



Стероид-сберегающее действие левалимаба при ревматоидном артрите в реальной практике

Л.В. Иванова^{1,2}, Е.Ю. Акулинушкина^{1,2}, А.Н. Ведёхина^{1,2}, Н.А. Гараева², А.Б. Рашитова^{1,2}, Н.М. Тараторкин³

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия;

²БУЗ УР «Республиканский клиничко-диагностический центр» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия;

³АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить возможность снижения дозировки глюкокортикоидов (ГК) и их полной отмены у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на фоне приема левалимаба (ЛВЛ) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование (срок – 1 год), проходившее в БУЗ УР РКДЦ с ноября 2022 по июль 2023 г. Все пациенты получали ГК на момент назначения ЛВЛ. Снижение дозировки ГК оценивали на 12, 24 и 52-й неделе от начала лечения ЛВЛ.

Результаты. В анализ включены 73 пациента с РА (60 женщин и 13 мужчин, средний возраст – 56,3±10,5 года). Средняя доза ГК на момент инициации ЛВЛ составила 5,7±2 мг/сут при средней длительности приема ГК 87,5 мес [7; 137]. ГК в дозировке ≥5 мг/сут получали 20 пациентов, включенных в наблюдение. Из 73 пациентов к концу исследования 22 (30,1%) человека достигли снижения дозировки ГК, а 36 (49,3%) – полной отмены ГК. Только 3 пациента получали ГК в дозировке ≥5 мг/сут через 52 нед. На фоне приема ЛВЛ пациенты продемонстрировали снижение клиничко-лабораторной активности РА по индексам воспалительной активности РА: Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка – на 47,1%, Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов – на 48,2%. Отмечена положительная динамика лабораторных показателей, в частности снижение уровня С-реактивного белка на 90,5% и скорости оседания эритроцитов на 72%. В ходе наблюдения отмечен благоприятный профиль безопасности ЛВЛ. Наиболее часто регистрируемым нежелательным явлением стало повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, зафиксированное у 41 (56,1%) пациента. Одно нежелательное явление отвечало критериям 3-й степени тяжести по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – Общие терминологические критерии нежелательных явлений) версии 5.0 – карцинома легкого с неуточненным клеточным типом I стадии.

Заключение. ЛВЛ является высокоэффективной опцией лечения пациентов с РА с благоприятным профилем переносимости и безопасности, на фоне которого возможны эффективное снижение дозы и полная отмена ГК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, левалимаб, ингибитор рецептора интерлейкина-6, болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, глюкокортикоиды

Для цитирования: Иванова Л.В., Акулинушкина Е.Ю., Ведёхина А.Н., Гараева Н.А., Рашитова А.Б., Тараторкин Н.М. Стероид-сберегающее действие левалимаба при ревматоидном артрите в реальной практике. Терапевтический архив. 2025;97(4):329–335.

DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203232

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

В настоящее время в руках ревматолога находится большое количество терапевтических опций для пациентов с ревматоидным артритом (РА) [1]. Этот широкий спектр вариантов лечения позволяет врачу подобрать оптимальный метод для каждого пациента и, соответственно, достичь цели проводимой терапии, в частности ремиссии или низкой активности заболевания.

Применение глюкокортикоидов (ГК) для лечения РА в свое время стало настоящим прорывом в терапии [2], а в настоящее время они не теряют своей актуальности благодаря

их мощному противовоспалительному действию. Однако длительное лечение ГК сопряжено с множеством побочных эффектов, включая повышенный риск инфекций, риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороз, негативное влияние на метаболизм (повышенный вес, инсулинорезистентность, сахарный диабет) и др. Степень и вид побочных эффектов ГК зависят от длительности их применения, дозы, возраста пациента и его профиля коморбидности [3–6]. По этой причине во многих клинических рекомендациях [7], в том числе Ассоциации ревматологов России (АРР) 2021 г., рекомендовано назначать пероральные

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Иванова Лариса Владимировна – гл. внештатный специалист по ревматологии Минздрава Удмуртской Республики, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ИГМА, зав. ревматологическим отд-нием БУЗ УР РКДЦ. E-mail: loraivanova7@mail.ru

Акулинушкина Екатерина Юрьевна – ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ИГМА, врач-ревматолог ревматологического отд-ния БУЗ УР РКДЦ

Ведёхина Анастасия Николаевна – ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ИГМА, врач-ревматолог ревматологического отд-ния БУЗ УР РКДЦ

Гараева Нурия Асафовна – врач-ревматолог ревматологического отд-ния БУЗ УР РКДЦ

Рашитова Алия Булатовна – ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ИГМА, врач-ревматолог ревматологического отд-ния БУЗ УР РКДЦ

Тараторкин Никита Михайлович – региональный медицинский советник АО «Биокад»

[✉]Larisa V. Ivanova. E-mail: loraivanova7@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0411-6118

Ekaterina Yu. Akulinushkina. ORCID: 0000-0002-9321-431X

Anastasia N. Vedekhina. ORCID: 0009-0004-0514-3040

Nuriya A. Garaeva. ORCID: 0009-0000-1909-1713

Aliya B. Rashitova. ORCID: 0009-0004-5299-0429

Nikita M. Taratorkin. ORCID: 0009-0005-7115-1513

Steroid-sparing effect of levilimab in rheumatoid arthritis in real practice

Larisa V. Ivanova^{1,2}, Ekaterina Yu. Akulinushkina^{1,2}, Anastasia N. Vedekhina^{1,2}, Nuriya A. Garaeva², Aliya B. Rashitova^{1,2}, Nikita M. Taratorkin³

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

²Republican Clinical Diagnostic Center, Izhevsk, Russia;

³JSC "BIOCAD", Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. Evaluation in real clinical practice steroid-sparing effect of levilimab therapy in patients with highly and moderately active rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. Retrospective observational study (1 year) held at the Republican Clinical Diagnostic Center for the period from November 2022 to July 2023. All patients received corticosteroids (CS) at the time of levilimab (LVL) administration. The assessment of the decrease in the dosage of CS was carried out at 12, 24 and 52 weeks from the start of LVL-therapy.

Results. The analysis included 73 patients with RA (60 women and 13 men, average age – 56.3±10.5 years), the average dose of CS at the time of LVL initiation was 5.7±2 mg/day with an average duration of CS intake of 87.5 months [7; 137]. Twenty patients included in the follow-up received CS at a dosage of ≥5 mg. Of the 73 patients, by the end of the study, it was possible to achieve a reduction in the dosage of CS in 22 (30.1%) patients, and complete elimination of CS in 36 patients (49.3%). Only 3 patients received CS at a dosage of ≥5 mg after 52 weeks. Against the background of taking LVL, patients showed a decrease in clinical and laboratory activity of RA according to the Disease Activity Score in 28 joints with C-reactive protein indices by 47.1% and Disease Activity Score in 28 joints with Erythrocyte Sedimentation Rate by 48.2%. The positive dynamics of laboratory parameters was noted – a decrease in the level of C-reactive protein by 90.5% and ESR by 72%. During the observation a favorable safety profile of LVL was noted. The most frequently reported adverse event was an increase in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, recorded in 41 patients (56.1%). One adverse event met the criteria of severity 3 according to Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 – lung carcinoma with unspecified cell type, stage 1.

Conclusion. Levilimab is a highly effective therapy option for patients with RA with a favorable tolerability and safety profile, against which an effective dose reduction and complete elimination of steroids is possible.

Keywords: rheumatoid arthritis, levilimab, interleukin-6 receptor inhibitor, disease-modifying antirheumatic drugs, corticosteroids

For citation: Ivanova LV, Akulinushkina EYu, Vedekhina AN, Garaeva NA, Rashitova AB, Taratorkin NM. Steroid-sparing effect of levilimab in rheumatoid arthritis in real practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(4):329–335. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203232

ГК в комбинации со стандартными базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) в качестве bridge-терапии, т.е. на время проявления эффекта последних с последующим снижением дозы ГК до полной отмены, как только это будет клинически оправдано. Согласно клиническим рекомендациям АРР 2021 г. отменять ГК нужно в течение 3–6 мес от начала их применения. Однако на практике снижение дозировки ГК может быть затруднено [8, 9]. Так, у пациентов с длительной терапией ГК снижение суточной дозы может стать сложной задачей, даже в случае уменьшения активности РА или наступления ремиссии. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2022 г. невозможность прекратить прием ГК из-за обострений РА на фоне снижения дозировки ГК свидетельствует о недостаточной эффективности стандартных БПВП и о необходимости коррективы или пересмотра текущей терапии [10, 11].

Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения РА позволило существенно повысить эффективность лечения РА. Кроме того, в мировой литературе встречаются публикации, в которых оценивается возможность снижения дозировки и отмены ГК у пациентов с РА на фоне приема ГИБП. Основным интерес представляют ингибиторы рецептора интерлейкина-6 (иИЛ-6р). Именно ИЛ-6 играет ключевую роль в развитии локальных и системных проявлений РА [12]. Одним из представителей класса иИЛ-6р является левлимаб (ЛВЛ) – рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 подкласса иммуноглобулина G1, которое связывает и блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6. Возможность оптимизации лечения РА путем постепенного снижения или полной отмены ГК на фоне применения ГИБП представляет большой интерес для практикующего ревматолога и требует более подробного изучения на российской популяции пациентов.

Цель исследования – оценить возможности снижения дозы или полной отмены ГК на фоне лечения ЛВЛ в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В анализ включены пациенты с достоверным диагнозом РА по классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги 2010 г., поступившие в клинику БУЗ УР РКДЦ с ноября 2022 по июль 2023 г. в связи с обострением или сохраняющейся активностью основного заболевания, а также вследствие необходимости назначения или изменения ранее проведенного лечения. В соответствии с клиническими рекомендациями АРР 2021 г., ввиду неэффективности предшествующей терапии, данным пациентам показано добавление ГИБП. Им назначен ЛВЛ. Все пациенты, включенные в исследуемую группу, регулярно получали пероральные ГК на момент инициации ЛВЛ либо ГК назначали одновременно с инициацией ЛВЛ.

После инициации ЛВЛ, коррекции индивидуальной терапевтической схемы пациенты выписаны для продолжения амбулаторного лечения.

Возможность снижения дозировки ГК оценивали на 12, 24 и 52-й неделях от инициации ЛВЛ. Оценивали эффективность проводимого лечения в динамике по данным клинических и лабораторных показателей, таких как индекс воспалительной активности РА с определением уровня С-реактивного белка (Disease Activity Score in 28 joints – DAS28-СРБ) и индекс воспалительной активности РА с определением скорости оседания эритроцитов (DAS28-СОЭ), упрощенного индекса активности заболевания (Simplified Disease Activity Index – SDAI), клинического индекса активности заболевания (Clinical Disease Activity Index – CDAI), СОЭ, СРБ. С целью оценки возникновения и степени выраженности нежелательных явлений

Таблица 1. Клиническая характеристика группы
Table 1. Clinical characteristics of the group

| Показатель | Значение (n=73) |
|--|-----------------------|
| Пол: женщины/мужчины, абс. (%) | 60 (82,19)/13 (17,81) |
| Возраст (лет), M±δ | 56,3±10,5 |
| Длительность болезни от первых симптомов (мес), Me [25; 75-й перцентили] | 160,9 [71; 205] |
| Длительность болезни от постановки диагноза (мес), Me [25; 75-й перцентили] | 135,4 [43; 180] |
| Серопозитивность по ревматоидному фактору, абс. (%) | 65 (89,04) |
| Серопозитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, абс. (%) | 62 (84,93) |
| Клиническая стадия, абс. (%) | |
| Ранняя | 1 (1,37) |
| Развернутая | 28 (38,36) |
| Поздняя | 44 (60,27) |
| Рентгенологическая стадия, абс. (%) | |
| I | 2 (2,74) |
| II | 26 (35,62) |
| III | 29 (39,73) |
| IV | 16 (21,92) |
| Системные проявления, абс. (%) | 40 (54,79) |
| Синдром Шегрена | 23 (31,51) |
| Анемия | 13 (17,81) |
| Ревматоидные узелки | 13 (17,81) |
| Полинейропатия | 5 (6,85) |
| Другие | 10 (13,7) |
| Осложнения РА, абс. (%) | 71 (97,26) |
| Вторичный остеоартроз | 70 (95,89) |
| Системный остеопороз | 27 (36,99) |
| Остеонекроз | 2 (2,74) |
| Синдром запястного канала | 1 (1,37) |
| DAS28-СРБ, M±δ | 5,3±1,15 |
| DAS28-СОЭ, M±δ | 5,6±1,23 |

(НЯ) в динамике оценивали лабораторные показатели, в частности общий анализ крови, биохимический анализа крови, в том числе аланинаминотрансферазу, аспартат-аминотрансферазу.

Количественные показатели при нормальном распределении признака приведены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также в виде медианы (Me) с 25 и 75-м перцентилими.

Результаты

Пациенты

Исследуемую группу составили 73 пациента. Преобладали женщины (82,2%) средней и старшей возрастной

Таблица 2. Сопутствующая терапия группы
Table 2. Concomitant group therapy

| Препарат | Значение (n=73) |
|---|------------------|
| сБПВП, абс. (%) | 71 (97,3) |
| Метотрексат | 50 (68,49) |
| Лефлуномид | 17 (23,29) |
| Сульфасалазин | 2 (2,74) |
| Гидроксихлорохин | 1 (1,37) |
| Хлорохин | 1 (1,37) |
| Не получали сБПВП | 2 (2,74) |
| ГК, абс. (%) | 73 (100) |
| Средняя суточная дозировка ГК на момент инициации ЛВЛ, M±δ | 5,7±2 мг/сут |
| Длительность приема ГК до инициации ЛВЛ (мес), Me [25; 75-й перцентили] | 87,5 [7; 137] |
| Пациенты, получающие ГК в дозировке ≥5 мг/сут на момент инициации ЛВЛ, абс. (%) | 20 (27,4) |
| Пациенты, получающие ГК в дозировке ≥7,5 мг/сут на момент инициации ЛВЛ, абс. (%) | 14 (19,8) |
| Предшествующая терапия ГИБП, абс. (%) | 7 (9,6) |
| Ритуксимаб | 3 (4,11) |
| Адалимумаб | 2 (2,74) |
| Этанерцепт | 1 (1,37) |
| Тоцилизумаб | 1 (1,37) |
| Не получали ранее ГИБП, абс. (%) | 66 (90,41) |

группы (средний возраст – 56,3±10,5 года). Большинство пациентов были серопозитивными по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, а средние значения DAS28-СОЭ/СРБ соответствовали высокой активности РА. Более 1/2 пациентов, включенных в выборку, имели системные проявления РА. У 19 (26%) пациентов зафиксированы 2 и более системных проявления, у 71 (97,3%) – осложнения РА, среди которых чаще всего встречались вторичный остеоартроз и системный остеопороз (табл. 1).

На момент назначения ЛВЛ только 2 пациента не получали сБПВП по причине непереносимости. Наиболее часто применяемым сБПВП был метотрексат, который принимали более 1/2 пациентов. Предшествующая терапия ГИБП имела место у 7 пациентов (табл. 2).

Эффективность

В ходе проведения анализа подгруппы зарегистрированы снижение индексов клинической активности РА (DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI) по сравнению с исходными значениями и снижение показателей лабораторной активности (СРБ, СОЭ) (табл. 3).

Средняя доза ГК на момент назначения ЛВЛ составила 5,7±2 мг/сут. При этом 20 пациентов получали ГК в дозировке ≥5 мг/сут. При анализе данной подгруппы через год полностью отменить ГК удалось у 36 (49,3%) пациентов, снизить дозировку – у 22 (30,1%) (рис. 1). ГК в дозировке ≥5 мг/сут через 12 мес получали только 3 пациента.

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с РА на терапии ЛВЛ, Ме (25; 75-й перцентили)
Table 3. Change over time of clinical and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis during therapy with levilimab (LVL), Me (25th; 75th percentiles)

| Показатель | Неделя | | | |
|------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 0 | 12 | 24 | 52 |
| DAS28-СРБ | 5,3 (4,6; 6,3) | 3,5 (2,7; 4,2) | 3 (2,3; 3,6) | 2,8 (2,0; 3,5) |
| DAS28-СОЭ | 5,6 (4,8; 6,4) | 3,6 (2,9; 4,1) | 3 (2,4; 3,7) | 2,9 (2,1; 3,7) |
| СРБ, мг/л | 20,2 (6,1; 19,8) | 2,6 (0,1; 4,0) | 2,4 (0,0; 3,8) | 1,9 (0,0; 2,6) |
| СОЭ, мм/ч | 30,0 (17,0; 45,0) | 9,2 (5,0; 12,5) | 8 (4,0; 11,5) | 8,4 (3,0; 11) |
| CDAI | Н.Д. | 15,7 (7,9; 21,2) | 10,8 (4,7; 16,5) | 10,6 (4,0; 14,5) |
| SDAI | Н.Д. | 15,9 (8,1; 21,3) | 11,1 (4,9; 16,6) | 10,8 (4,0; 14,5) |

Таблица 4. Стероид-сберегающий эффект на фоне приема ЛВЛ
Table 4. Steroid-sparing effect of LVL therapy

| Показатель | Группа 1 (n=10) | Группа 2 (n=14) | Группа 3 (n=49) |
|---|-------------------|-------------------|------------------------|
| Длительность приема ГК до инициации ЛВЛ (мес), Ме [25; 75-й перцентили] | 0,55 [0,02; 1,19] | 7,12 [4,93; 9,5] | 128,32 [53,51; 153,93] |
| ГК ≥ 5 мг/сут на момент инициации ЛВЛ, абс. (%) | 3 (30) | 6 (42,8) | 11 (22,4) |
| Снижение ГК на 12-й неделе, абс. (%) / Отмена ГК на 12-й неделе, абс. (%) | 4 (40)/4 (40) | 2 (14,2)/3 (21,4) | 11 (22,4)/0 (0) |
| Снижение ГК на 24-й неделе, абс. (%) / Отмена ГК на 24-й неделе, абс. (%) | 3 (30)/3 (30) | 4 (28,5)/2 (14,2) | 14 (28,5)/4 (8,1) |
| Снижение ГК на 52-й неделе, абс. (%) / Отмена ГК на 52-й неделе, абс. (%) | 0 (0)/1 (10) | 2 (14,2)/5 (35,7) | 13 (26,5)/15 (30,6) |
| ГК ≥ 5 мг/сут на 52-й неделе, абс. (%) | 0 (0) | 1 (7,1) | 2 (4) |

Для более детального анализа стероид-сберегающего эффекта ЛВЛ пациентов разделили на 3 группы по длительности приема ГК до инициации ЛВЛ. Группу 1 составили 10 (13,7%) пациентов, группу 2 – 14 (19,1%), группу 3 – 49 (67,2%). В группе 1 пациенты принимали ГК менее 3 мес до инициации ЛВЛ, в группе 2 – от 3 мес до года, в группе 3 – более года до момента инициации ЛВЛ. Подробные данные по снижению и отмене дозировки ГК по группам представлены в табл. 4.

Пациенты группы 1 ожидаемо продемонстрировали более легкую возможность отмены ГК. У 4 (40%) человек удалось отменить ГК уже на 12-й неделе от момента инициации ЛВЛ. К 52-й неделе наблюдения лишь 2 (20%) пациента данной группы получали ГК (оба в дозе 2 мг/сут), при этом на 24-й неделе дозировка ГК у них уже была снижена. Если на момент инициации ЛВЛ 3 (30%) пациента группы 1 получали ГК в дозировке ≥ 5 мг/сут, то к 52-й неделе таких пациентов не осталось.

Пациенты группы 2 тоже показали хорошие результаты. К 12-й неделе у 3 (21,4%) человек удалось отменить ГК. К 52-й неделе только 4 (28,5%) пациента группы 2 получали ГК. В этой группе у одного пациента произошло увеличение дозы ГК. До инициации ЛВЛ данный пациент получал ГК в дозировке 12 мг/сут. На фоне приема ЛВЛ к 24-й неделе удалось снизить дозировку ГК до 4 мг/сут, но с 24 по 52-ю недели в связи с нарастанием активности РА потребовалось увеличение дозировки ГК до 8 мг/сут. К 52-й неделе только этот пациент в группе 2 получал ГК в дозировке ≥ 5 мг/сут, хотя на момент инициации ЛВЛ в приведенной группе 6 (42,8%) человек получали ГК в дозировке ≥ 5 мг/сут.

Пациенты группы 3, несмотря на более длительный прием ГК (средняя длительность приема ГК до момента

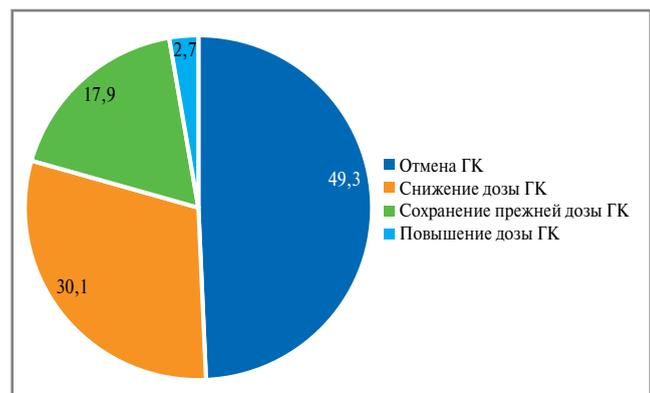


Рис. 1. Динамика применения ГК у пациентов с РА через 12 мес после инициации ЛВЛ, %.

Fig. 1. Dynamics of corticosteroid use in patients with rheumatoid arthritis 12 months after LVL initiation, %.

инициации ЛВЛ составила 128,32 [53,51; 153,93] мес), также смогли достичь снижения суточной дозировки ГК и его отмены. Следует подчеркнуть, что отмены ГК в данной группе удалось достичь не ранее 24-й недели приема ЛВЛ, причем только у 4 (8,1%) пациентов, хотя снижения дозировки на каждом этапе оценки достигали не менее 20% пациентов данной группы. Отмены ГК у значимого числа пациентов – у 15 (30,6%) – удалось достичь только к 52-й неделе лечения ЛВЛ. В группе 3 также был один пациент, которому пришлось повысить дозу ГК. На 24-й неделе у него удалось достичь отмены ГК, но с 24 по 52-ю неделю ГК назначен повторно в дозировке 2 мг/сут в связи с увеличением актив-

Таблица 5. НЯ особого интереса, абс. (%)**Table 5. Adverse events of special interest**

| НЯ | n=73 | Степень тяжести по СТСАЕ 5.0 | Связь с применением ЛВЛ по мнению врача |
|--|-----------|------------------------------|---|
| ОРВИ | 19 (26,1) | 1-я степень – 14 | Сомнительная – 14 |
| | | 2-я степень – 5 | Возможная – 5 |
| Герпес | 7 (9,6) | 1-я степень – 2 | Сомнительная – 2 |
| | | 2-я степень – 5 | Возможная – 5 |
| Повышение артериального давления | 5 (6,8) | 1-я степень – 3 | Сомнительная – 2 |
| | | 2-я степень – 2 | Возможная – 3 |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | 3 (4,1) | 1-я степень – 2 | Сомнительная – 2 |
| | | 2-я степень – 1 | Возможная – 1 |
| Сонливость | 2 (2,7) | 1-я степень – 2 | Возможная – 2 |
| Баланопостит | 1 (1,3) | 2-я степень | Сомнительная |
| Карцинома легкого с неуточненным клеточным типом, стадия I | 1 (1,3) | 3-я степень | Сомнительная |
| Блефарит | 1 (1,3) | 2-я степень | Сомнительная |

ности РА. На момент начала исследования 11 (22,4%) пациентов данной группы имели суточную дозу ГК \geq 5 мг. К концу наблюдения пациентов с дозой ГК \geq 5 мг/сут осталось только 2 (4%).

Безопасность

Во время наблюдаемого периода всех пациентов оценивали с точки зрения безопасности проводимого лечения и отклонений лабораторных показателей. За год наблюдения наиболее часто регистрируемым НЯ стало повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, зафиксированное у 41 (56,1%) пациента. Данные отклонения имели 1 или 2-ю степень тяжести, что не требовало отмены лечения. На фоне продолжения терапии частота их возникновения не увеличивалась. В целом отклонение лабораторных значений было наиболее часто встречающимся НЯ (92%). Из остальных НЯ в течение года пациенты чаще сталкивались с различными инфекциями, что выявлено у 26 (35,6%) человек (табл. 5). Следует отметить, что из всех зарегистрированных НЯ лишь одно отвечало критериям 3-й степени тяжести по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – Общие терминологические критерии нежелательных явлений) версии 5.0, остальные НЯ имели 1 или 2-ю степень тяжести и в основном не нуждались в терапевтической коррекции.

Обсуждение

Полученные нами данные говорят о возможности оптимизации лечения РА за счет снижения дозировки и

полной отмены ГК на фоне применения ЛВЛ. При этом у пациентов, которым ГК назначены не ранее 6 мес до назначения ЛВЛ, существует высокая вероятность полной отмены ГК уже к 12-й неделе лечения ГИБП. В нашей выборке таких пациентов было 7. Все они прекратили прием ГК к 12-й неделе после инициации ЛВЛ, что удовлетворяет критериям bridge-терапии. К 24-й неделе удалось отменить ГК еще у 16 пациентов. Длительность применения ГК в анамнезе у них не превышала года до момента инициации ГИБП.

Известно, что длительная терапия ГК, особенно в высоких дозах, сопряжена с рядом нежелательных реакций, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [13, 14]. Опубликованы данные, однозначно выявляющие связь между продолжительностью приема, дозой ГК и повышением риска больших кардиоваскулярных событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE) у пациентов с РА. Так, в анализе данных 12 233 пациентов установлено нарастание риска MACE на 7% каждый месяц при приеме ГК в дозе \geq 5 мг/сут, при этом дозировка ГК $<$ 5 мг/сут не показала повышения риска MACE [15]. Применение препаратов класса иИЛ-6р имеет доказательную базу в отношении не только снижения активности РА, но и возможности оптимизации лечения за счет снижения дозировки ГК. Внимания заслуживает анализ подгруппы из 307 пациентов, принимавших ГК в дозе более 5 мг/сут, которым назначен тоцилизумаб, из них 55% достигли целевой дозы ГК менее 5 мг/сут через 12 мес от старта терапии ГИБП [16]. В другом исследовании пациенты, получавшие ГК до инициации иИЛ-6р или начавшие прием ГК вместе с ГИБП, в 63% случаев смогли прекратить или снизить дозировку ГК на \geq 5 мг/сут от исходного значения в течение 12 мес [17].

Данные, которые получены в ходе анализа результатов лечения наших пациентов и касались клинико-лабораторных показателей, а также профиля безопасности на фоне приема ЛВЛ, сопоставимы с результатами клинического исследования препарата [18]. Результаты нашего наблюдения подтверждают данные о снижении клинико-лабораторной активности РА при применении препарата ЛВЛ в дозировке 162 мг подкожно. Отмечено снижение индексов активности РА: DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI, а также зафиксировано снижение уровня СРБ, СОЭ.

Следует отметить еще одну возможность для оптимизации лечения пациентов с РА, получающих ЛВЛ. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата ЛВЛ допустима опция изменения режима его введения при достижении пациентом ремиссии в виде применения в дозе 162 мг подкожно 1 раз в 2 нед. По результатам исследования SOLAR, при переключении пациентов, достигших ремиссии РА на 24-й неделе, на поддерживающий режим введения ЛВЛ наблюдаются сохранение ремиссии к 52-й неделе и рост числа пациентов, достигших ее [19]. В нашем анализе к 24-й неделе на режим 1 раз в 2 нед переведены 9 (12,3%) пациентов, к 52-й неделе – 29 (39,7%). В этой подгруппе только у 6 пациентов дозировка ГК осталась без изменения. У остальных 23 (79,3%) человек произошло либо снижение дозировки ГК, либо полная их отмена.

Профиль безопасности ЛВЛ в ходе исследования оценивается как положительный. Наиболее часто встречающиеся НЯ касались отклонения лабораторных показателей (92%), что соответствует ранее полученным данным безопасности ЛВЛ [20]. За год лечения зафиксировано лишь одно серьезное НЯ – карцинома легкого с неуточненным клеточным типом I стадии. Связь с препаратом оценивается как сомнительная.

Заключение

Таким образом, левелимаб является не только высокоэффективной опцией для лечения пациентов с РА с благоприятным профилем переносимости и безопасности, но и эффективным инструментом для оптимизации терапии РА за счет снижения дозы и полной отмены ГК.

Раскрытие интересов. Автор Н.М. Тараторкин является сотрудником АО «Биокад».

Disclosure of interest. The Author Nikita M. Taratorkin is employee of JSC "BIOCAD".

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «Биокад». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by JSC "BIOCAD". During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АРР – Ассоциация ревматологов России
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
 ГК – глюкокортикоиды
 иИЛ-6р – ингибитор рецептора интерлейкина-6
 ЛВЛ – левелимаб
 НЯ – нежелательное явление
 РА – ревматоидный артрит
 сБПВП – стандартный базисный противовоспалительный препарат
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 CDAI (Clinical Disease Activity Index) – клинический индекс активности заболевания

DAS28-СОЭ (Disease Activity Score in 28 joints) – индекс воспалительной активности ревматоидного артрита с определением скорости оседания эритроцитов
 DAS28-СРБ – индекс воспалительной активности ревматоидного артрита с определением уровня С-реактивного белка
 MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) – большие кардиоваскулярные события
 SDAI (Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности заболевания

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н., Олюнин Ю.А., и др. Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):435-49 [Nasonov EL, Amirjanova VN, Olyunin YA, et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia". *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):435-49 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-435-449
- Kondo T, Amano K. Era of steroid sparing in the management of immune-mediated inflammatory diseases. *Immunol Med*. 2018;41(1):6-11. DOI:10.1080/09114300.2018.1451593
- Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1905-13. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203249
- Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. К вопросу о безопасности применения глюкокортикоидов в терапии ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2023;17(3):89-95 [Aronova EA, Belov BS, Gridneva GI. Revisiting the question of the safety of glucocorticoids use of in the treatment of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):89-95 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2023-3-89-95
- Гордеев А.В., Матянова Е.В., Галушко Е.А. Длительный прием глюкокортикоидов большими активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр». *Терапевтический архив*. 2023;95(5):380-5 [Gordeev AV, Matyanova EV, Galushko EA. Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: therapeutic "freeze frame". *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):380-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202196
- Yu C, Jin S, Wang Y, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):727-38. DOI:10.1007/s10067-018-4340-7
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-39. DOI:10.1002/acr.24596
- Галушко Е.А., Гордеев А.В., Матянова Е.В., и др. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):661-6 [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):661-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201489
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. DOI:10.1136/ard-2022-223356
- Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):81-94. DOI:10.1136/ard-2022-223358
- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217344
- Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-590-599

13. Conigliaro P, Minerba C, Vendola A, et al. The steroid-sparing effect of JAK inhibitors across multiple patient populations. *Front Immunol.* 2024;15:1376476. DOI:10.3389/fimmu.2024.1376476
14. André V, le Goff B, Leux C, et al. Information on glucocorticoid therapy in the main studies of biological agents. *Joint Bone Spine.* 2011;78(5):478-83. DOI:10.1016/j.jbspin.2011.01.001
15. So H, Lam TO, Meng H, et al. Time and dose-dependent effect of systemic glucocorticoids on major adverse cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(11):1387-93. DOI:10.1136/ard-2023-224185
16. Saraux A, Rouanet S, Flipo RM, et al. Glucocorticoid-sparing in patients suffering from rheumatoid arthritis and treated with tocilizumab: the SPARE-1 study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2):303-10.
17. Pappas DA, Etzel CJ, Zlotnick S, et al. Patterns of Prednisone Use in Patients with Rheumatoid Arthritis Initiating Treatment with Tocilizumab in Routine US Clinical Practice. *Rheumatol Ther.* 2019;6(3):421-33. DOI:10.1007/s40744-019-0162-6
18. Мазуров В.И., Королев М.А., Пристром А.М., и др. Эффективность и безопасность левелимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). *Современная ревматология.* 2021;15(4):13-23 [Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom AM, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(4):13-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-4-13-23
19. Мазуров В.И., Ли́ла А.М., Королев М.А., и др. Эффективность и безопасность левелимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом: результаты 56 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы SOLAR. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(1):87-99 [Mazurov VI, Lila AM, Korolev MA, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: 56-week results of phase III randomized double-blind placebo-controlled trial SOLAR. *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(1):87-99 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-87-99
20. Ли́ла А.М., Гайдукова И.З., Аношенкова О.Н., и др. Эффективность и безопасность левелимаба при лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования HELIOS. *Современная ревматология.* 2024;18(3):32-43 [Lila AM, Gaydukova IZ, Anoshenkova ON, et al. Efficacy and safety of levilimab in the treatment of rheumatoid arthritis in real-life clinical practice: first results of the HELIOS observational study. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(3):32-43 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2024-3-32-43

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.01.2025



OMNIDOCTOR.RU