mail: eleluch@yandex.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

Несмотря на прогресс фармакотерапии, сохраняется насущная потребность в разработке новых методов медикаментозного лечения ревматоидного артрита (РА). Перспективы лекарственной терапии в настоящее время связывают с препаратом сарилумаб (SAR), недавно зарегистрированным в Российской Федерации для лечения РА с умеренной и высокой активностью у взрослых пациентов. SAR связывается как с мембранными, так и с растворимыми рецепторами интерлейкина-6 (ИЛ-6р), блокируя его провоспалительные эффекты. SAR имеет определенные отличия от своего предшественника тоцилизумаба: представляет собой полностью человеческое, а не гуманизированное антитело, вводится 1 раз в 2 недели подкожно, обладает более выраженной аффинностью в отношении ИЛ-6р. SAR является высокоэффективным средством лечения больных РА, он продемонстрировал более высокую эффективность в монотерапии по сравнению с представителем класса ингибиторов ФНО (и-ФНО) адалимумабом. Клинические исследования показали приблизительно равные параметры клинической эффективности и безопасности SAR и тоцилизумаба. Сарилумаб следует рассматривать как препарат первого ряда в биологической терапии РА с высокой воспалительной активностью, а также при резистентности к и-ФНО.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сарилумаб, интерлейкин-6

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ингибитор биологических эффектов интерлейкина-6 сарилумаб в терапии ревматоидного артрита. *Медицинский совет*. 2019;(18):85-91. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-85-91.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhibitor of biological effects of interleukin-6 sarilumab in treatment of rheumatoid arthritis

Dmitry E. Karateev , ORCID: 0000-0002-2352-4080, e-mail: dekar@inbox.ru

Elena L. Luchikhina, ORCID: 0000-0002-6519-1106, e-mail: eleluch@yandex.ru

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Despite progress in pharmacotherapy, there still are urgent needs in the development of new methods of drug therapy of rheumatoid arthritis (RA). New prospects for drug therapy are currently associated with sarilumab (SAR), recently registered in the Russian Federation for the treatment of moderate to highly active RA in adult patients. SAR binds to both membrane and soluble interleukin-6 receptors (IL-6r), blocking its pro-inflammatory effect. SAR has certain differences from its predecessor, tocilizumab: it is a fully human, not humanized, antibody, it is injected subcutaneously once every 2 weeks, it has a more pronounced affinity for IL-6r. SAR is a highly effective treatment for patients with RA, it has shown higher efficacy in monotherapy compared to the representative of the class of TNF inhibitors adalimumab. Clinical studies have shown approximately equal clinical efficacy parameters and a safety profile for SAR and tocilizumab. Sarilumab should be considered as a first-line biologic drug in patients with high inflammatory activity, as well as in patients resistant to anti-TNF.

Keywords: rheumatoid arthritis, sarilumab, interleukin-6

For citation: Karateev D.E., Luchikhina E.L. Inhibitor of biological effects of interleukin-6 sarilumab in treatment of rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):85-91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-85-91.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, которое может привести к разрушению костно-хрящевых структур сустава, а также к целому ряду системных осложнений [1]. РА представляет собой серьезную медико-социальную проблему в Российской

Федерации [2]. Цели лечения включают контроль симптоматики (боль, воспаление), снижение степени повреждения суставов, инвалидизации, поддержание или улучшение физических функций и качества жизни пациентов [1]. Алгоритмы лечения включают оценку активности заболевания с помощью комплексных индексов, применение стратегии «лечения до достижения цели» и использование стандартных, биологических и новых таргетных

небиологических болезнь-модифицирующих (базисных) противоревматических препаратов (БПВП) [3]. Хотя прогноз для большинства пациентов в настоящее время благоприятен, многие больные все еще не отвечают в достаточной степени даже на современные методы лечения. Соответственно, сохраняется насущная потребность в разработке новых методов медикаментозной терапии [3].

За последние годы генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) стали практически обязательным компонентом лечения тяжелых вариантов РА, резистентных к стандартным БПВП, таким как метотрексат (МТ), что нашло отражение в российских и международных клинических рекомендациях [4, 5]. Тем не менее широкое применение ГИБП, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли (и-ФНО), которые рассматриваются как стандарт лечения для таких пациентов, абсолютно не является панацеей [6, 7].

Ингибиторы биологических эффектов интерлейкина-6 (и-ИЛ-6) представляют собой активно развивающуюся группу ГИБП. Несмотря на то что эта группа биологических препаратов появилась в арсенале ревматологов значительно позднее и-ФНО, она в настоящее время занимает значительное место в терапии РА. ИЛ-6 играет ключевую роль в патогенезе РА. Различные клинические исследования доказали выдающуюся эффективность при РА первого в своем классе ингибитора эффектов ИЛ-6 тоцилизумаба (ТЦЗ) – гуманизованного моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6 (ИЛ-6р) [8]. Это подтверждает гипотезу о существовании независимых от ФНО механизмов патогенеза РА [9]. Хорошо известно, что ИЛ-6 – провоспалительный цитокин с обширным спектром биологического воздействия на клетки иммунной системы, а также на неиммунные клетки, такие как клетки сосудистого эндотелия, костного мозга, синовиальной оболочки суставов и др. [10], – влияет на процессы пролиферации, дифференцировки, выживаемости клеток и определяет системные иммуновоспалительные реакции, в т. ч. высвобождение белков острой фазы воспаления в гепатоцитах, включая С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоид А [11, 12]. При РА уровни ИЛ-6 в сыворотке соотносятся с индексами активности болезни [11] и костной деструкцией [13].

Медикаментозные средства из класса и-ИЛ-6 – препараты тоцилизумаб (ТЦЗ) и сарилумаб (САР), зарегистрированные для лечения РА к настоящему времени, – фактически представляют собой моноклональные антитела (мАТ) к ИЛ-6р. Также создан целый ряд препаратов мАТ к самому ИЛ-6 (сирукумаб, олокизумаб, клазакизумаб), пока не получивших официальной регистрации. Несмотря на близкие результаты клинических исследований мАТ к ИЛ-6 и мАТ к ИЛ-6р в отношении эффективности, возможно, что применение мАТ к самому ИЛ-6 ассоциировано с некоторыми проблемами безопасности [14], этот вопрос требует прояснения в процессе дальнейших клинических испытаний. Первый из зарегистрированных препаратов – ингибитор ИЛ-6р тоцилизумаб – зарекомендовал себя в качестве эффективного препарата у больных РА, резистентных к МТ и и-ФНО [15–17]. Новые перспективы лекарственной терапии и-ИЛ-6 в настоящее

время связываются с препаратом сарилумаб¹ (САР), недавно зарегистрированным в Российской Федерации [18] для лечения РА с умеренной и высокой активностью у взрослых пациентов, которые неадекватно отреагировали или не переносят один или несколько БПВП; его назначают в дозировке 200 или 150 мг подкожно 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом (МТ). САР также можно назначать в качестве монотерапии в случае непереносимости МТ или когда лечение МТ нецелесообразно.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ САРИЛУМАБА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

САР представляет собой человеческое мАТ IgG1 к ИЛ-6р, связывается как с мембранными, так и с растворимыми ИЛ-6р, нарушая передачу по сигнальному пути сигнала, связанного с гликопротеином 130 (gp130) и сигнальными белками STAT-3, что ведет к подавлению синтеза других провоспалительных цитокинов, хемокинов, торможению активации клеток иммунной системы². САР по своим характеристикам имеет определенные отличия от ТЦЗ³ [18–19]. Так, сарилумаб – это антитело, идентичное человеческому, в то время как тоцилизумаб – гуманизованное антитело, т. е. содержащее некоторое количество мышиного белка. В форме подкожной инъекции САР вводится 1 раз в 2 недели, а ТЦЗ – еженедельно. В то же время ТЦЗ доступен в внутривенной лекарственной форме. Согласно некоторым источникам, САР обладает более выраженной аффинностью в отношении ИЛ-6р, чем ТЦЗ, а также связывает рецептор более стабильно, поэтому САР может снижать уровень СРБ более эффективно и в меньших концентрациях [20, 21].

Эффективность САР при РА была продемонстрирована в целом ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) II-III фазы [22–33]. Основные данные по эффективности САР в РКИ при РА представлены в *таблице*.

Крупнейшим предрегистрационным исследованием САР было исследование MOBILITY (протоколы А и В) II-III фазы [22–26]. В протоколе MOBILITY А у пациентов частота ответа ACR20 (20%-ное улучшение по критериям American College of Rheumatology [2]) на 150 и 200 мг САР по сравнению с плацебо на 24-й неделе составила 58,0, 66,4 и 33,4% соответственно ($p < 0,0001$); среднее изменение индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire – опросник оценки здоровья [2]) к 16-й неделе составило -0,53, -0,55 и -0,29 соответственно ($p < 0,0001$). Среднее изменение по шкале Шарпа (рентгенологический индекс Sharp-van der Heijde [2]) на 52-й неделе составило 0,90, 0,25 и 2,78 соответственно ($p < 0,0001$). После завершения РКИ MOBILITY часть пациентов была включена в открытую продленную фазу исследования (протокол EXTEND, NCT011046652), в котором все пациенты получали САР 200 мг/сут плюс МТ [34], снижение дозы до 150 мг/сут допускалось при изменении лабора-

¹ Кевзара ©, рег. уд. ЛП-005185 от 19.11.2018, АО «Санофи-авентис груп», Франция.

² Инструкция по применению препарата Кевзара. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b781c69-9631-4661-87a4-3b3bd96a20d9&t=

³ Там же.

● **Таблица.** Эффективность сарилумаба при ревматоидном артрите по данным рандомизированных клинических исследований II-III фазы

● **Table.** Sarilumab efficacy in rheumatoid arthritis according to randomized phase II-III clinical trials

Название исследования, номер, ссылка	Фаза	Группы сравнения	Критерии и число больных, длительность лечения	Результаты
MOBILITY part A (NCT01061736) [23]	II	САР в разных дозах (100, 150, 200 мг) плюс МТ против плацебо плюс МТ	Больные РА с недостаточным ответом на МТ, n = 306, 22 недели	Ответ по ACR20 к 12-й неделе достоверно выше на САР в дозе ≥ 150 мг 1 раз в 2 недели ($p = 0,0203$)
MOBILITY part B (NCT01061736) [24–27]	III	САР 150 и 200 мг плюс МТ против плацебо плюс МТ	Больные РА с недостаточным ответом на МТ; 2 когорты: n = 172 и n = 1197; 52 недели + 6 недель наблюдения после лечения	САР превосходил плацебо по достижению ответа ACR20, влиянию на ООЗБ, ВАШ боли, HAQ, SF-36, FACIT-F ($p < 0,0001$), тормозил рентгенологическое прогрессирование, снижал уровни биомаркеров деструкции хряща и кости
ASCERTAIN (NCT01768572) [28]	III	САР 150 и 200 мг подкожно против ТЦЗ 4 и 8 мг на 1 кг массы тела внутривенно	Больные РА с недостаточным ответом на и-ФНО- α ; n = 202; 24 недели + 60 дней наблюдения после лечения	Фокус на безопасность: не было значимых различий между САР и ТЦЗ в отношении частоты и тяжести нежелательных реакций
TARGET (NCT01709578) [29, 30]	III	САР 150 и 200 мг плюс сБПВП против плацебо плюс сБПВП	Больные РА с недостаточным ответом на и-ФНО- α ; n = 546; 24 недели + 6 недель наблюдения после лечения	САР превосходил плацебо по достижению ответа ACR20, снижению индекса HAQ ($p < 0,001$), а также снижал уровни биомаркеров иммунного воспаления и повреждения тканей
MONARCH (NCT02332590) [31, 32]	III	САР 200 мг плюс плацебо против адалимумаба 40 мг плюс плацебо	Больные РА с недостаточным ответом на МТ; n = 369; 24 недели	САР в монотерапии превосходил монотерапию адалимумабом по динамике DAS28-СОЭ и индекса HAQ ($p < 0,005$), ООЗБ ($p < 0,001$), ВАШ боли ($p < 0,001$) и физических компонентов SF-36 ($p < 0,001$)
ONE (NCT02121210) [33]	III	САР 150 или 200 мг	Больные РА с недостаточным ответом на БПВП; n = 132; 24 недели	Ответ по критериям ACR 20/50/70% составил для дозы САР 200 мг 71,6/50,7/29,9%, для дозы 150 мг 73,8/53,8/29,2% соответственно
КАКЕНАСИ (NCT02293902) [34]	III	САР 150 и 200 мг плюс МТ против плацебо плюс МТ	Больные РА из Японии с недостаточным ответом на МТ; n = 243; 24 недели	На САР ответ ACR20 наблюдался: на 150 мг у 67,9%, на 150 мг у 57,5% пациентов; на плацебо у 14,8% пациентов ($p < 0,001$)

Примечание. САР – сарилумаб, ТЦЗ – тоцилизумаб, РА – ревматоидный артрит, МТ – метотрексат, сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, ACR20/50/70 – 20, 50, 70%-ное улучшение по критериям American College of Rheumatology, ООЗБ – общая оценка здоровья больных, ВАШ – визуально-аналоговая шкала, HAQ – опросник оценки здоровья, SF-36 – опросник качества жизни, FACIT-F – опросник по оценке утомляемости, DAS28-СОЭ – индекс активности болезни с учетом скорости оседания эритроцитов, и-ФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа [4].

торных показателей и по усмотрению исследователя. У включенного в протокол EXTEND 901 пациента через 1 год активность заболевания быстро снизилась, при этом динамика рентгенологических изменений по шкале Шарпа была стабильной в течение 2 лет.

В исследовании ONE [32], помимо клинической эффективности, оценивалась иммуногенность САР. Антитела к САР были выявлены у 12,3% больных на дозе 150 мг и у 6,1% на дозе 200 мг 1 раз в 2 недели подкожно, при этом не наблюдалось снижения эффективности при 24-недельном наблюдении.

В РКИ TARGET [28, 29] больные РА с недостаточным ответом на и-ФНО получали САР по 150, 200 мг или плацебо каждые 2 недели в течение 24 недель в комбинации со стандартными синтетическими БПВП. Частота ответа ACR20 на 24-й неделе была значительно выше на САР 150 и 200 мг каждые 2 недели по сравнению с плацебо (55,8, 60,9 и 33,7% соответственно; $p < 0,0001$); средняя динамика индекса HAQ на 12-й неделе была значительно более выраженной на САР 150 мг, составляя -0,46 ($p = 0,0007$), и на САР 200 мг, составляя -0,47 ($p = 0,0004$), по сравнению с плацебо (-0,26).

В исследовании MONARCH [30, 31] у больных РА с недостаточным ответом на МТ САР сравнивался с и-ФНО

адалимумабом; эффективность САР оказалась выше в отношении динамики индекса активности болезни DAS28-СОЭ [4] (-3,28 против -2,20; $p < 0,0001$). Пациенты, получавшие САР, продемонстрировали более частое достижение ответа на лечение по критериям ACR 20/50/70 (САР: 71,7/45,7/23,4%; адалимумаб: 58,4/29,7/11,9%; все $p \leq 0,0074$) и имели более выраженное улучшение индекса HAQ ($p = 0,0037$). К 24-й неделе они чаще, чем принимавшие адалимумаб, достигали и низкой активности заболевания (41,8% против 24,9%; $p = 0,0005$). К 24-й неделе САР превосходил адалимумаб по параметрам самооценки пациентов, таким как общая оценка состояния здоровья больным ($p < 0,001$), оценка боли по визуально-аналоговой шкале ($p < 0,001$) и физическим компонентам опросника качества жизни SF-36 ($p < 0,001$).

Японское 52-недельное РКИ HARUKA [35] было посвящено сравнению эффективности и безопасности САР в монотерапии ($n = 61$) и в сочетании с сБПВП ($n = 30$). Улучшение по критериям ACR 20/50/70, индексам DAS28-СОЭ и HAQ было сопоставимо независимо от применявшейся схемы лечения сарилумабом.

Еще одно национальное многоцентровое исследование КАКЕНАСИ, проведенное в Японии [33], двойное слепое, многоцентровое РКИ III фазы с плацебо-контролем,

изучало применение САР у японских пациентов, не отвечающих на МТ. Был достигнут ответ ACR20 у 67,9, 57,5 и 14,8% больных на САР 200 мг, 150 мг и плацебо соответственно.

Специфичный для РА индекс оценки нанесенных болезнью повреждений – 7-доменная шкала «RA Impact of Disease scale» (RAID) – был использован в материале исследований TARGET и MONARCH [36]. САР 150 и 200 мг в сочетании с синтетическими БПВП был эффективнее плацебо + БПВП ($p < 0,05$), а САР 200 мг был эффективнее адалимумаба 40 мг в отношении снижения индекса RAID к 12-й неделе (-0,93 и -1,13; -0,49 соответственно) и 24-й неделе (-0,75 и -1,01; -0,78 соответственно).

По результатам сетевого метаанализа опубликованных 53 исследований, в т. ч. исследований MOBILITY-A, MOBILITY-B и TARGET [37], было показано, что у больных РА с недостаточным ответом на БПВП САР в дозе 200 мг не отличается по параметрам эффективности от большинства ГИБП и таргетных препаратов, хотя САР был несколько эффективнее барицитиниба в дозе 2 мг, тофацитиниба и цертолизумаба к 24-й неделе по влиянию на рентгенологический индекс Шарпа. САР 150 мг был сопоставим по эффективности со всеми таргетными препаратами. В группе пациентов, не ответивших на и-ФНО, САР 200 мг был равен по эффективности абатацепту, голимумабу, тоцилизумабу 4 мг и 8 мг/кг внутривенно и ритуксимабу, превосходил барицитиниб 2 мг/сут по ACR50 и достижению ремиссии по индексу DAS28 (<2,6 балла), а также превосходил абатацепт, голимумаб, тоцилизумаб 4 мг/кг внутривенно и ритуксимаб в отношении достижения ремиссии по индексу DAS28 (<2,6 балла).

В ряде исследований САР, помимо клинических показателей, изучались биомаркеры. В исследовании MOBILITY A изучались биомаркеры образования и резорбции кости, такие как растворимый активатор рецептора лиганда ядерного фактора-кВ (sRANKL), маркеры деградаци хряща и др. [26]. Терапия САР 150 или 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели значительно снижала биомаркеры через 2 и 12 недель после начала лечения ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо), отмечено положительное влияние препарата на метаболизм кости при РА. В исследовании TARGET [29] продемонстрировано, что САР значимо снижает уровень маркера активного синовита – матриксной металлопротеиназы-3 (MMP-3), маркера деградаци хряща – расщепленных металлопротеиназами фрагментов коллагена типов 1 и 3 (C1M, C3M), маркеров лимфоидной активации (CXCL13) и ремоделирования костной ткани (RANKL). Эти данные подтверждают структурно-модифицирующее действие САР.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ САРИЛУМАБОМ: ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Профиль безопасности САР был стабильным во всех исследованиях. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями (сНЯ) были: нейтропения, серьезные инфекции, реакции гиперчувствительности и желудочно-кишечные перфорации [38]. Нередко наблюдалась нейтропения, но никакой связи ее с риском развития инфек-

ций не выявлено. Отмечались также дислипидемия, нарушение функции печени (повышение трансаминаз). В целом результаты исследований [37, 39] показывают, что сНЯ, в т. ч. серьезные инфекции (СИ), развивались на фоне терапии САР с равной частотой по сравнению с ТЦЗ.

Этот тезис хорошо иллюстрируется данными клинических исследований. Так, в РКИ MOBILITY A частота НЯ и лабораторных изменений (нейтропения, повышение трансаминаз и дислипидемия) соответствовала данным о других и-ИЛ-6 [22]. В РКИ MOBILITY B [22] самым частым НЯ были инфекции. В группах САР 150, 200 мг и плацебо частота СИ составила 2,6, 4,0 и 2,3% соответственно. У 9,5, 8,0 и 2,1% соответственно наблюдалось повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 3 ВГН. Повышение сывороточного общего холестерина наблюдалось у 36,8, 43,0 и 18,3% пациентов соответственно. Нейтропения наблюдалась у 5,1 и 7,8% больных на 150 и 200 мг САР и не отмечена у пациентов, получавших плацебо. В исследовании EXTEND [34] НЯ и сНЯ отмечались с частотой 279,6 на 100 пациенто-лет и 16,6 на 100 пациенто-лет соответственно, чаще всего отмечались нейтропения, эритема в месте инъекции, повышение АЛТ и инфекции верхних дыхательных путей.

Инфекции также были наиболее частыми НЯ в РКИ TARGET [28]; СИ отмечены у 1,1, 0,6 и 1,1% пациентов, получавших плацебо, САР 150 и 200 мг соответственно, частота сНЯ в целом составила 3,3, 3,3 и 5,4%. В исследовании MONARCH [30], где проведено сравнение САР и адалимумаба, нейтропения и реакции в месте инъекции чаще встречались на фоне сарилумаба, в то время как на фоне адалимумаба чаще отмечалась головная боль. НЯ в целом имели место у 63,6% пациентов на адалимумабе и у 64,1% на сарилумабе. Частота развития инфекций (сарилумаб: 28,8%; адалимумаб: 27,7%), а также СИ (1,1% для обоих препаратов) была практически одинаковой, независимо от нейтропении.

Исследование ASCERTAIN [27] фокусировалось на безопасности и переносимости САР и ТЦЗ в комбинации с БПВП у 202 пациентов с РА и неадекватным ответом или непереносимостью и-ФНО. Было выявлено, что частота НЯ на фоне терапии была одинаковой для САР и ТЦЗ. Самыми частыми НЯ на САР были: нейтропения – 12,2% в группе 150 мг и 15,7% в группе 200 мг, назофарингит – 12,2 и 5,9% и эритема в месте инъекции – 8,2 и 7,8% соответственно; на ТЦЗ: передозировка – 8,8%, инфекция верхних дыхательных путей – 6,9% и тошнота – 6,9%. Не было обнаружено связи между снижением абсолютного количества нейтрофилов и увеличением частоты инфекций. Статистически значимых различий в эффективности между группами найдено не было.

В исследовании KAKENASI [33] авторы пришли к выводу, что профили безопасности обеих доз САР были в целом схожи с ожидаемыми для всего класса и-ИЛ-6.

В исследовании HARUKA [35] наиболее частыми НЯ были назофарингит и нейтропения. По одному случаю СИ наблюдалось в группах монотерапии САР и комбинации САР и БПВП. У пациентов с нейтропенией 3-й степени не было случаев СИ.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАСШИРЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ САРИЛУМАБА

ИЛ-6 является плейотропным цитокином, который играет существенную роль в управлении нейроэндокринной системой, влияя на такие состояния, как инсулинорезистентность, сосудистые заболевания, участвуя в регуляции липидного обмена, митохондриальной активности, а также обеспечивает связь между иммунной и центральной нервной системой. Лечение и-ИЛ-6 способно оказывать воздействие на нейропатические компоненты боли, такие как аллодиния и гипералгезия, поэтому оно может быть приемлемым вариантом при многих состояниях, связанных с патологической болью при РА [40]. Кроме того, в настоящее время проводится либо запланирован ряд клинических исследований в подгруппах больных РА или при других иммуновоспалительных заболеваниях [41]: при беременности (NCT03378219), при склеродерме (NCT03679845), при полиартрикулярном (NCT02776735) и системном (NCT02991469) ювенильном артрите, при системном мастоцитозе (NCT03770273), при гигантоклеточном артериите (NCT03600805) и ревматической полимиалгии (NCT03600818).

ВЫВОДЫ

Сарилумаб – новый представитель группы ингибиторов ИЛ-6 – является высокоэффективным средством лечения больных РА, имеющим определенные фармакологические преимущества перед тоцилизумабом. Он продемонстрировал более высокую эффективность в монотерапии по сравнению с представителем класса и-ФНО адалимумабом. Клинические исследования показали, что параметры клинической эффективности и профили безопасности обоих препаратов приблизительно равны. Эти данные позволяют говорить о том, что сарилумаб следует рассматривать как препарат первого ряда биологической терапии у больных с высокой воспалительной активностью, а также у пациентов, резистентных к и-ФНО. Несомненно, необходимо проведение пострегистрационных (в рамках регистров больных) исследований по применению сарилумаба в реальной клинической практике.



Поступила / Received 11.10.2019
Отрецензирована / Review 27.10.2019
Принята в печать / Accepted 01.11.2019

Список литературы

1. Ferro F., Elefante E., Luciano N., Talarico R., Todoerti M. One year in review 2017: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(5):721-734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28956527>.
2. Pedersini R., Karateev D.E., Vasilescu R.S., Alvir J.M., Spurden D., Smolen J.S. The Burden of Rheumatoid Arthritis in Russia. *Value Health.* 2015;18(7):A651. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2344.
3. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
4. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
5. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
6. Kaltsonoudis E., Pelechas E., Voulgari P.V., Drosos A.A. Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. An observational study and a real-life experience from a single university center. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):597-602. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.06.003.
7. Drosos A.A., Pelechas E., Voulgari P.V. Rheumatoid arthritis treatment. A back to the drawing board project or high expectations for low unmet needs? *J Clin Med.* 2019;8(8):pii. E1237. doi:10.3390/jcm8081237.
8. Narazaki M., Tanaka T., Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(6):535-551. doi: 10.1080/1744666X.2017.1295850.
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):163-169. doi: 10.14412/1995-4484-2013-645.
10. Kang S., Tanaka T., Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol.* 2015;27(1):21-29. doi: 10.1093/intimm/ixdx081.
11. Wong P.K., Campbell I.K., Egan P.J., Ernst M., Wicks I.P. The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1177-1189. doi: 10.1002/art.10943.
12. Chung S.J., Kwon Y.J., Park M.C., Park Y.B., Lee S.K. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J.* 2011;52(1):113-120. doi: 10.3349/yjm.2011.52.1.113.
13. Kotake S., Sato K., Kim K.J., Takahashi N., Udagawa N., Nakamura I., Yamaguchi A., Kishimoto T., Suda T., Kashiwazaki S. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res.* 1996;11(1):88-95. doi: 10.1002/jbmr.5650110113.
14. Avci A.B., Feist E., Burmester G.R. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference? *BioDrugs.* 2018;32(6):531-546. doi: 10.1007/s40259-018-0320-3.
15. Emery P., Keystone E., Tony H.P., Cantagrel A., van Vollenhoven R., Sanchez A., Alecock E., Lee J., Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516-1523. doi: 10.1136/ard.2008.092932.
16. Lauper K., Nordström D.C., Pavelka K., Hernández M.V., Kvien T.K., Kristianslund E.K., et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1276-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212845.
17. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С., Лучихина Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):104-110. doi: 10.14412/1995-4484-2013-635.
18. Scott L.J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77(17):1865-1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
19. McCarty D., Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(3):61-67. doi: 10.1177/1759720X17752037.
20. Rafique A., Martin J., Blome M., Huang T., Ouyang A., Papadopoulos N. AB0037 Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human il-6 receptor (il-6r) alpha. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2014;72(Suppl 3):A797-A797. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2360.
21. Xu C., Nolin P., Lu Q., Paccaly A., Iglesias-Rodriguez M., St John G., Nivens C., Maldonado R., Ishii T., Choy E., Kanamaluru V. FR10106 Sarilumab and tocilizumab receptor occupancy (RO), and effects on C-reactive protein (CRP) levels, in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019;78:719-720. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3324.
22. Huizinga T.W., Fleischmann R.M., Jasson M., Radin A.R., van Adelsberg J., Fiore S., Huang X., Yancopoulos G.D., Stahl N., Genovese M.C. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ra in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1626-1634. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405.
23. Genovese M.C., Fleischmann R., Kivitz A.J., Rell-Bakalarska M., Martincova R., Fiore S., 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;67(6):1424-1437. doi: 10.1002/art.39093.
24. Strand V, Kosinski M, Chen C.I., Joseph G., Rendas-Baum R., Graham N.M., 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;18(1):198. doi: 10.1186/s13075-016-1096-9.
 25. Насонов Е.Л., Станислав М.Л., Раскина Т.А., Куропаткин Г.В., Ширинский И.В., Ребров А.П., Шостак Н.А., Алиханов Б.А., Ушакова Е.Н., Камалова Р.Г., Смакотина С.А., Симаненков В.И., Повзун А.С., Захарьян И.И., Якушин С.С., Сандин М.Ю. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY). *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(2):142-148. doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148.
 26. Boyapati A., Mshid J., Fiore S., van Adelsberg J., Graham N.M., Hamilton J.D. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):225. doi: 10.1186/s13075-016-1132-9.
 27. Emery P., Rondon J., Parrino J., Lin Y., Pena-Rossi C., van Hoogstraten H., Graham N.M.H., Liu N., Paccaly A., Wu R., Spindler A. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;58(8):849-858. doi: 10.1093/rheumatology/key361.
 28. Fleischmann R., van Adelsberg J., Lin Y., Castelar-Pinheiro G.D., Brzeziński J., Hrycaj P., Graham N.M., van Hoogstraten H., Bauer D., Burmester G.R. 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;69(2):277-290. doi: 10.1002/art.39944.
 29. Gabay C., Mshid J., Zilberstein M., Paccard C., Lin Y., Graham N.M.H., Boyapati A. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: a biomarker substudy of the phase 3 TARGET study. *RMD Open.* 2018;4(1):e000607. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000607.
 30. Burmester G.R., Lin Y., Patel R., van Adelsberg J., Mangan E.K., Graham N.M., 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;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310.
 31. Strand V., Gossec L., Proudfoot C.W.J., Chen C.I., Reaney M., Guilloinneau S., et al. Patient-reported outcomes from a randomized phase III trial of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):129. doi: 10.1186/s13075-018-1614-z.
 32. Wells A.F., Parrino J., Mangan E.K., Paccaly A., Lin Y., Xu C., et al. Immunogenicity of Sarilumab Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Were Inadequate Responders or Intolerant to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Rheumatol Ther.* 2019;6(3):339-352. doi: 10.1007/s40744-019-0157-3.
 33. Tanaka Y., Wada K., Takahashi Y., Hagino O., van Hoogstraten H., Graham N.M.H., Kameda H. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):79. doi: 10.1186/s13075-019-1856-4.
 34. Genovese M.C., van Adelsberg J., Fan C., Graham N.M.H., van Hoogstraten H., et al. EXTEND study investigators. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1423-1431. doi: 10.1093/rheumatology/key121.
 35. Kameda H., Wada K., Takahashi Y., Hagino O., van Hoogstraten H., Graham N., Tanaka Y. Sarilumab monotherapy or in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: A Japan phase 3 trial (HARUKA). *Mod Rheumatol.* 2019:1-10. doi: 10.1080/14397595.2019.1639939.
 36. Gossec L., Strand V., Proudfoot C., Chen C.I., Guilloinneau S., Kimura T., van Hoogstraten H., Mangan E., Reaney M. Effects of Sarilumab on Rheumatoid Arthritis as Reported by Patients Using the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease Scale. *J Rheumatol.* 2019;46(10):1259-1267. doi: 10.3899/jrheum.180904.
 37. Choy E., Freemantle N., Proudfoot C., Chen C.I., Pollissard L., Kuznik A., et al. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses. *RMD Open.* 2019;5(1):e000798. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000798.
 38. Muszbek N., Proudfoot C., Fournier M., Chen C.I., Kuznik A., Kiss Z., Gal P., Michaud K. Economic Evaluation of Sarilumab in the Treatment of Adult Patients with Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Adv Ther.* 2019;36(6):1337-1357. doi: 10.1007/s12325-019-00946-1.
 39. Mahajan T.D., Mikuls T.R. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(3):231-237. doi: 10.1097/BOR.0000000000000496.
 40. Atzeni F., Nucera V., Masala I.F., Sarzi-Puttini P., Bonitta G. IL-6 Involvement In Pain, Fatigue And Mood Disorders In Rheumatoid Arthritis And The Effects Of IL-6 Inhibitor Sarilumab. *Pharmacol Res.* 2019;2019:104402. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104402.
 41. Pelechas E., Voulgari P.V., Drosos A.A. Clinical evaluation of the safety, efficacy and tolerability of sarilumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15(1):1073-1079. doi: 10.2147/TCRM.S167452.

References

1. Ferro F., Elefante E., Luciano N., Talarico R., Todoerti M. One year in review 2017: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(5):721-734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28956527>.
2. Pedersini R., Karateev D.E., Vasilescu R.S., Alvir J.M., Spurdin D., Smolen J.S. The Burden of Rheumatoid Arthritis in Russia. *Value Health.* 2015;18(7):A651. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2344.
3. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
4. Nasonov E.L., Karateev D.E. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov E.L. (red.). *Russian clinical recommendations. Rheumatology.*: Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)
5. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
6. Kaltsonoudis E., Pelechas E., Voulgari P.V., Drosos A.A. Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. An observational study and a real-life experience from a single university center. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):597-602. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.06.003.
7. Drosos A.A., Pelechas E., Voulgari P.V. Rheumatoid arthritis treatment. A back to the drawing board project or high expectations for low unmet needs? *J Clin Med.* 2019;8(8):pii. E1237. doi:10.3390/jcm8081237.
8. Narazaki M., Tanaka T., Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(6):535-551. doi: 10.1080/17446666.2017.1295850.
9. Nasonov E.L., Karateev D.E. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):163-169. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-645.
10. Kang S., Tanaka T., Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol.* 2015;27(1):21-29. doi: 10.1093/intimm/dux081.
11. Wong P.K., Campbell I.K., Egan P.J., Ernst M., Wicks I.P. The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1177-1189. doi: 10.1002/art.10943.
12. Chung S.J., Kwon Y.J., Park M.C., Park Y.B., Lee S.K. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J.* 2011;52(1):113-120. doi: 10.3349/yjm.2011.52.1.113.
13. Kotaka S., Sato K., Kim K.J., Takahashi N., Udagawa N., Nakamura I., Yamaguchi A., Kishimoto T., Suda T., Kashiwakazi S. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res.* 1996;11(1):88-95. doi: 10.1002/jbmr.5650110113.
14. Avci A.B., Feist E., Burmester G.R. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference? *BioDrugs.* 2018;32(6):531-546. doi: 10.1007/s40259-018-0320-3.
15. Emery P., Keystone E., Tony H.P., Cantagrel A., van Vollenhoven R., Sanchez A., Alecock E., Lee J., Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516-1523. doi: 10.1136/ard.2008.092932.
16. Lauper K., Nordström D.C., Pavelka K., Hernández M.V., Kvien T.K., Kristianslund E.K., et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann*

- Rheum Dis.* 2018;77(9):1276-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212845.
17. Panasyuk E.Y., Amirdzhanova V.N., Avdeyeva A.S., Luchikhina E.L., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):104-110. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-635.
 18. Scott L.J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77(17):1865-1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
 19. McCarty D., Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(3):61-67. doi: 10.1177/1759720X17752037.
 20. Rafique A., Martin J., Blome M., Huang T., Ouyang A., Papadopoulos N. AB0037 Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human il-6 receptor (il-6r) alpha. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2014;72(Suppl 3):A797-A797. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2360.
 21. Xu C., Nolain P., Lu Q., Paccaly A., Iglesias-Rodríguez M., St John G., Nivens C., Maldonado R., Ishii T., Choy E., Kanamaluru V. FR10106 Sarilumab and tocilizumab receptor occupancy (RO), and effects on C-reactive protein (CRP) levels, in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019;78(7):719-720. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3324.
 22. Huizinga T.W., Fleischmann R.M., Jasson M., Radin A.R., van Adelsberg J., Fiore S., Huang X., Yancopoulos G.D., Stahl N., Genovese M.C. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1626-1634. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405.
 23. Genovese M.C., Fleischmann R., Kivitz A.J., Rell-Bakalarska M., Martinova R., Fiore S., 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;67(6):1424-1437. doi: 10.1002/art.39093.
 24. Strand V., Kosinski M., Chen C.I., Joseph G., Rendas-Baum R., Graham N.M., 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;18(1):198. doi: 10.1186/s13075-016-1096-9.
 25. Nasonov E.L., Stanislav M.L., Raskina T.A., Kuropatkin G.V., Shirinsky I.V., Rebrov A.P., Shostak N.A., Alikhanov B.A., Ushakov E.N., Kamalova R.G., Smakotina S.A., Simanenkov V.I., Pavsun A.S., Zaharjan I.I., Yakushin S.S., Sandin M.Y. Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study). *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):142-148. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148.
 26. Boyapati A., Msihid J., Fiore S., van Adelsberg J., Graham N.M., Hamilton J.D. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):225. doi: 10.1186/s13075-016-1132-9.
 27. Emery P., Rondon J., Parrino J., Lin Y., Pena-Rossi C., van Hoogstraten H., Graham N.M.H., Liu N., Paccaly A., Wu R., Spindler A. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):849-858. doi: 10.1093/rheumatology/key361.
 28. Fleischmann R., van Adelsberg J., Lin Y., Castelar-Pinho G.D., Brzezicki J., Hrycaj P., Graham N.M., van Hoogstraten H., Bauer D., Burmester G.R. 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;69(2):277-290. doi: 10.1002/art.39944.
 29. Gabay C., Msihid J., Zilberstein M., Paccard C., Lin Y., Graham N.M.H., Boyapati A. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: a biomarker substudy of the phase 3 TARGET study. *RMD Open.* 2018;4(1):e000607. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000607.
 30. Burmester G.R., Lin Y., Patel R., van Adelsberg J., Mangan E.K., Graham N.M., 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;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310.
 31. Strand V., Gossec L., Proudfoot C.W.J., Chen C.I., Reaney M., Guillonneau S., et al. Patient-reported outcomes from a randomized phase III trial of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):129. doi: 10.1186/s13075-018-1614-z.
 32. Wells A.F., Parrino J., Mangan E.K., Paccaly A., Lin Y., Xu C., et al. Immunogenicity of Sarilumab Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Were Inadequate Responders or Intolerant to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Rheumatol Ther.* 2019;6(3):339-352. doi: 10.1007/s40744-019-0157-3.
 33. Tanaka Y., Wada K., Takahashi Y., Hagino O., van Hoogstraten H., Graham N.M.H., Kameda H. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):79. doi: 10.1186/s13075-019-1856-4.
 34. Genovese M.C., van Adelsberg J., Fan C., Graham N.M.H., van Hoogstraten H., et al. EXTEND study investigators. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1423-1431. doi: 10.1093/rheumatology/key121.
 35. Kameda H., Wada K., Takahashi Y., Hagino O., van Hoogstraten H., Graham N., Tanaka Y. Sarilumab monotherapy or in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: A Japan phase 3 trial (HARUKA). *Mod Rheumatol.* 2019;1-10. doi: 10.1080/14397595.2019.1639939.
 36. Gossec L., Strand V., Proudfoot C., Chen C.I., Guillonneau S., Kimura T., van Hoogstraten H., Mangan E., Reaney M. Effects of Sarilumab on Rheumatoid Arthritis as Reported by Patients Using the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease Scale. *J Rheumatol.* 2019;46(10):1259-1267. doi: 10.3899/jrheum.180904.
 37. Choy E., Freemantle N., Proudfoot C., Chen C.I., Pollissard L., Kuznik A., et al. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses. *RMD Open.* 2019;5(1):e000798. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000798.
 38. Muszbek N., Proudfoot C., Fournier M., Chen C.I., Kuznik A., Kiss Z., Gal P., Michaud K. Economic Evaluation of Sarilumab in the Treatment of Adult Patients with Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Adv Ther.* 2019;36(6):1337-1357. doi: 10.1007/s12325-019-00946-1.
 39. Mahajan T.D., Mikuls T.R. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(3):231-237. doi: 10.1097/BOR.0000000000000496.
 40. Atzeni F., Nucera V., Masala I.F., Sarzi-Puttini P., Bonitta G. IL-6 Involvement In Pain, Fatigue And Mood Disorders In Rheumatoid Arthritis And The Effects Of Il-6 Inhibitor Sarilumab. *Pharmacol Res.* 2019;104402. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104402.
 41. Pelechas E., Voulgari P.V., Drosos A.A. Clinical evaluation of the safety, efficacy and tolerability of sarilumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15(1):1073-1079. doi: 10.2147/TCRM.S167452.

Информация об авторах:

Каратеев Дмитрий Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделением ревматологии, профессор кафедры терапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»: 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; e-mail: dekar@inbox.ru

Лучихина Елена Львовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения ревматологии, доцент кафедры терапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»: 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; e-mail: eleluch@yandex.ru

Information about the authors:

Dmitry E. Karateev, Dr. of Sci. (Med), Head of the Rheumatology Department, Professor of the Department of Therapy, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky»: 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; e-mail: dekar@inbox.ru

Elena L. Luchikhina, Cand. of Sci. (Med), Leading Researcher at the Rheumatology Department, Associate Professor at the Department of Therapy, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky»: 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; e-mail: eleluch@yandex.ru