

Биологическая терапия в лечении ревматоидного артрита: теория и практика

По материалам научно-практической конференции «Ревматические заболевания: границы полномочий популяционных и персонализированных методов лечения» (16-17 марта, г. Киев)

В последнее десятилетие в ревматологии широко используется новый класс иммуносупрессивных средств – биологических препаратов, воздействующих на воспалительные механизмы ревматоидного артрита (РА), в которых, как известно, принимают участие более 100 цитокинов и хемокинов. Украинский опыт использования биологической терапии в ревматологии не так велик, поэтому доклады, в которых рассматривались механизмы действия и схемы применения биологических агентов, привлекли особенное внимание слушателей.



Эволюция понимания патогенеза РА и роли двойных сигнальных механизмов интерлейкина-6 (ИЛ-6) в развитии этого заболевания был посвящен доклад профессора кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), вице-президента Ассоциации ревматологов Украины, доктора медицинских наук Неонилы Михайловны Шубы.

Профессор Н.М. Шуба отметила, что за последние 20 лет удалось существенно продвинуться в понимании патогенеза РА, в том числе благодаря изучению роли гуморального иммунного ответа. Было показано, что гуморальный иммунный ответ – важное звено приобретенного иммунитета – осуществляется через Т-хелперы 2 типа и активацию ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-6, что обуславливает превращение В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП), имеющих важное значение в развитии РА и выявляемых в крови большинства пациентов.

В последнее время развитие получила гипотеза о том, что совместная активация врожденного и приобретенного иммунитета, запускающаяся цитокинами, является необходимым условием для развития хронического воспаления. Появилось и новое определение РА как процесса, характеризующегося активацией врожденного и приобретенного иммунитета и развитием аутоиммунитета, хронического воспаления, деструкции суставов и системных манифестаций (I.B. McInnes, 2011). В этом плане именно ИЛ-6 как мультифакторному универсальному цитокину придается большое значение. ИЛ-6 является одним из наиболее распространенных цитокинов в плазме крови и синовиальной жидкости у пациентов с РА, и его уровень коррелирует с активностью заболевания и степенью суставной деструкции (J.M. Daayer, 2010). Повышенный уровень ИЛ-6 способствует постоянной активации врожденного и приобретенного иммунитета, возникновению персистирующего воспаления, развитию и хронизации РА, деструкции соединительнотканых элементов и системным проявлениям заболевания. Очевидно, что ИЛ-6 играет важную роль на старте патогенетического каскада РА и его активация может быть рассмотрена как ключевой фактор развития аутоиммунитета, присущего этому заболеванию.

ИЛ-6 воздействует на все клетки врожденного и приобретенного иммунитета посредством двойного сигнального механизма: через мембраносвязанный и растворимый рецепторы, активация которых обеспечивает активность ревматического процесса. В отличие от ИЛ-6 фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) связывается только с мембранным рецептором и в первую очередь активирует пути нуклеарного фактора каппа В. Таким образом, действие ИЛ-6 более универсально по сравнению с ФНО-α. Следовательно, блокада ИЛ-6 – это один из важнейших приоритетов при выборе путей воздействия на патогенез РА.

В процессе поиска путей повышения эффективности таргетной терапии РА были

разработаны несколько препаратов, механизм действия которых заключается в блокаде ИЛ-6, но только один из них – тоцилизумаб (Актрема) – зарегистрирован в настоящее время в Украине.

Профессор Н.М. Шуба обратилась к современным рекомендациям по лечению РА, подчеркнув, что в настоящее время в терапии РА, как правило, используется комбинированный подход, предполагающий сочетанное применение биологических препаратов и средств базисной терапии (метотрексат), что и отражено в рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR) 2013 года. Однако комбинация биологических препаратов с метотрексатом вызывает более частое развитие инфекционных и других осложнений по сравнению с монотерапией (G. Horneff et al., 2014). Метотрексат индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов, что обуславливает развитие пневмонита, воспаления слизистых оболочек, снижение минеральной плотности костной ткани и поражение печени (J. Olsen et al., 2014). Поэтому в последние несколько лет были проведены исследования, целью которых было получение ответа на вопрос: может ли монотерапия биологическими препаратами у пациентов с РА обеспечить более высокую безопасность лечения без снижения его эффективности?

В частности, были проведены исследования (DREAM, ACT-RAY), которые продемонстрировали, что эффективность монотерапии тоцилизумабом сопоставима с таковой комбинированной терапии (тоцилизумаб + метотрексат), при этом монотерапия биологическим препаратом характеризуется меньшим количеством побочных эффектов. В исследовании DREAM также показано, что сывороточные уровни ИЛ-6 и матриксной металлопротеиназы-3 могут служить маркерами для идентификации пациентов, у которых прекращение приема тоцилизумаба не будет сопровождаться повышением риска обострения РА.

Полученные данные стали основанием для того, чтобы рекомендовать тоцилизумаб в качестве препарата выбора для монотерапии РА в ситуациях, когда проведение комбинированной терапии по каким-либо причинам нежелательно (J.S. Smolen et al., 2014).

В обновленном консенсусе EULAR (2016) по лечению РА указывается, что при наличии благоприятных факторов терапии РА можно начинать с биологических агентов без предшествующего назначения базисных препаратов для достижения быстрого успеха.

Резюмируя вышесказанное, профессор Н.М. Шуба перечислила ситуации, в которых пациентам с РА может быть показана монотерапия тоцилизумабом:

1. Невозможность приема традиционных базисных препаратов:
 - из-за побочных эффектов (нарушение функции почек, поражение печени, тяжелая гастроинтестинальная патология, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и др.);
 - очень высокая активность РА.
2. Отсутствие эффективности от использования метотрексата, других традиционных базисных препаратов, ингибиторов ФНО-α, ритуксимаба.
3. Планируемая беременность.
4. Желание больного получить быстрый эффект без предварительного использования традиционных базисных препаратов.



О результатах исследований с модифицирующей режимов биологической терапии при достижении ремиссии РА и о новых возможностях оптимизации терапии РА при использовании тоцилизумаба сообщила в ходе своего выступления старший научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), кандидат медицинских наук Елена Алексеевна Гармиш. В ходе выступления были рассмотрены вопросы длительности безлекарственной ремиссии после отмены тоцилизумаба и возможные варианты терапии для возобновления ремиссии. Кроме того, доложены результаты исследований применения тоцилизумаба у пожилых пациентов с коморбидностью, а также при значительном нарушении функции почек.

L. Aguilar-Lozano и соавт. (2013) оценивали длительность ремиссии после резкой отмены тоцилизумаба и возможность ее восстановления в условиях реальной клинической практики. В течение 12 мес ремиссия РА сохранялась в 44% случаев, а у 56% пациентов возникло обострение. В 100% случаев обострение было купировано при использовании следующих вариантов терапии: повышение дозы метотрексата, назначение второго болезнью-модифицирующего препарата, глюкокортикоидов, блокаторов ФНО-α, ритуксимаба или возобновление лечения тоцилизумабом.

В исследовании RESTOR оценивали эффективность повторного применения тоцилизумаба при наличии обострения после его отмены. До включения в исследование на фоне терапии тоцилизумабом у 90,4% пациентов была достигнута ремиссия. В исследовании RESTOR было включено 166 пациентов в обострении (DAS28 >3,2) после отмены тоцилизумаба. Восстановление терапии проводилось в среднем через 13,1 (6,14-60,4) нед. В 159 случаях был повторно назначен тоцилизумаб, из них в 133 – в виде монотерапии. Согласно полученным данным тоцилизумаб демонстрирует высокую эффективность при повторном применении после длительного перерыва и может рассматриваться как препарат выбора для лечения РА в концепции современной терапевтической стратегии «лечения до достижения цели» с последующей отменой / снижением доз лекарственных препаратов. Важным является отсутствие инфузионных реакций при повторном применении препарата после перерыва более 12 мес.

По предварительным данным исследования ОРТВІО, частота обострения РА была равнозначной как у пациентов со стабильной терапией (20,58%), так и при снижении доз лекарственных препаратов (34,37%). В исследовании было включено 66 пациентов в ремиссии на фоне приема блокаторов ФНО-α, тоцилизумаба и абатацепта. Обострение на фоне стабильной терапии подтверждает естественное волнообразное течение РА и свидетельствует в пользу возможности снижения доз у пациентов в ремиссии без риска развития обострения. Авторы подчеркивают необходимость постепенного снижения дозы при приеме как синтетических, так и биологических препаратов у пациентов с ремиссией РА.

В настоящее время определены условия, необходимые для успешного снижения дозы биологических препаратов (G. Schett et al., 2016):

- пациент должен удовлетворять критериям ремиссии по DAS28 (<2,6), DAS44 (<1,4),

SDAI (<3,3), CDAI (<2,8), критериям ремиссии ACR/EULAR;

- ремиссия должна наблюдаться как минимум в течение 6 мес и быть документально подтвержденной не менее чем на трех последовательных визитах в клинику;

- использование определенных болезнью-модифицирующих препаратов в стабильных дозах в последние 6 мес;

- отсутствие потребности в приеме глюкокортикоидов для поддержания ремиссии.

При достижении устойчивой ремиссии возможно как снижение дозы биологического агента, так и удлинение интервалов между введениями. Данный подход успешно применяется на базе отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины при лечении пациентов с ювенильным РА, достигших возраста 18 лет. В 100% случаев ремиссия была достигнута через 6-8 мес от начала терапии тоцилизумабом. Через 6 мес после достижения устойчивой ремиссии и отмены глюкокортикоидов всем пациентам был удлинен интервал введения тоцилизумаба до 53-88 дней без развития обострений. В одном случае при снижении дозы с 8 до 4 мг/кг ремиссия была потеряна с последующим восстановлением при повышении дозы до исходной. В дальнейшем после 6 мес устойчивой ремиссии удлинение интервалов между введениями не привело к развитию обострения у данного пациента.

Высокий профиль безопасности позволяет выделить тоцилизумаб среди всех биологических агентов. Доказательством тому служат данные исследования ACT-SOLO, проведенного во Франции. В этом исследовании были проанализированы показания к назначению монотерапии тоцилизумабом в течение года в реальной ревматологической клинической практике. Актрема была назначена в виде монотерапии 228 из 557 пациентов. В режиме монотерапии тоцилизумаб был назначен по соображениям безопасности у пациентов в возрасте старше 65 лет (p=0,04), с длительностью РА более 15 лет (p=0,04), которые не принимали метотрексат в последние 2 года (p<0,0001), с тяжелыми инфекциями в анамнезе (p=0,02), высокой активностью по DAS28 и СОЭ (p=0,009), с наличием артериальной гипертензии (p=0,05), заболеваний легких (p=0,01), дислипидемиями (p=0,0018), патологией желудочно-кишечного тракта (p=0,06). Группы монотерапии и комбинированной с метотрексатом терапии не имели различий в эффективности и количестве побочных реакций. В обеих группах удалось снизить дозу глюкокортикоидов.

Особый интерес представляют результаты исследования ASTRA-RI, в котором тоцилизумаб назначали пациентам с нарушением функции почек. В исследование было включено 102 пациента с хронической болезнью почек (ХБП) и 303 пациента без нее. Пациенты с ХБП были старше, с большей длительностью РА и имели в анамнезе неэффективность нескольких препаратов базисной терапии. Коррекция дозы тоцилизумаба при ХБП не проводилась. Группы были сопоставимы по эффективности терапии и количеству побочных явлений. Ремиссия по индексу CDAI была достигнута у 54% пациентов с ХБП как при монотерапии, так и при комбинированной терапии.

Таким образом, среди большого арсенала препаратов биологической терапии у пациентов с РА можно выделить тоцилизумаб, который обладает высоким профилем безопасности в отношении сопутствующей коморбидности, особенно у пожилых пациентов, лишенных иммуногенности и высокоэффективен при любых вариантах терапии. Тоцилизумаб является препаратом выбора при необходимости отмены лечения после достижения ремиссии, особенно у молодых женщин при планируемой беременности, для снижения активности РА перед предполагаемым протезированием, а также в случае текущего применения больших доз глюкокортикоидов.



Тему применения биологических препаратов у пациентов с РА и коморбидными состояниями продолжила кандидат медицинских наук Татьяна Александровна Ковганич (Александровская клиническая больница г. Киева).

Т.А. Ковганич обозначила главные цели в лечении

РА, которые включают снижение радиологической прогрессии РА, уменьшение выраженности симптомов заболевания, улучшение физических функций, повышение качества жизни. При этом следует учитывать большое количество факторов, которые могут повлиять на ход лечения: возможные побочные эффекты, наличие коморбидных состояний, режим введения препарата и его влияние на привычный образ жизни, стоимость терапии. Докладчик отметила, что в реальной практике мы редко встречаем пациентов с РА без коморбидностей, среди которых – сердечно-сосудистые заболевания, хронические инфекции, остеопороз, анемия, сахарный диабет и другие серьезные состояния. Так, по данным американского регистра, более 95% пациентов с РА имеют хотя бы одно сопутствующее заболевание (L. Nagrod, 2013). В связи с этим остро стоит вопрос длительности биологической терапии у таких больных.

Т.А. Ковганич поделилась собственным опытом осуществления длительной биологической терапии у пациентки с коморбидными состояниями и неэффективностью предыдущей терапии базисными синтетическими препаратами.

Пациентка Е. (1978 г. р.) обратилась в 2013 году за медицинской помощью в Александровскую клиническую больницу г. Киева. Из анамнеза известно, что с 2004 года болеет РА (позитивный по ревматоидному фактору и АЦЦП). Анамнез пациентки, включающий протезирование правого тазобедренного сустава (2008) и коррекцию деформации пальцев стоп (2009, 2010), свидетельствует о тяжелом течении РА. Пациентка имеет ряд серьезных сопутствующих заболеваний: узловой зоб (эутиреоз), эутиреоз, системный остеопороз, персистирующая герпетическая инфекция. В ходе предшествующей терапии РА были использованы практически все синтетические базисные препараты, которые были отменены либо из-за неэффективности (сульфасалазин, гидроксихлорохин), либо из-за учащения рецидивов герпетической инфекции (метотрексат). Пациентка на протяжении прошедшего периода от начала заболевания постоянно принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и преднизолон в дозе 10–20 мг/сут в зависимости от активности заболевания. При попытках отменить преднизолон развивались обострения РА.

Цель обращения в клинику в 2013 году – поиск эффективного метода лечения с приемлемым профилем безопасности и переносимости. Согласно результатам обследования на момент обращения активность заболевания (по индексу DAS28) – высокая. Поскольку все возможности базисной терапии синтетическими препаратами были исчерпаны, было рассмотрено назначение биологической терапии, которая у этой пациентки также была связана с определенными рисками. Для проведения дальнейшего лечения был выбран тоцилизумаб (Актемра). Выбор препарата был сделан с учетом необходимости применения монотерапии биологическим агентом и наличия доказательств эффективности лечения тоцилизумабом без использования синтетических базисных средств. В частности, доказательная база этого препарата включает данные исследования ACT-RAY, в котором лечение тоцилизумабом приводило к сопоставимому с комбинированной терапией (тоцилизумаб + метотрексат) улучшению показателей клинических симптомов на 24-й неделе от начала исследования. При этом в обеих группах (моно- и комбинированной терапии) положительные эффекты лечения сохранялись или даже усиливались до 52-й и 104-й недели наблюдения. Оба подхода обеспечили сопоставимые показатели счета эрозий, отсутствие радиологической прогрессии и сходную частоту развития побочных эффектов, за исключением значительно более частого повышения уровня печеночных ферментов, требующего отмены терапии в группе метотрексата.

Кроме того, исследование SPARE-1 продемонстрировало возможность быстрого снижения дозы глюкокортикоидов на фоне терапии тоцилизумабом без увеличения активности РА (в 40% случаев дозы глюкокортикоидов были снижены до ≤ 5 мг/сут в течение 12 мес).

Клиническая эффективность и хороший профиль безопасности тоцилизумаба показаны также в длительной фазе исследования AMBITION (5 лет наблюдения), в которое были включены метотрексат-наивные пациенты и пациенты, прекратившие прием метотрексата за 6 мес до включения в исследование. В этом исследовании частота ремиссий по DAS28 увеличивалась на фоне терапии тоцилизумабом и поддерживалась до конца пятого года наблюдения. При этом риск развития серьезных инфекций не увеличивался.

Эти данные стали основанием для выбора тоцилизумаба в данной клинической ситуации. Пациентка Е. получала тоцилизумаб в дозе 4 мг/кг массы тела с интервалом введения 1 раз в 4 нед. Следует отметить, что в соответствии с рекомендациями EULAR начальная доза тоцилизумаба составляет 8 мг/кг массы тела; американские эксперты рекомендуют начинать применять этот препарат с дозы 4 мг/кг массы тела; предпочтительнее меньшей дозе было отдано с учетом частых рецидивов герпетической инфекции в анамнезе.

Помимо биологической терапии пациентка также получала преднизолон в дозе 15 мг

с дальнейшим снижением дозы; в качестве сопутствующей терапии – препарат кальция и витамина D, а также бисфосфонаты для лечения системного остеопороза.

В результате использования данного подхода через 9 мес лечения была достигнута ремиссия со снижением индекса DAS28 $< 2,6$. В 2014 году на фоне стойкой ремиссии была сделана попытка увеличить интервалы введения тоцилизумаба, и на сегодня пациентка получает инфузии препарата с интервалом в 6–8 нед. Состояние ремиссии сохраняется по сегодняшний день, то есть на протяжении 4,5 лет.

За время ремиссии был полностью отменен прием глюкокортикоидов (через год после начала терапии тоцилизумабом) и достигнута контролируемая ремиссия герпетической инфекции (не более 2–3 рецидивов в год). В период ремиссии РА (2014) проведена хирургическая коррекция деформации второго пальца правой стопы. В настоящее время пациентка периодически принимает НПВП (по требованию).

Таким образом, назначение монотерапии тоцилизумабом стало оптимальным вариантом лечения у сложной пациентки, которая не могла

принимать синтетические базисные средства и в то же время нуждалась в терапии с приемлемым профилем безопасности и переносимости для замедления прогрессирования РА.

Подводя итоги выступлений, посвященных оптимизации терапии пациентов с РА, которым показана биологическая терапия, докладчики сделали вывод о том, что схема лечения каждого пациента с этим заболеванием в рутинной практике, безусловно, должна базироваться на рекомендациях доказательной медицины с учетом индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Такой подход будет способствовать достижению ранней ремиссии, которая предоставляет возможность замедлить прогрессирование заболевания (предотвратить повреждение хрящевой и костной тканей) и уменьшить медикаментозную нагрузку, что соответствует последним рекомендациям в лечении РА. Кроме того, индивидуализация лечения в рамках существующих рекомендаций поможет прогнозировать результаты лечения у конкретных пациентов даже при длительно текущем РА.

Подготовила Наталья Очеретяная

3



АКТЕМРА® ТОЦИЛИЗУМАБ

Достижение ремиссии при ревматоидном артрите как в монотерапии^{1–3}, так и в комбинации с метотрексатом^{4,5}



Доказанное превосходство над адалимумабом и метотрексатом по контролю активности РА в режиме монотерапии^{1,2}

Тормозит прогрессирование деструктивных изменений в суставах и улучшает физическую функцию^{6–8}

АКТЕМРА® (АСТЕМРА®)

Міжнародна непатентована назва: tocilizumab. Діяча речовина: 1 мл концентрату містить 20 мг тоцилізумабу; 1 флакон містить 80 мг/4 мл або 200 мг/10 мл або 400 мг/20 мл тоцилізумабу. Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. Фармакокінетика. Тоцилізумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів ІgG. Показання для застосування. Ревматоїдний артрит. Актемра® у комбінації з метотрексатом показана для лікування важкого, активного і прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували лікування метотрексатом, лікування ревматоїдного артриту із середнім чи високим ступенем активності у дорослих, у яких спостерігалась неналежна відповідь або непереносимість попередньої терапії одним або більше захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом або антагоністом фактора некрозу пухлини. У таких пацієнтів препарат Актемра® можна призначати у вигляді монотерапії у випадку непереносимості метотрексату або якщо продовження лікування метотрексатом є неможливим. При призначенні в комбінації з метотрексатом препарат Актемра® гальмує прогресування деструктивних змін у суглобах за рентгенологічними даними та покращує фізичну функцію. Системний ювенільний ідіопатичний артрит. Лікування активного системного ювенільного ідіопатичного артриту у хворих віком від 2 років і старших, у яких спостерігалась неналежна відповідь на попередню терапію нестероїдними протизапальними засобами і системними кортикостероїдами. Препарат Актемра® можна призначати як у вигляді монотерапії (у випадку непереносимості метотрексату або коли лікування метотрексатом є неможливим), так і в комбінації з метотрексатом. Поліарткулярний ювенільний ідіопатичний артрит. Лікування активного поліарткулярного ювенільного ідіопатичного артриту у комбінації з метотрексатом (позитивний або негативний ревматоїдний фактор, або розширений олігоартрит) у пацієнтів віком від 2 років, у яких спостерігалась неналежна відповідь на попередню терапію метотрексатом. Препарат Актемра® можна призначати як у вигляді монотерапії (у випадку непереносимості метотрексату або у випадках, коли продовження терапії метотрексатом є неможливим), так і в комбінації з метотрексатом. Протипоказання. Гіперчутливість до тоцилізумабу або до будь-якого іншого компонента препарату. Активні, тяжкі інфекції. Спосіб застосування та дози. Ревматоїдний артрит. 8 мг/кг, 1 раз на 4 тижні внутрішньовенно крапельно протягом щонайменше 1 години. Препарат Актемра® слід розводити до 100 мл стерильним 0,9% розчином натрію хлориду в асептичних умовах. Не рекомендується збільшення дози вище 800 мг на одну інфузію пацієнтам з масою тіла більше 100 кг (див. розділ «Фармакокінетика»). Дози вище 1,2 г не вивчали у клінічних дослідженнях. Рекомендації щодо корекції дози при зміні лабораторних показників дивись в повній версії інструкції. Системний ювенільний ідіопатичний артрит. Безпека та ефективність застосування препарату Актемра® дітям віком до 2 років не встановлені. Рекомендована доза пацієнтам з масою тіла < 30 кг становить 12 мг/кг 1 раз на 2 тижні, пацієнтам з масою тіла ≥ 30 кг – 8 мг/кг 1 раз на 2 тижні внутрішньовенно крапельно протягом щонайменше 1 години. Пацієнтам з масою тіла ≥ 30 кг – препарат Актемра® слід розводити до 100 мл стерильним апірогенним 0,9% розчином натрію хлориду в асептичних умовах. Пацієнтам з масою тіла < 30 кг – препарат Актемра® слід розводити до 100 мл стерильним апірогенним 0,9% розчином натрію хлориду до кінцевого об'єму 50 мл стерильним апірогенним 0,9% розчином натрію хлориду у пацієнтів з масою тіла ≥ 30 кг або 10 мг/кг одноразово кожні 4 тижні для пацієнтів з масою тіла менше ніж 30 кг. Доза препарату повинна бути розрахована при кожному призначенні препарату, виходячи з маси тіла пацієнта. Зміна дози препарату повинна відбуватися тільки у разі відповідної зміни маси тіла пацієнта з перебігом часу. Побічні реакції. Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекції верхніх дихальних шляхів; поширені – флегмони, пневмонія, інфекції, спричинені Herpes simplex 1 типу та Herpes zoster; непоширені – дивертикуліт. З боку шлунково-кишкового тракту: поширені – виразки ротової порожнини, гастрит, болі в животі; непоширені – стоматит, виразка шлунка. З боку шкіри і підшкірної клітковини: поширені – висипання, свербіж, кропив'янка. З боку нервової системи: поширені – головний біль, запаморочення. Дослідження: поширені – підвищення рівня печінкових трансаміназ, збільшення маси тіла, підвищення рівня загального білірубіну. З боку судин: поширені – артеріальна гіпертензія. З боку крової та лімфатичної системи: поширені – лейкопенія, нейтропенія. З боку обміну речовин, метаболізму: дуже поширені – гіперхолестеринемія; непоширені – гіпертригліцеридемія. Загальні розлади: поширені – периферичні набряки, реакції гіперчутливості. З боку дихальної системи, органів зручної кінцівки та середостіння: поширені – кашель, задиха. З боку органів зору: поширені – кон'юнктивіт. З боку нірок: непоширені – нефролітаз. З боку ендокринної системи: непоширені – гіпотиреоз. Детальну інформацію щодо профілю безпеки препарату дивись у повній версії інструкції. Застосування у період вагітності або годування груддю. Не слід застосовувати препарат Актемра® у період вагітності; препарат слід призначати лише у разі крайньої необхідності. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення лікування препаратом Актемра® слід приймати, виходячи з оцінки користі грудного годування для дитини та користі проведення лікування препаратом Актемра® для жінки. Термін придатності. 2 роки і 6 місяців. Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці, в захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморозжувати. Категорія відпуску. За рецептом.

1. Cem Gabay et al. Lancet. 2013 May 4;381(9877):1541–50. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. 2. G. Jones et al. Ann Rheum Dis 2010;69:88–96. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. 3. Yoshimizu H et al. Ann Rheum Dis. 2009 Oct;68(10):1580–4. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-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. 4. Smolen JS et al. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):987–97. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTIMA study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. 5. Emery P et al. Ann Rheum Dis. 2008 Nov;67(11):1516–23. 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. 6. Josef S Smolen et al. Ann Rheum Dis 2012;71:687–693. Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: dissociation of the link between inflammation and destruction. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Актемра®. 8. Maxime Dougados et al. Ann Rheum Dis 2014;0:1–7. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. РА – ревматоидный артрит.

OOO «Рош Украина»: Киев, 04070, ул. П. Сагайданного, 33.
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.
www.roche.ua

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Актемра® приведена в инструкции для медицинского применения препарата (утверждена приказом МЗ Украины №665 от 24.09.2014, изменения внесены приказом МЗ Украины №164 от 20.03.2015). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения препарата. Регистрационное удостоверение МЗ Украины №УА/13909.01.01 от 24.09.14. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.