

Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, А.О. Лисицин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Новые возможности терапии различных вариантов ювенильного артрита моноклональными антителами к рецептору интерлейкина 6

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 22.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

52

В статье представлен обзор литературы, посвященный роли интерлейкина (ИЛ) 6 в патогенезе ревматоидного артрита и применению блокатора рецептора ИЛ 6 — тоцилизумаба — для лечения ревматоидного артрита и различных вариантов ювенильного артрита. Приведены данные многоцентровых открытых и двойных слепых рандомизированных исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба. Результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности тоцилизумаба в лечении ревматоидного артрита и ювенильного артрита.

Ключевые слова: дети, ревматоидный артрит, ювенильный артрит, интерлейкин 6, лечение, тоцилизумаб.

Ювенильный артрит — хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся воспалительными и деструктивными изменениями в суставах, приводящее к нарушению их функций и инвалидности [1].

Для лечения ревматоидного артрита используются иммунодепрессанты, такие как метотрексат, циклоспорин [2, 3]. Однако современные иммунодепрессанты не всегда позволяют достичь ремиссии болезни [4].

В последнее время появились новые препараты для лечения ювенильного артрита — биологические агенты [5–12]. Их мишенью являются биологически активные вещества, такие как фактор некроза опухоли (ФНО) α и другие цитокины, являющиеся ключевыми звеньями в патогенезе ревматоидного артрита, а также ко-стимулирующие молекулы [13]. Одним из центральных провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в событиях при ревматоидном и ювенильном артрите,

Ye.I. Alekseyeva, R.V. Denisova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, A.O. Lisitsyn

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

New opportunities of treatment of different types of juvenile arthritis with monoclonal antibodies to the interleukin 6 receptor

The article observes the data on the role of interleukin (IL) 6 in pathogenesis of rheumatoid arthritis and treatment of rheumatoid arthritis and different types of juvenile arthritis with blocker IL 6 receptor (tocilizumab). The data on multicenter open-labeled and double-blinded randomized studies on effectiveness and safety of tocilizumab are reviewed. The results of studies showed high effectiveness and safety of tocilizumab in treatment of rheumatoid arthritis and juvenile arthritis.

Key words: children, rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, interleukin 6, treatment, tocilizumab.

является интерлейкин (ИЛ) 6, продуцируемый Т и В лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, остеобластами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками, мезангиальными клетками и некоторыми опухолевыми клетками [14]. ИЛ 6 активирует пролиферацию Т лимфоцитов, дифференцировку В лимфоцитов [15], мегакариоцитов, макрофагов и цитотоксичных Т лимфоцитов [16], а также уменьшает число Т регулирующих лимфоцитов [17]. ИЛ 6 стимулирует продукцию гепатоцитами С-реактивного белка и амилоида А, гаптоглобина, фибриногена, конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [18]. ИЛ 6 является ответственным за развитие лихорадки при ювенильном артрите [19, 20], а также анемии за счет стимуляции секреции гепатоцитами гепсидина, который в свою очередь уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа, необходимого, как известно, для эритропоэза [21–24]. В нормальных концентрациях ИЛ 6, усиливает синтез адренокортикотропного гормона и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина [24, 25]. В повышенных концентрациях ИЛ 6, наоборот, блокирует выработку этих гормонов, что в свою очередь может быть причиной развития усталости, сонливости, депрессии, когнитивных расстройств и отставания в росте детей с ювенильным артритом [24, 25].

Таким образом, развитие таких системных проявлений ревматоидного артрита как усталость, депрессия, лихорадка, высокая концентрация белков острой фазы, снижение концентрации железа, анемия, тромбоцитоз, а также такое грозное осложнение ревматоидного артрита как амилоидоз связывается с гиперпродукцией ИЛ 6 [26].

ИЛ 6 также стимулирует костную резорбцию и активацию остеокластов [27]. Высокие сывороточные концентрации самого цитокина и его рецептора коррелируют с активностью ревматоидного артрита и прогрессированием костно-хрящевой деструкции [28].

Учитывая важнейшую роль ИЛ 6 в развитии как суставных, так и внесуставных проявлений ревматоидного и ювенильного артрита был создан препарат, ингибирующий активность рецептора ИЛ 6 и, таким образом, самого цитокина — тоцилизумаб.

Тоцилизумаб (Актемра, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) — человеческие моноклональные антитела к рецептору ИЛ 6 [29]. Препарат зарегистрирован в Европе для лечения ревматоидного артрита [30], а в Японии — ревматоидного артрита, полиартрикулярного и системного вариантов ювенильного артрита [31]. Тоцилизумаб селективно и конкурентно связывает растворимый и мембранный рецептор к ИЛ 6 и блокирует трансмиссию сигнала цитокина в клетку [32].

Данные о фармакокинетических свойствах тоцилизумаба представлены в европейском отчете о свойствах препарата, где 1793 больным ревматоидным артритом проводилась инфузия тоцилизумаба в течение 1 часа в дозах 4 или 8 мг/кг каждые 4 нед в течение 24 нед исследования [30]. Дозозависимый эффект тоцилизумаба также изучали у 15 японских больных ревматоидным артритом, у которых препарат применялся в дозах 2, 4 или 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед в течение 6 нед исследования [33]. В результате было показано, что период полувыведения тоцилизумаба является дозозависимым и при снижении концентрации препарата уменьшается с 14 до 8 дней [30]. Период полураспада после первого введения тоцилизумаба в дозах 2, 4 или 8 мг/кг массы тела составил 74, 97 и 160 ч, соответственно. После третьей инфузии тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг массы тела

период полувыведения увеличился до 242 ч, что сравнимо с аналогичным показателем для человеческого иммуноглобулина G [33].

Клиренс тоцилизумаба не зависел от сопутствующей терапии метотрексатом, нестероидными противовоспалительными препаратами и кортикостероидами. Возраст, пол, этническая принадлежность также не оказывали достоверного влияния на фармакокинетические свойства препарата [30].

В мире было проведено 9 больших (с числом участников больше 100) рандомизированных, многоцентровых исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с ревматоидным артритом [34–43]. Все исследования (кроме SAMURAI [35]) по дизайну являлись двойными слепыми (табл. 1) [44]. Критерием включения для всех исследований (кроме AMBITION [37]) была неэффективность ранее проводимой монотерапии метотрексатом [36, 39, 40, 43], одним и более иммунодепрессантом [34, 35, 41, 43] или блокатором ФНО α [42]. В исследовании SAMURAI [35] и CHARISMA [39] были включены пациенты с ранним ревматоидным артритом, в другие испытания — пациенты с длительным анамнезом болезни [34, 36–38, 40–43]. Диагноз ревматоидного артрита выставлялся, соответственно, критериям Американской коллегии ревматологов — АКР, продолжительность болезни была ≥ 3 [37] или ≥ 6 мес [34, 35, 39–42] (и менее 5 лет в исследовании SAMURAI [35]); у всех пациентов выявлялись признаки активной болезни (число опухших суставов ≥ 6 [34, 35, 37–42], число суставов с активным артритом ≥ 6 [34, 35, 39] или ≥ 8 [37, 40–42]; СОЭ ≥ 28 мм/час [38–37] или ≥ 30 мм/час [34, 35], а сывороточная концентрация С-реактивного белка $\geq 1,0$ [34, 38–42] или $\geq 2,0$ мг/дл [35]).

Инфузии тоцилизумаба проводились в течение 1 часа каждые 4 нед. В исследованиях эффективности монотерапии тоцилизумабом [34, 35, 37–39] пациенты были рандомизированы на группы больных, получавших только тоцилизумаб или метотрексат (другие иммунодепрессанты) в стабильной дозе. Доза метотрексата в исследованиях варьировала от 10 до 25 мг в неделю, доза преднизолона не превышала 10 мг/сут. Оценка эффективности лечения проводилась по критериям АКР 20, 50 и 70. Эти критерии учитывают следующие показатели: число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений), оценку пациентом и врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), оценку боли пациентом с помощью ВАШ, функциональную способность по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire), СОЭ или уровень СРБ. Показатели АКР 20, 50 и 70 определяются как минимум 20, 50 или 70%-е улучшение, по сравнению с исходным значением, числа суставов с активным артритом, числа суставов с нарушением функции в сочетании с аналогичным уменьшением не менее трех из пяти оставшихся показателей [45].

Результаты многоцентровых исследований представлены в табл. 1 [44]. В исследовании AMBITION было доказано, что монотерапия тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг массы тела эффективнее, чем монотерапия метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом [37]. Улучшение по критериям АКР 20 через 24 нед терапии было зарегистрировано у 69,9% больных, лечившихся тоцилизумабом, и у 52,5% — метотрексатом ($p < 0,001$).

Необходимо отметить, что монотерапия тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг массы тела была более эффективна, чем монотерапия метотрексатом [39] или другими иммунодепрессантами [35] у пациентов с ранним ревматоид-

Таблица 1. Исследования эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом [44]

Исследование (продолжительность, нед)	Средняя длительность РА	Предыдущая терапия (среднее число иммунодепрессантов)	Лечение, мг/кг	Число пациентов, абс.	Клинический ответ по критериям АКР			Ремиссия (% пациентов с DAS28 < 2,6)
					АКР 20 ^a	АКР 50	АКР 70	
Пациенты, лечившиеся иммунодепрессантами с эффектом								
ABMITION ⁶ (24)	6 лет	MT или антиФНО (1, 2)	TC3 8 MT	286 284	70+++ 53	44++ 34	28+++ 15	34 12
Пациенты, рефрактерные к терапии иммунодепрессантами								
Пациенты с ранним РА								
CHARISMA (16)	10 мес	MT (нет данных) ⁷	TC3 2 ^b	53	31	6	2	Нет данных
			TC3 4 ^b	54	61 ⁺	28	6	Нет данных
			TC3 8	52	63 ⁺	41	16	17
			TC3 2 + MT ^b	52	64+++	32	14	Нет данных
			TC3 4 + MT ^b	49	63+++	37	12	Нет данных
			TC3 8 + MT ^b	50	74+++	53 ⁺	37 ⁺	34
SAMURAI (52)	2 года	ИД (2,8)	MT ^b	49	41	29	16	8
			TC3 8	157	78+++	64+++	44+++	59+++
			ИД ^d	145	34	13	6	3
Пациенты с длительным течением РА								
LITHE (52)	Нет данных	ИД (включая MT)	TC3 4 + MT ^b	399	47 ^e	29	16	30
			TC3 8 + MT ^b	398	56+++ ^e	36+++	20+++	47+++
			MT ^b	393	25 ^e	10	4	8
Nishimoto и др. (12)	7,6 лет ^ж	ИД (4–5 ИД ^ж)	TC3 4	54	57 ^{**}	26 ^{**}	20 [*]	Нет данных
			TC3 8	55	78 ^{**†}	40 ^{**}	14 [*]	Нет данных
			Плацебо	53	11	2	0	Нет данных
			TC3 4 + MT ^b	213	48+++	31+++	12+++	13+++
OPTION (24)	8 лет	MT (1,6 ИД)	TC3 8 + MT ^b	205	59+++	44+++	22+++	27+++
			Плацебо + MT ^b	204	26 ^a	11	2	1
RADIATE (24)	12 лет	антиФНО ³ (2,0 ИД)	TC3 4 + MT ^b	161	30+++	17+++	5	8
			TC3 8 + MT ^b	170	50+++	29+++	12++	30+++
SATORI (24)	9 лет	MT (3,5 ИД)	Плацебо + MT ^b	158	10	4	1	2
			TC3 8	61	80+++	49+++	30+++	43+++
TOWARD (24)	10 лет	ИД (1,6 ИД/антиФНО)	MT ^b	64	25	11	6	2
			TC3 8 + ИД ^и	803	61+++	38+++	21+++	30+++
			Плацебо + ИД ^и	413	25	9	3	3

Примечание.
РА — ревматоидный артрит; MT — метотрексат; ИД — иммунодепрессанты; TC3 — тоцилизумаб; ФНО — фактор некроза опухоли; АКР 20, 50 и 70 — 20%, 50% и 70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов; DAS 28 — индекс активности болезни по 28 суставам;
^a — первичный критерий эффективности для всех исследований, кроме SAMURAI и LITHE; ^b — включая пациентов, ранее не получавших метотрексат или не получавших метотрексат в течение последних 6 мес; ^c — метотрексат в дозе 7,5–20, 8 или 10–25 мг/нед; ^d — большинство пациентов получали от 1 до 3 различных иммунодепрессантов, 50% лечились блокаторами ФНО α; ^e — пациенты получали метотрексат (29% — монотерапию, 56% — в комбинации с другими иммунодепрессантами) или другие иммунодепрессанты (14%); ^f — второй критерий эффективности; ^ж — медиана; ^з — три группы пациентов: 42–50% получали один блокатор ФНО α, 32–44% — 2 блокатора ФНО α, 12–18% — более чем 3 блокатора ФНО α; ^и — пациенты продолжали получать стабильную дозу метотрексата и других иммунодепрессантов;
^{*} $p < 0,01$, ^{**} $p < 0,001$ — при сравнении результатов монотерапии тоцилизумабом с группой плацебо; [†] $p < 0,05$, ⁺⁺ $p < 0,01$, ⁺⁺⁺ $p < 0,001$ — в сравнении с иммунодепрессантами;
[†] — в сравнении с тоцилизумабом в дозе 4 мг/кг.

ным артритом. Улучшение по критериям АКР 20 было зарегистрировано более чем у 63% больных, лечившихся тоцилизумабом, у 41% пациентов, лечившихся метотрексатом, и у 34% — другими иммунодепрессантами ($p < 0,05$; табл. 1) [35, 39]. Статистически значимые различия в эффективности для этих групп больных были зарегистрированы и при учете результатов лечения по критериям АКР 50 и 70 [35].

В исследовании SAMURAI было доказано, что терапия тоцилизумабом останавливает костно-хрящевую деструкцию суставов. Через год лечения приостановление прогрессирования костно-хрящевой деструкции было зарегистрировано у 56% пациентов, лечившихся тоцилизумабом, и у 39% — иммунодепрессантами ($p < 0,01$) [35].

Важно отметить, что у пациентов с ранним ревматоидным артритом лечение тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом более эффективно, чем монотерапия метотрексатом [39]. Так, через 16 нед наблюдения ремиссия болезни была достигнута у 34% пациентов, лечившихся комбинацией тоцилизумаба и метотрексатом, и лишь у 8% пациентов, получавших метотрексат [39].

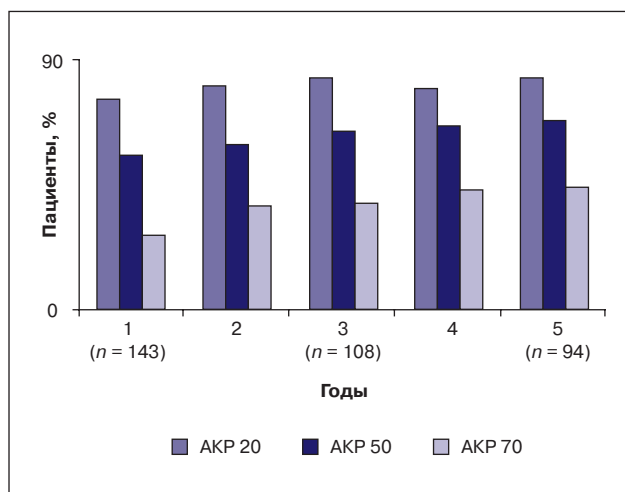
Немаловажный интерес представляют исследования эффективности лечения тоцилизумабом пациентов с длительно текущим, рефрактерным к иммуносупрессивной терапии ревматоидным артритом (медиана длительности болезни 7,6 [34] и 9 лет [36]). Улучшение по критерию АКР 20 было зарегистрировано у 78% больных, лечившихся только тоцилизумабом, и лишь у 11 и 25% пациентов, получавших плацебо и метотрексат, соответственно (табл. 1) [34, 36].

Одно из самых длительных исследований, посвященное оценке безопасности и эффективности монотерапии тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом, проводилось на протяжении 5 лет (STREAM) [46]. На рис. 1 представлена частота улучшения по критериям АКР 20, 50 и 70, зарегистрированная в течение всего периода наблюдения [44, 45]. Через 5 лет лечения у 55% больных была установлена ремиссия болезни. Важно отметить, что лечение тоцилизумабом позволило снизить дозу кортикостероидов у 78 (89%) и полностью отменить их у 28 (32%) из 88 больных [46].

В других исследованиях было доказано, что комбинация тоцилизумаба с иммунодепрессантами более эффективно, чем лечение метотрексатом или другими иммунодепрессантами, купирует клинические проявления болезни [40–43], обеспечивает замедление костно-хрящевой деструкции суставов [43] у пациентов с длительным течением ревматоидного артрита (продолжительность болезни от 8 до 12 лет) (табл. 1 [45]).

Особого внимания заслуживают данные по безопасности лечения тоцилизумабом. Проведенные исследования показали, что внутривенное введение тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед в качестве монотерапии [34–37, 39] или в сочетании с иммунодепрессантами [39–42] хорошо переносилось пациентами с ревматоидным артритом. Анализ безопасности препарата у 2644 пациентов, участвовавших в 5 исследованиях (AMBITION [37], LITHE [43], OPTION [40], TOWARD [41], RADIATE [42]), показал, что наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции респираторного тракта, назофарингит, головная боль, гипертензия, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) [30]. В исследовании Nishimoto N. и соавт. серьезные нежелательные явления развились у 2,8% пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом и у 3,8% — плацебо [34]. В течение 5-летнего исследования STREAM число случаев серьезных нежелательных реакций составило

Рис. 1. Эффективность длительной терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг (исследование STREAM)*



Примечание.

* Пациенты, закончившие двойную слепую фазу исследования, продолжали получать тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели в течение 5 лет.

АКР 20, 50, 70 — 20%, 50%, 70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов.

27,5 на 100 пациентов-лет [46]. В других исследованиях серьезные нежелательные явления отмечались у 4–18% больных, получавших монотерапию тоцилизумабом [35, 37, 39], у 6–14% — его комбинацию с иммунодепрессантами [39, 40, 42], и у 3–13% пациентов, лечившихся метотрексатом или другими иммунодепрессантами [35, 37, 39, 40, 42]. Частота развития серьезных инфекционных заболеваний была ниже у пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом, чем его комбинацию с иммунодепрессантами [37, 39–42] (табл. 2 [45]).

Проводилась также оценка влияния терапии тоцилизумабом на липидный спектр сыворотки у больных ревматоидным артритом. Было выявлено повышение сывороточной концентрации общего холестерина, холестерина высокой плотности и триглицеридов [34–37, 39–42], однако индекс атерогенности в большинстве случаев оставался неизменным [35, 39], а повышение частоты развития ишемической болезни сердца не отмечалось [42].

Важно отметить, что лечение тоцилизумабом ассоциировалось со снижением числа нейтрофилов [39, 41, 42]. Нейтропения ниже 1000 и 500 в мл встречалась у 3 и 0,3% больных, соответственно, получавших тоцилизумаб, и у <0,1% пациентов (<1000), лечившихся иммунодепрессантами [30]. Однако нейтропения не сопровождалась развитием инфекционных заболеваний [30, 41, 42].

Инфузионные реакции, такие как гипертензия, головная боль, сыпь, встречались у 7 и 5% больных, получавших тоцилизумаб или плацебо в сочетании с иммунодепрессантами, соответственно [30]. Все случаи не требовали дополнительной терапии и купировались самостоятельно [30]. Анафилактические реакции наблюдались только у 6 (0,2%) из 3778 пациентов [30]. Клинически значимые реакции гиперчувствительности послужили причиной отмены препарата у 13 (0,3%) из 3778 больных ревматоидным артритом. Антитела к тоцилизумабу были выявлены у 46 (1,6%) из 2876 пациентов, у 6 из них развились клинически значимые реакции гиперчувствительности, у 5 — препарат был отменен [30].

Таблица 2. Случаи серьезных инфекций у пациентов, лечившихся тоцилизумабом в дозе 2, 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели [44]

Исследование	Лечение	Число пациентов с серьезными инфекциями (%)	Инфекции (число пациентов)
AMBITION	ТЦЗ 8	4 из 288 (1,4)	Нет данных
	МТ	2 из 284 (0,7)	Нет данных
CHARISMA	ТЦЗ 2	4 из 53 (7,6)	ОРИ (2), абсцесс (1), остеомиелит (1)
	ТЦЗ 4	0	
	ТЦЗ 8	0	
	ТЦЗ 2 + МТ	0	
	ТЦЗ 4 + МТ	0	
	ТЦЗ 8 + МТ	3 из 50 (6)	Сепсис (2), инфекционный артрит (1)
	МТ	0	
OPTION	ТЦЗ 4 + МТ	3 из 212 (1)	Нет данных
	ТЦЗ 8 + МТ	6 из 206 (3)	Нет данных
	Плацебо + МТ	2 из 204 (1)	Нет данных
RADIATE	ТЦЗ 4 + МТ	3 из 163 (1,8)	Некротизирующая пневмония
	ТЦЗ 8 + МТ	8 из 175 (4,6)	Стафилококковый полиартрит
	Плацебо + МТ	5 из 160 (3,1)	Уросепсис, остеомиелит/целлюлит
SAMURAI	ТЦЗ 8	12 из 157 (7,6)	Пневмония (3), ОРИ (2), целлюлит (2), гастроэнтерит (1), герпес Зостер (1), простой герпес (1), абсцесс перианальной области (1), недифференцированная инфекция (1)
	ИД	8 из 145 (5,6)	Гастроэнтерит (3), пневмония (2), ОРИ (1), герпес Зостер (1), сепсис (1)
TOWARD	ТЦЗ 8 + ИД	22 из 802 (2,7)	Целлюлит (5), пневмония (3), герпес Зостер (3)
	Плацебо + ИД	8 из 414 (1,9)	Пневмония

Примечание.
ТЦЗ — тоцилизумаб; МТ — метотрексат; ОРИ — острые респираторные инфекции; ИД — иммунодепрессанты.

Необходимо отметить, что число случаев онкологических заболеваний, выявленных при лечении тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом в Японии, не превышало аналогичный показатель в общей популяции больных этим заболеванием в стране [47]. Особого внимания заслуживает опыт применения тоцилизумаба в педиатрической ревматологии. На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом детей с полиарткулярным и системным вариантами ювенильного артрита [48–55]. В одном из первых исследований оценивалась эффективность тоцилизумаба у детей с олиго- и полиартритом в течение 48 нед [48]. По дизайну это было проспективное открытое многоцентровое исследование. Препарат вводился в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 4 нед. Эффективность оценивалась по педиатрическим критериям АКР_{педи}, которые учитывают следующие показатели: оценку пациентом (родителем) общего состояния здоровья ребенка, оценку врачом активности болезни по визуальной аналоговой шкале, функциональную способность по опроснику CHAQ, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции и СОЭ. Показатели

АКР_{педи} 30, 50 и 70 определяются как минимум 30, 50 или 70%-е улучшение, по сравнению с исходным значением, не менее трех из 6 показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем одного показателя [56]. Медиана продолжительности лечения тоцилизумабом составила 52 нед (от 16 до 64 нед), 11 (58%) из 19 пациентов продолжали получать терапию препаратом более 48 нед. У всех 11 детей было установлено 30 и 50% улучшение по критериям АКР_{педи}, а у 10 (91%) — 70% улучшение через 48 нед лечения (табл. 3 [48]). Одному ребенку препарат был отменен в связи с обнаружением к нему антител. В течение всего периода наблюдения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений и случаев туберкулезной инфекции. В основном отмечались нежелательные явления легкой и средней тяжести, такие как инфекции респираторного тракта, незначительное повышение уровня трансаминаз и липидов в сыворотке крови. Таким образом, данное исследование показало, что тоцилизумаб высокоэффективен и безопасен для лечения детей с олиго- и полиарткулярными вариантами ювенильного артрита. В настоящее время начато международное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследова-

Таблица 3. Динамика показателей активности болезни у пациентов с олиго- и полиартикулярным вариантами ювенильного артрита, лечившихся тоцилизумабом [48]

Показатель	Исходно	Через 12 нед, n = 19	Через 24 нед, n = 17	Через 36 нед, n = 17	Через 48 нед, n = 11
Число суставов с активным артритом	14,3	3,0	1,9	1,8	2,9
Число суставов с ограничением функций	9,4	5,4	4,5	3,5	5,1
Оценка врачом активности болезни по ВАШ, баллы	63,8	14,6	10,7	9,8	9,7
Оценка пациентом активности болезни по ВАШ, баллы	58,5	27,5	17,1	19,2	15,3
СНАQ	1,34	0,91	0,75	0,71	0,66
СОЭ, мм/час	46,3	15,1	5,0	5,9	6,6
СРБ, мг/дл	2,63	0,64	0,04	0,02	0,03
АКР 30	–	94,7%	94,1%	94,1%	100%

Примечание.

ВАШ — визуальная аналоговая шкала; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; АКР 30 — 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов; СНАQ — индекс функциональной недостаточности по опроснику СНАQ.

ние эффективности и безопасности тоцилизумаба у детей с активным полиартритом.

Немаловажный интерес представляет рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с системным вариантом ювенильного артрита (III фаза) [51]. В исследование были включены дети в возрасте от 2 до 19 лет. За 2 нед до начала терапии тоцилизумабом пациентам отменили иммунодепрессанты, внутривенное и внутрисуставное введение глюкокортикоидов, за 12 нед — блокаторы ФНО α . Доза глюкокортикоидов для перорального приема оставалась стабильной в течение 2 нед до начала исследования. Критериями включения являлись повышенная сывороточная концентрация С-реактивного белка (> 15 мг/л), неадекватный ответ на терапию глюкокортикоидами в дозе до 0,2 мг/кг массы тела в течение 3 мес. Критериями исключения из исследования были другие серьезные конкурентные заболевания, лейкопения ($< 3,5 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9$ /л), заболевания сердца, синдром активации макрофагов. Все пациенты были обследованы на наличие активных инфекций, им была проведена рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки для исключения пневмонии и туберкулеза.

Исследование проходило в 8 разных медицинских центрах в Японии и состояло из трех фаз: 6-недельной открытой, 12-недельной двойной слепой плацебоконтролируемой и 48-недельной открытой. Пациенты, достигшие 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР, и больные, у которых сывороточная концентрация С-реактивного белка была ниже 5 мг/л через 6 нед открытой фазы, были рандомизированы во вторую слепую фазу на две группы. Дети первой группы лечились тоцилизумабом, дети второй группы получали плацебо. В третью открытую фазу были включены дети, закончившие первую и вторую фазы исследования. Препарат вводился в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед. Оценка эффективности терапии проводилась по педиатрическим критериям АКР_{педи} 30, 50 и 70. Системные проявления болезни оценивались путем подсчета их общего числа. Число

системных проявлений могло варьировать от 0 до 8. Они включали: лихорадку, сыпь, лимфаденопатию шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов, спленомегалию, гепатомегалию и серозиты.

Таким образом, в исследование вошло 56 детей с системным вариантом ювенильного артрита. Все дети ранее получали терапию глюкокортикоидами, большинство лечилось иммунодепрессантами, такими как метотрексат и циклоспорин. У пациентов была средняя степень активности болезни: уровень СОЭ составил 45 (разброс 8–125) мм/час, концентрация С-реактивного белка — 44 (16–190) мг/л, число системных проявлений варьировало от 0 до 3, фебрильная лихорадка была у 49 (88%) из 56 детей.

В течение начальной открытой фазы 6 пациентов выбыло из исследования: трое — в связи с обнаружением антител IgE к тоцилизумабу, двое — из-за серьезных нежелательных явлений (анафилактическая реакция и ректальное кровотечение), один — из-за неэффективности терапии. У 6 больных к окончанию открытой фазы не было зарегистрировано улучшения по критерию АКР_{педи} 30 и снижения сывороточной концентрации С-реактивного белка менее 5 мг/л. Таким образом, во вторую фазу было включено 43 пациента (один больной был исключен из анализа), из них 20 больных рандомизированы в группу тоцилизумаба, 23 — в группу плацебо.

Анализ эффективности тоцилизумаба в начальной открытой фазе, показал, что 30, 50 и 70%-е улучшение было выявлено у 51 (91%), 48 (86%) и 38 (68%) из 56 детей, соответственно (рис. 2). Через 2 нед у 48 (86%) больных сывороточная концентрация С-реактивного белка была менее 5 мг/л. Через 6 нед терапии тоцилизумабом у 44 (79%) пациентов определялось сочетание двух критериев: АКР_{педи} 30 и снижение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови менее 5 мг/л. Число детей, у которых отмечалось более одного системного проявления болезни, уменьшилось с 49 (88%) и составило 33 (59%) в начальной открытой фазе.

Двойную слепую фазу с улучшением по критерию АКР_{педи} 30 и сывороточной концентрацией С-реактивного

Рис. 2. Улучшение по педиатрическим критериям АКР в начальной открытой фазе исследования эффективности и безопасности тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита [51]

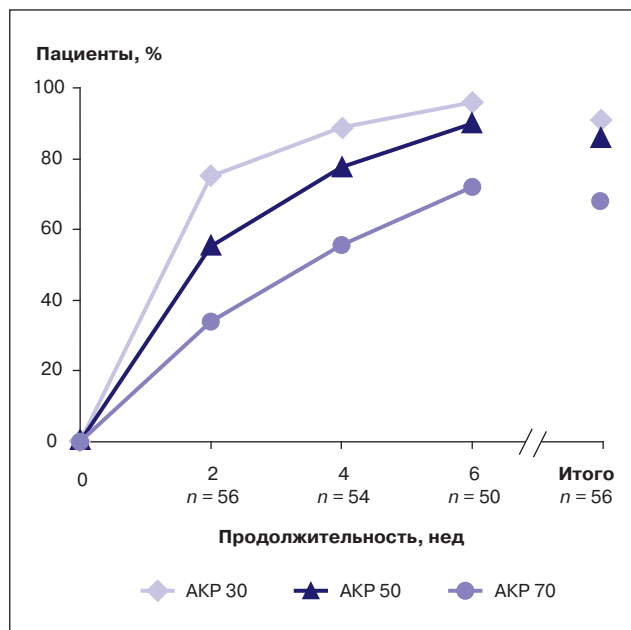
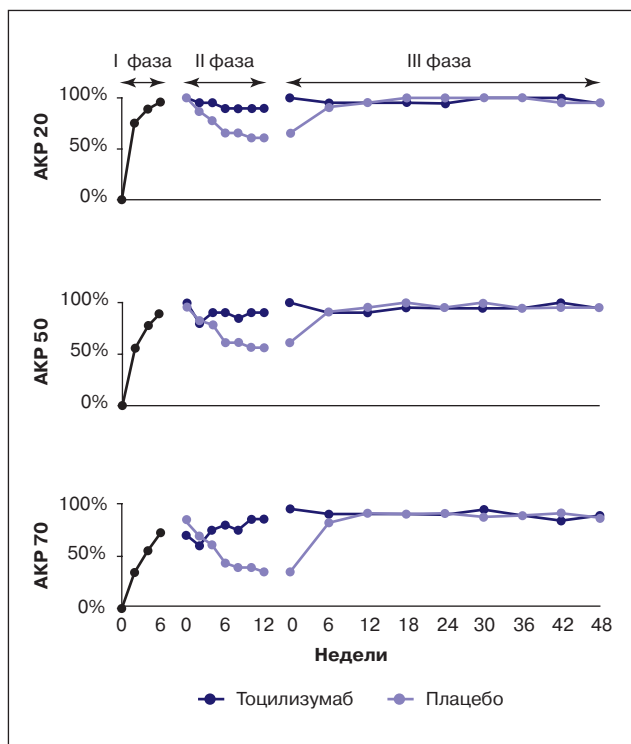


Рис. 3. Эффективность тоцилизумаба по педиатрическим критериям АКР у детей с системным вариантом ювенильного артрита в двойной слепой и 48-недельной открытой фазах исследования [51]



белка менее 5 мг/л завершили 16 (80%) из 20 детей, лечившихся тоцилизумабом, и только 4 (17%) из 23 в группе плацебо. Улучшение по критериям АКР_{педи} 50 и 70 было установлено, соответственно, у 16 (80%) и 15 (75%) из 20 детей группы тоцилизумаба, и лишь у 4 (17%) и 3 (13%) из 23 детей группы плацебо (рис. 3) [51].

В завершающую открытую 48 нед фазу было включено 50 детей. Из них 6 детей, не включенных в двойную слепую, и 44 ребенка рандомизированных в двойную слепую фазу исследования, 27 детей продолжали получать тоцилизумаб, 23 больным, лечившихся плацебо в двойной слепой фазе, препарат был вновь назначен. 48 (96%) продолжали получать тоцилизумаб. Через 48 нед 30, 50, 70%-е улучшение по педиатрическим критериям АКР было зарегистрировано у 47 (98%), 45 (94%) и 43 (90%) детей, соответственно. СОЭ снизилась до 3 (разброс 0–12) мм/час, т.е. на 93% (79–100), сывороточная концентрация С-реактивного белка — до 0,1 (0–2) мг/л, т.е. на 100% (95–100). Необходимо отметить, что в ходе исследования было отмечено повышение концентрации гемоглобина — со 111 (74–151) до 124 (73–179) г/л, и снижение числа тромбоцитов — 418 (168–862); $302 \times 10^9/\text{л}$ (131–556), до и на фоне лечения тоцилизумабом.

На протяжении всего исследования все пациенты получали стабильную дозу глюкокортикоидов. В дальнейшем она была снижена на 30 и 50% у 33 (69%) и 22 (46%) из 48 больных, соответственно.

Особого внимания заслуживает тот факт, что у больных, не закончивших вторую фазу и включенных в третью фазу исследования, после возобновления инфузий тоцилизумаба отмечалось улучшение состояния (см. рис. 3) [51].

В течение всего периода наблюдения не было зафиксировано случаев смерти, синдрома активации макрофагов. Однако, как уже было отмечено выше, было выявлено два серьезных нежелательных явления в начальной открытой фазе исследования: анафилактическая реакция у пациента с отрицательным титром IgE к тоцилизумабу, в анамнезе у которого отмечались аллергические реакции на аспирин и инфликсимаб; кровотечение из ЖКТ у другого ребенка с хронической диарей и ректальными кровотечениями.

Лечение тоцилизумабом было прервано у двух пациентов во время двойной слепой фазы. У одного ребенка из-за развития инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с повышением АСТ до 527 Ед/л, АЛТ — до 676 Ед/л и ЛДГ — до 874 Ед/л, в сочетании с нейтропенией (963 кл. в мл). Через 3 нед лабораторные показатели нормализовались, и ребенку вновь был назначен тоцилизумаб в рамках проведения 3 фазы исследования. У другого больного лечение тоцилизумабом было прервано в связи с развитием инфекции герпес Зостер и вновь возобновлено после курса терапии ацикловиром и купирования клинических симптомов болезни.

В третьей фазе исследования было выявлено 13 серьезных нежелательных реакций, таких как бронхит, гастроэнтерит, анафилактическая реакция. Четверем пациентам по поводу бронхита и гастроэнтерита проводилась антибактериальная терапия. Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингит — у 33 (59%) больных, инфекции верхних отделов респираторного тракта — у 19 (34%), гастроэнтерит — у 16 (29%) и бронхит — у 14 (25%) больных. Повышение концентрации АЛТ отмечалось у 16 (29%), АСТ — у 12 (21%), ЛДГ — у 10 (18%) детей. Также было выявлено незначительное повышение сывороточной концентрации общего холестерина, но в пределах верхней границы нормы. Случаев туберкулеза зарегистрировано не было.

Таким образом, результаты данного исследования показали высокую эффективность и безопасность терапии тоцилизумабом у больных с системным вариантом ювенильного артрита.

Особый интерес представляет продолжение этого исследования [51], где оценивалась эффективность и безопасность длительного лечения тоцилизумабом у пациен-

тов с системным вариантом ювенильного артрита [49]. В исследование было включено 56 детей из описанного выше исследования III фазы и 11 детей из исследования эффективности и безопасности препарата II фазы (29 мальчиков, 38 девочек). Медиана возраста составила 8 лет (от 2 до 19), медиана длительности болезни — 3,8 лет (от 0,4 до 16,2 лет). Девяти детям препарат был отменен: 4 — в связи с развитием серьезных нежелательных явлений, 4 — из-за формирования к нему антител, одному — в связи с неэффективностью лечения. По этим причинам у 8 из 9 больных терапия была завершена в первые 9 нед исследования. Медиана продолжительности лечения тоцилизумабом составила 185 нед (3,5 года) (максимально 324 нед или 6 лет). 53 (79%) из 67 пациентов продолжили получать тоцилизумаб четвертый год. Частота серьезных нежелательных явлений за весь период наблюдения составила 35,5 на 100 пациентов-лет, а серьезных инфекций — 13,6 на 100 пациентов-лет. Частыми нежелательными явлениями были назофарингит, гастроэнтерит, инфекции верхних отделов респираторного тракта. В течение 3-х лет не было выявлено случаев оппортунистических инфекций, онкологических и аутоиммунных заболеваний и смертельных случаев. Улучшение по педиатрическим критериям АКР 30, 50, 70 и 90 было зарегистрировано у 100, 98, 93 и 64% пациентов через 96 нед ($n = 58$), и у 96, 96, 88 и 73% больных через 168 нед ($n = 51$), соответственно. Важно отметить, что все больные, включенные в исследование, получали глюкокортикоиды. Дозу преднизолона удалось снизить на 50% через 168 нед терапии 77% больным. Интересным представляется тот факт, что 8 детям тоцилизумаб был отменен в связи с развитием длительной ремиссии, однако у 6 из них отмечалось обострение болезни через 7–82 нед после последней инфузии тоцилизумаба, что послужило причиной для возобновления терапии [48].

Результаты данного исследования подтверждают эффективность и безопасность тоцилизумаба при длительном 3-х летнем лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis. In Cassidy J.T., Petty R.E., eds. *Textbook of pediatric rheumatology*, 5th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2005. P. 291–303.
2. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 2008. V. 59. № 6. P. 762–784.
3. Luqmani R., Hennell S., Estrach C. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years) // *Rheumatology (Oxford)*. 2006. V. 45. № 9. P. 1167–1169.
4. Voll R.E., Kalden J.R. Do we need new treatment that goes beyond tumor necrosis factor blockers for rheumatoid arthritis? // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005. V. 1051. P. 799–810.
5. Quartier P., Taupin P., Bourdeaut F. et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type // *Arthritis Rheum*. 2003. V. 48. P. 1093–1101.
6. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Перспективы анти-ФНО-терапии в ревматологической практике // *Вопросы современной педиатрии*. 2008. Т. 7. № 1. С. 56–66.
7. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. 2008. Т. 7. № 2. С. 42–54.
8. Алексеева Е.И., Козлова А.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Чомахидзе А.М. и др. Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом // *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8. № 2. С. 20–26.
9. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И. и др. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8. № 4. С. 42–50.
10. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А. и др. Адалимумаб: новые возможности лечения ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8. № 3. С. 88–94.
11. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В. и др. Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО-альфа в терапии ювенильных артритов // *Вопросы современной педиатрии*. 2008. Т. 7. № 5. С. 51–57.
12. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8. № 5. С. 51–57.
13. Siddiqui M.A. The efficacy and tolerability of newer biologic agents in rheumatoid arthritis: best current evidence // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2007. V. 19. № 3. P. 308–318.
14. Kishimoto T. The biology of interleukin-6 // *Blood*. 1989. V. 74. P. 1–10.
15. Yoshizaki K., Nakagawa T., Kaieda T. et al. Induction of proliferation and IgG-production in human B leukemic cells by antiimmunoglobulins and T cell factors // *J. Immunol.* 1982. V. 128. P. 1296–1301.
16. Veldhoen M., Hocking J.R., Atkins J.C. et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells // *Immunity*. 2006. V. 24. P. 179–189.
17. Akira S., Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine // *Adv. Immunol.* 1993. V. 54. P. 1–78.

Немаловажный интерес представляет исследование влияния тоцилизумаба на рентгенологические изменения костно-хрящевой ткани суставов у детей с системным вариантом ювенильного артрита [49, 52, 54]. В исследование Y. Inaba и соавт. было включено 20 детей [49]. Все пациенты лечились тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед. Период наблюдения составил, в среднем, 41 мес (11–82). Число суставов с активным артритом в процессе лечения уменьшилось с 3,3 (0–12) до 0,3 (0–4), число лейкоцитов снизилось — с 13,8 до 6,4 тыс. кл. в мм³, СОЭ — с 44 до 3 мм/ч, сывороточная концентрация С-реактивного белка — с 6,7 до 0,01 мг/дл. По данным рентгенологического исследования всех крупных суставов выявлено улучшение на фоне лечения тоцилизумабом. Уменьшилась частота выявления окколосуставного остеопороза (исходно у 84%, через 41 мес — у 30% детей), утолщения мягких тканей (с 45 до 9%, соответственно), сужения суставных щелей, субхондральных кист и костных эрозий. Только у одного пациента сохранялось 4 сустава с активным артритом и наблюдалось прогрессирование деструктивных изменений после лечения тоцилизумабом.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что лечение тоцилизумабом обеспечивает торможение прогрессирования деструктивных изменений в костной и хрящевой тканях суставов у детей с системным вариантом ювенильного артрита.

Таким образом, анализ результатов проведенных клинических исследований эффективности и безопасности применения гуманизированных моноклональных антител к рецептору ИЛ 6 — препарата тоцилизумаб, свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности при лечении взрослых больных с ревматоидным артритом и детей с различными вариантами ювенильного артрита. Препарат индуцирует развитие ремиссии болезни, высокоэффективен в качестве монотерапии, обеспечивает торможение костно-хрящевой деструкции, не вызывает тяжелых осложнений и очень перспективен для лечения тяжелого системного варианта ювенильного артрита.

18. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes // *FEBS Lett.* 1988. V. 232. P. 347–350.
19. Veldhuis G.J., Willemse P.H.B., Sleijfer D.T. et al. Toxicity and efficacy of escalating dosages of recombinant human interleukin-6 after chemotherapy in patients with breast cancer or non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 1995. V. 13. P. 2585–2593.
20. Rothwell N.J., Busbridge N.J., Lefevre R.A., Hardwick A.J. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1991. V. 69. P. 1465–1469.
21. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Invest.* 2004. V. 113. P. 1271–1276.
22. Ikebuchi K., Wong G.G., Clark S.C. et al. Interleukin-6 enhancement of interleukin-3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987. V. 84. P. 9035–9039.
23. Kimura H., Ishibashi T., Uchida T. et al. Interleukin 6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro // *Eur. J. Immunol.* 1990. V. 20. P. 1927–1931.
24. Tsigos C., Papankolaou D.A., Defensor R. et al. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure // *Neuroendocrinology.* 1997. V. 66. P. 54–62.
25. Heliovaara M.K., Teppo A.M., Karonen S.L. et al. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects // *Diabetes Obes. Metab.* 2005. V. 7. P. 729–736.
26. Cutolo M., Straub R.H. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction // *Autoimmun. Rev.* 2008. V. 7. P. 223–228.
27. Tamura T., Udagawa N., Takahashi N. et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 11924–11928.
28. Cronstein B.N. Interleukin-6: a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis // *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* 2007. V. 65. Suppl. 1. S. 11–15.
29. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008. V. 181. P. 151–160.
30. European Medicines Agency. RoActemra (tocilizumab): summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-Pl-en.pdf> [accessed 2009 Mar 23].
31. Chugai Pharmaceutical Co. Actemra, a humanized antihuman IL-6 receptor monoclonal antibody obtained approval for indications of rheumatoid arthritis, polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [media release]. Available from URL: <http://www.chugai-pharm.co.jp> [accessed 2008 Sep 24].
32. Mihara M., Kasutani K., Okazaki M. et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family // *Int. Immunopharmacol.* 2005. V. 5. № 12. P. 1731–1740.
33. Nishimoto N., Yoshizaki K., Maeda K. et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis: phase I/II clinical study // *J. Rheumatology.* 2003. V. 30. № 7. P. 1426–1435.
34. Nishimoto N., Yoshizaki K., Miyasaka N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2004. V. 50. № 6. P. 1761–1769.
35. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab // *ANN. Rheum. Dis.* 2007. V. 66. № 9. P. 1162–1167.
36. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy // *Mod. Rheumatol.* 2009. V. 19. № 1. P. 12–19.
37. Jones G., Sebba A., Gu J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. V. 69. № 1. P. 88–96.
38. Sebba A.I., Calvo A., Li X. et al. Tocilizumab monotherapy improves quality of life compared with methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: «The AMBITION study [abstract no. FRI0174] // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. V. 67. Suppl II. P. 342.
39. Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J. et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate // *Arthritis Rheum.* 2006. V. 54. № 9. P. 2817–2829.
40. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial // *Lancet.* 2008. V. 371. № 9617. P. 987–997.
41. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study // *Arthritis Rheum.* 2008. V. 58. № 10. P. 2968–2980.
42. Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al. IL-6 receptor with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. V. 67. № 11. P. 1516–1523.
43. Kremer J.M., Fleischmann R.M., Halland A.M. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: the LITHE study. 72 nd Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology and the 44 th Annual Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals. San Francisco, 2008. Abstract L14.
44. Oldfield V., Dhillon S., Plosker L.G. Tocilizumab: a review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis // *Drugs.* 2009. V. 69. № 5. P. 609–632.
45. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis // *Arthritis. Rheum.* 1995. V. 38. P. 727–735.
46. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. V. 68. № 10. P. 1580–1584.
47. Yamanaka H., Nishimoto N., Inoue E. et al. Incidence of malignancies in Japanese rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in comparison to those in an observational cohort of Japanese patients and a Japanese population database [abstract no. OP0228] // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. V. 66. Suppl II. P. 122.
48. Imagawa T., Ozawa R., Miyamae T. et al. Efficacy and safety in 48-week treatment of tocilizumab in children with polyarticular course JIA with polyarticular or oligoarticular onset // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. V. 66. № 66. Suppl. II. P. 550.
49. Yokota S., Imagawa T., Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536] // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. V. 68. Suppl. 3. P. 715.
50. Inaba Y., Aoki C., Ozawa R. Radiologic evaluation of large joints during tocilizumab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis [SAT0555] // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. V. 68. Suppl. 3. P. 720.
51. Yokota S., Imagawa T., Mori M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial // *Lancet.* 2008. V. 371. P. 998–1006.
52. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* 2005. V. 52. P. 818–825.
53. Aoki C., Inaba Y., Ozawa R. Effects of tocilizumab on radiological findings in polyarticular juvenile idiopathic arthritis [OP-0145] // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. V. 68. Suppl. 3. P. 118.
54. Quartier P., Maire D., Souabni L. Efficacy and safety of tocilizumab in systemic onset juvenile idiopathic arthritis in french centers [FRI0462] // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. V. 68. Suppl. 3. P. 506.
55. Kaneko U., Imagawa T., Kishi T. Discrepancy between progression of joint damage and improvement of systemic inflammation in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab [SAT0548] // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. V. 68. Suppl. 3. P. 719.
56. Giannini E.H., Ruperto N., Ravelli A., Lovell D.J., Felson D.T., Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis // *Arthritis Rheum.* 1997. V. 40. P. 1202–1209.