

Я.Ф. Кутасевич
И.А. Олейник

ГУ «Институт дерматологии
и венерологии»
НАМН Украины

Ключевые слова:

псориатический артрит,
кожные проявления
псориаза, лефлуномид,
суставной синдром,
индекс PASI, терапевтическая
эффективность,
переносимость.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛЕФЛУНОМИДА В ЛЕЧЕНИИ КОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Резюме. Клиническое исследование препарата Лефно® у больных псориатическим артритом и распространенным псориазом в прогрессирующей стадии с остро выраженными экссудативными воспалительными проявлениями подтверждает его клиническую эффективность. Лефно® обладает хорошей переносимостью. Результаты клинического исследования позволяют рекомендовать этот препарат для применения в практическом здравоохранении.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с псориатической болезнью является сложной задачей практической дерматологии. Это связано с тем, что этиология псориаза на сегодняшний день не выяснена, недостаточно изучены многочисленные звенья патогенеза заболевания [1, 3, 8, 12].

Увеличение в последние годы количества случаев наиболее тяжело протекающих форм псориаза, резистентных к традиционным методам лечения, увеличение числа случаев поражения костно-суставной системы при псориатической болезни, количество инвалидизирующих форм заболевания обуславливают необходимость применения во многих случаях системной базовой терапии, являющейся эффективной, но в то же время имеющей ряд побочных эффектов [2, 4, 11].

Проблема поиска новых препаратов и методов, целенаправленно подавляющих активность определенных регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов при псориатической болезни, остается актуальной [5, 6, 7, 9, 10].

Лефлуномид — иммуномодулирующий препарат изоксазолового ряда, относящийся к фармако-терапевтической группе «иммуносупрессоры». Он блокирует синтез пиримидина путем обратимого ингибирования фермента дигидрооротатдегидрогеназы, за счет чего оказывает антипролиферативное действие на активированные лимфоциты, которые играют важную роль в патогенезе ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит; псориатический артрит, а также при кожных проявлениях псориаза, который является аутоиммунным Т-клеточно-опосредованным заболеванием.

Поэтому внедрение в медицинскую практику препарата Лефно®, содержащего в качестве действующего вещества лефлуномид, является целесообразным.

Целью проведенного нами клинического исследования явилась оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата Лефно® (таблетки лефлуномида для перорального применения) производства «Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД.», Индия, в лечении кожных проявлений псориаза и псориатического артрита.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 30 пациентов (18 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 32 до 65 лет с давностью заболевания от 6 мес до 30 лет и более. У 7 из них (5 мужчин и 2 женщины), составивших 1-ю группу, отмечали псориаз без псориатического артрита. Поражение костно-суставной системы было у 23 пациентов с псориатической болезнью, которые вошли во 2-ю группу. Распределение по клиническим формам и полу представлено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных по клиническим формам и полу

Группа больных	Мужчины	Женщины
1-я (n=7)	5	2
2-я (n=23)	13	10
Итого	18	12

Пациентам, принимающим участие в исследовании, назначали препарат Лефно®, начиная с насыщающей дозы, которая составляет 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. В дальнейшем рекомендуемая поддерживающая доза составляла 20 мг 1 раз в сутки. При плохой переносимости поддерживаемую дозу снижали до 10 мг 1 раз в сутки. Сроки лечения определялись разрешением объективных и субъективных параметров и колебались от 6 до 9 мес.

В ходе клинических исследований пациенты наряду с испытываемым препаратом получали:

- гепатотропные средства;
- витамины;

- физиопроцедуры;
- в случае выраженного воспаления и болевого синдрома — нестероидные противовоспалительные препараты (не более 10–14 дней).

Другие иммунодепрессанты и системные кортикостероиды не вводились.

Оценка эффективности

Для оценки терапевтической эффективности исследуемого препарата пациентам проводилось обследование с применением следующих методов:

- регистрация субъективных жалоб*;
- регистрация объективных данных** (осмотр, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС));
- клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, цветовой показатель, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ));
- клинический анализ мочи (цвет, реакция, удельный вес, белок, глюкоза, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, соли);
- биохимический анализ крови (С-реактивный белок (СРБ), билирубин общий, билирубин конъюгированный, АсАТ, АлАТ, мочевиная кислота, креатинин).

**Регистрация субъективных жалоб больного проводилась по следующим параметрам:*

- утренняя скованность;
- болезненность суставов;
- ограничение движения в суставах.

Степень выраженности признаков оценивалась в баллах по следующей шкале:

- 0 — отсутствие признака;
- 1 — слабая степень выраженности;
- 2 — умеренная степень выраженности;
- 3 — значительная степень выраженности.

***Регистрация объективных данных*

Степень выраженности кожных проявлений (инфильтрация, шелушение, гиперемия) и распространенность определялась по индексу PASI.

Динамика суставных проявлений определялась по динамике выраженности (в баллах):

- отека;
- гиперемии;
- повышенной температуры кожных покровов над пораженными суставами.

Степень выраженности признаков оценивалась в баллах по следующей шкале:

- 0 — отсутствие признака;
- 1 — слабая степень выраженности;
- 2 — умеренная степень выраженности;
- 3 — значительная степень выраженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты 1-й группы с кожными проявлениями псориаза предъявляли жалобы на болезненность, жжение, зуд в местах псориатических бляшек, общую слабость, плохой сон и аппетит, раздражительность. При этом индекс PASI у больных 1-й груп-

пы колебался от 5,7 до 9,5 и составлял в среднем $26,9 \pm 6,7$. Кожный процесс носил преимущественно распространенный характер. Папулезно-бляшечные элементы локализовались преимущественно в области разгибательных поверхностях конечностей, спины и живота, где преобладали выраженные инфильтрация и шелушение. У 83% пациентов этой группы псориатические бляшки локализовались в области волосистой части головы, где преобладал экссудативный компонент, средне- и крупнопластинчатое шелушение.

В ходе клинического исследования наибольшая динамика кожных проявлений (соответственно индексу PASI) выявлена у больных, у которых исходно отмечался острый процесс, эритродермия, наблюдали выраженные экссудативные проявления. Максимально выраженная динамика отмечалась между 1–2-м и 8-м визитами, то есть в первые 33 дня лечения.

В динамике наблюдения отмечено то, что у пациентов 1-й группы на 8-м визите индекс PASI снизился на 54,3% по сравнению с первым визитом, на 16-м визите — на 56,5%, тогда как после 8-го визита выраженной динамики кожных проявлений нами не отмечено (табл. 2).

Больные 2-й группы с псориатическим артритом и поражением кожных покровов при включении в исследование жаловались на утреннюю скованность, боль в суставах, ограничение движения в них различной степени выраженности. При этом их беспокоила болезненность, сухость кожи в местах высыпаний. Поражение кожных покровов у пациентов с псориатическим артритом также оценивали по индексу PASI. При этом индекс PASI в 1-й визит составил $30,4 \pm 3,7$ балла (см. табл. 2).

Субъективные признаки поражения суставов у больных 2-й группы составляли $4,9 \pm 0,6$, объективные — $2,9 \pm 0,5$ балла (табл. 3).

В динамике наблюдения по визитам отмечено, что у больных 2-й группы между 1–2-м и 3–7-м визитами не отмечалось достоверной разницы субъективных и объективных признаков суставного поражения и индекса PASI. Тогда как между 1–2-м и 8-м визитами и последующими визитами выявлена достоверная разница между субъективными и объективными параметрами суставного процесса и кожных симптомов соответственно (см. табл. 2 и табл. 3).

Пациенты отмечали уменьшение выраженности зуда, жжения, гиперемии, шелушения, проявлений экссудативного компонента уже к концу 1-й недели лечения. При этом у 51,5% пациентов уменьшалась выраженность боли в пораженных суставах, отечность, увеличивался объем движений в них. К 8-му визиту отмечено антипролиферативное и противовоспалительное действие препарата: выявлено достоверное снижение индекса PASI на 42,2%, уменьшение суммарных субъективных суставных признаков на 32,7%, суммарных объективных — на 48,3% по сравнению с 1–2-м визитом. При дальнейшем наблюдении пациентов в процессе лечения отмечена положительная динамика изу-

Динамика индекса PASI по визитам у исследуемых больных

Группа	Визит					Эффективность	Переносимость
	1–2-й	3–7-й	8-й	9–15-й	16-й		
1-я	26,9±6,7 ^{3,4,5}	24,7±6,0 ^{3,4,5}	12,3±3,4 ^{1,2}	12,1±4,5 ^{1,2}	11,7±3,7 ^{1,2}	1,7±0,3	2,8±0,2
2-я	30,4±3,7 ^{3,4,5}	29,4±3,9 ^{3,4,5}	17,6±2,6 ^{1,2}	15,2±2,3 ^{1,2}	14,0±2,2 ^{1,2}	1,8±0,2	2,8±0,1

¹Отличие по сравнению с показателем 1–2-го визита достоверно ($p<0,05$); ²отличие по сравнению с показателем 3–7-го визита достоверно ($p<0,05$); ³отличие по сравнению с показателем 8-го визита достоверно ($p<0,05$); ⁴отличие по сравнению с показателем 9–15-го визита достоверно ($p<0,05$); ⁵отличие по сравнению с показателем 16-го визита достоверно ($p<0,05$).

Таблиця 3

Динамика параметров суставного синдрома по визитам у больных 2-й группы

Признаки	Визит				
	1–2-й	3–7-й	8-й	9–15-й	16-й
Субъективные	4,9±0,6 ^{3,4,5}	4,6±0,5 ^{3,4,5}	3,3±0,4 ^{1,2,4,5}	1,9±0,3 ^{1,2,3,5}	1,1±0,2 ^{1,2,3,4}
Объективные	2,9±0,5 ^{3,4,5}	2,4±0,4 ^{3,4,5}	1,5±0,3 ^{1,2,4,5}	0,8±0,2 ^{1,2,3}	0,5±0,1 ^{1,2,3}

¹Отличие по сравнению с показателем 1–2-го визита достоверно ($p<0,05$); ²отличие по сравнению с показателем 3–7-го визита достоверно ($p<0,05$); ³отличие по сравнению с показателем 8-го визита достоверно ($p<0,05$); ⁴отличие по сравнению с показателем 9–15-го визита достоверно ($p<0,05$); ⁵отличие по сравнению с показателем 16-го визита достоверно ($p<0,05$).

чаемых параметров: к концу исследования (16-й визит) выявлено уменьшение PASI на 53,7%. В то же время отмечалась значительная положительная динамика суставных проявлений: выраженность суммарных субъективных суставных признаков уменьшилась на 77,6%, суммарных объективных — на 82,8% по сравнению с исходными данными соответственно.

Установлено, что у некоторых больных с псориазическим артритом и распространенным псориазом в динамике наблюдения после значительного улучшения отмечалось обострение кожного процесса. В то же время обострения воспалительных изменений в суставах не наблюдалось. Таким образом, можно сделать вывод о том, что препарат Лефно® оказывает терапевтическое воздействие при острых эритродермических и экссудативных проявлениях в первые дни лечения. В последующем, при стабилизации кожного процесса, положительная динамика регресса индекса PASI не столь выражена.

Оценка эффективности

Эффективность исследуемого препарата оценивали по следующей шкале:

Высокая эффективность (3 балла)	Полная клиническая ремиссия
Умеренная эффективность (2 балла)	Уменьшение выраженности клинических проявлений на 50–75%
Низкая эффективность (1 балл)	Уменьшение выраженности клинических проявлений <50%
Отсутствие эффективности (0 баллов)	Отсутствие изменений изучаемых показателей

Результаты проведенных исследований показали, что у пациентов 1-й группы с распространенной формой острого псориаза выявлена к концу исследования умеренная терапевтическая эффективность (1,7±0,3 балла) по отношению к кожным проявлениям заболевания. У больных псориазом с поражением опорно-двигательного аппарата терапевтическая эффективность достоверно не отличалась от таковой в 1-й группе и составила 1,8±0,2 балла (табл. 4). У подавляющего большинства больных артропатическим псориазом от-

мечена высокая терапевтическая эффективность по отношению к суставному синдрому (уменьшение суммарных субъективных проявлений на 77,6% и объективных — на 82,8%). При этом терапевтическая эффективность практически у всех больных сохранялась на протяжении всего периода наблюдения.

Таблиця 4

Динамика индекса PASI по визитам у исследуемых больных

Группа	Эффективность
1-я	1,7±0,3
2-я	1,8±0,2

Оценка переносимости

Переносимость препарата оценивалась исследователем в течение всего периода лечения на основании субъективных показателей и объективных данных, полученных в процессе терапии, а также динамики лабораторных показателей.

Никто из больных во время лечения не отмечал изменений в общем состоянии. Отклонений от нормы АД и ЧСС не отмечалось.

Все больные проходили клиничко-лабораторное обследование. Данные динамики показателей клиничко-лабораторных исследований приведены в табл. 5.

При сравнительной оценке динамики результатов клиничко-лабораторного обследования больных отмечалась тенденция к снижению СОЭ с 13,4±4,1 до 12,1±2,2 мм/ч в основном за счет больных артропатическим псориазом.

У 5 (16,7%) больных 2-й группы отмечалась негативация СРБ. Имелась тенденция к повышению уровня АлАТ с 0,491±0,041 до 0,561±0,043 ммоль/ч.л, однако он не превышал уровня референтных значений. В остальных биохимических исследуемых параметрах достоверных отличий до и после лечения не отмечалось.

У 4 (13,3%) пациентов отмечены такие диспептические явления, как тяжесть в области желудка, тошнота, диарея, которые после снижения дозы Лефно® с 20 до 10 мг/сут прекращались и не требовали отмены препарата.

Таблиця 5

Динамика показателей клинико-лабораторных исследований у больных (n=50)

Показатель	До лечения	После лечения	Достоверность отличий
Клинический анализ крови			
Гемоглобин, г/л	127,8±4,4	126,2±4,1	p>0,05
Эритроциты, ·10 ¹² /л	4,6±0,3	4,1±0,3	p>0,05
Цветовой показатель	0,92±0,06	0,91±0,08	p>0,05
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	7,1±1,4	5,8±1,5	p>0,05
СОЭ, мм/ч	13,4±4,1	12,1±2,2	p>0,05
Клинический анализ мочи			
Удельный вес	1018,6±2,9	1019,8±2,2	p>0,05
pH	Слабокислая		–
Белок, г/л	–	–	–
Глюкоза, г/л	–	–	–
Лейкоциты	2,2±0,3	2,3±0,4	p>0,05
Эритроциты	–	–	–
Эпителий	Переходный местами		–
Цилиндры	–	–	–
Биохимический анализ крови			
Общий белок, г/л	72,6±2,4	71,3±2,1	p>0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	10,58±1,6	12,1±1,9	p>0,05
АсАТ, ммоль/ч-л	0,443±0,035	0,458±0,041	p>0,05
АлАТ, ммоль/ч-л	0,491±0,041	0,561±0,043	p>0,05
Креатинин, мкмоль/л	89,4±3,2	91,7±3,4	p>0,05
Мочевина, ммоль/л	5,2±0,9	5,8±0,8	p>0,05

p – достоверность отличий между показателями до и после лечения.

Переносимость препарата оценивалась по следующей шкале:

Хорошая (3 балла)	Не отмечены побочные эффекты
Удовлетворительная (2 балла)	Наблюдались незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата
Неудовлетворительная (1 балл)	Отмечался нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий

Результаты оценки переносимости исследуемого препарата Лефно® в комплексном лечении больных представлены в табл. 6.

Таблиця 6

Оценка переносимости у исследуемых больных

Группа	Переносимость
1-я	2,8±0,2
2-я	2,8±0,1

Таким образом, переносимость препарата Лефно® как у больных с распространенным псориазом, так и псориазическим артритом с поражением кожных покровов можно оценить как хорошую. Достоверных отличий между балльной оценкой переносимости в этих группах не отмечалось.

Побочные реакции

В ходе исследований побочных эффектов не отмечалось.

Выводы

1. Установлено, что терапевтическая эффективность комплексного лечения с применением препарата Лефно® у пациентов с распространенным

псориазом (в отношении кожного синдрома) составила 1,7±0,3 балла, а с распространенным псориазом в сочетании с псориазическим артритом — 1,8±0,2 балла, что соответствовало умеренной терапевтической эффективности.

2. Переносимость препарата была хорошей, что соответствовало 2,8±0,1 балла.
3. У больных распространенным псориазом в сочетании с псориазическим артритом отмечено выраженное противовоспалительное, антипролиферативное действие препарата в отношении суставного синдрома (уменьшение выраженности суммарных субъективных признаков на 77,6% и объективных признаков — на 82,8%) и кожного процесса (индекс PASI снизился на 53,7%) в процессе проводимого лечения. Терапевтическая эффективность в отношении суставного синдрома сохранялась весь период наблюдения.
4. Препарат Лефно® рекомендуется к применению в комплексном лечении больных псориазическим артритом и распространенным псориазом в прогрессирующей стадии с островыраженными экссудативными воспалительными проявлениями. В течение первых 3 дней рекомендуется назначать насыщающую дозу, которая составляет 100 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки, при плохой переносимости поддерживающую дозу снижают до 10 мг 1 раз в сутки.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Бадюкин В.В.** (2006) Антицитокриновая терапия псориазического артрита. Русский медицинский журнал (РМЖ), 14(8): 605–609.
2. **Галникіна С.О., Вакіряк Н.П.** (2004) Псоріатичний артрит. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія, 3–4(7): 144–153.
3. **Коляденко В.Г., Скляренко Е.Т., Кваша В.П.** (2003) Тактика лікування хворих на псоріатичний артрит. Журн. дерматології, венерології, косметології, 3: 23–25.
4. **Коляденко В.Г., Чернишов П.В.** (2006) Вибір стратегії лікування на псоріаз із обмеженими висипаннями. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, 4: 78–81.
5. **Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Абдуллаева А.Э.** (2002) Терапевтические возможности тимодепрессина у больных псориазом и механизмы его лечебного действия. Вестн. дерматологии и венерологии, 4: 58–60.
6. **Корсакова Ю.Л., Бадюкин В.В.** (2003) Эффективность и переносимость метотрексата при псориазическом артрите. Науч.-практ. ревматол., 2: 51.
7. **Курдина М.И.** (2002) Некоторые аспекты иммуносупрессивной терапии рефрактерных дерматозов. Рос. журн. кожных и венерических болезней, 6: 33–36.
8. **Кутасевич Я.Ф.** (2002) Современный взгляд на проблему псориаза. Дерматологія та венерологія, 2(16): 3–10.
9. **Семиряд Ю.В., Радионов В.Г.** (2005) Диагностика и терапия остеодеструктивных изменений у больных артропатическим псориазом. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології, 1: 11–15.
10. **Симонова О.В., Немцов Б.Ф.** (2005) Комбинированное лечение проспидином и метотрексатом больных псориазическим артритом. Тер. архив, 8: 60–64.
11. **Суворова К.Н., Корсунская И.М., Путищев А.Ю.** (2002) Некоторые особенности комплексной терапии тяжелых форм псориаза. Рос. журн. кожных и венерических болезней, 6: 31–32.

12. Ющшин М.І., Дюдюн А.Д. (2004) Дієтотерапія та харчування хворих на псоріаз. Дерматовенерологія, косметологія, сексопатологія, 1–2(7): 122–125.

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНΟΣИМІСТЬ ЛЕФЛУНОМІДУ В ЛІКУВАННІ ШКІРНИХ ПРОЯВІВ ПСОРІАЗУ ТА ПСОРІАТИЧНОГО АРТРИТУ

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник

Резюме. Клінічне дослідження препарату Лefно® у хворих на псоріатичний артрит і поширений псоріаз у прогресуючій стадії з гостро вираженими ексудативними запальними проявами підтверджує його клінічну ефективність. Лefно® має хорошу переносимість. Результати клінічного дослідження дозволяють рекомендувати цей препарат для застосування у практичній охороні здоров'я.

Ключеві слова: псоріатичний артрит, шкірні прояви псоріазу, лefлуномід, суглобовий синдром, індекс PASI, терапевтична ефективність, переносимість.

THERAPIUTIC EFFICACY AND TOLERANCE OF LEFLUNOMIDE IN THE TREATMENT OF PSORIASIS SKIN MANIFESTATIONS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Ya.F. Kutasevych, I.O. Oleynik

Summary. Clinical study of Lefno® medicine in patients with psoriatic arthritis and extensive psoriasis in the progressing stage with acute exudative inflammatory manifestations confirms its clinical efficiency. Lefno® is well tolerated. Results of clinical study allow to recommend Lefno® preparation for usage in practical public health services.

Key words: psoriatic arthritis, skin manifestations of psoriasis, leflunomide, joint syndrome, index PASI, therapeutic efficacy, tolerance. □

Адрес для переписки:

Кутасевич Янина Францевна
61057, Харьков, ул. Чернышевского, 7/9
ГУ «Научно-исследовательский институт дерматологии и венерологии» НАМН Украины

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

EMA опублікувало проект керівництва по виробництву біоаналогічних препаратів на основі антител

По матеріалам www.ema.europa.eu; www.bloomberg.com

Європейське агентство по лікарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) опублікувало на своєму сайті проект керівництва по виробництву біоаналогічних препаратів, в том числі на основі моноклональних антител. Целью издания данного руководства была необходимость объяснить фармацевтическим компаниям принципы производства и продажи генерических копий препаратов на основе моноклональных антител по истечению срока их патентной защиты. Руководство содержит информацию о проведении необходимых лабораторных тестов и клинических исследований биоаналогічных лекарственных средств для доказательства их сходства с оригинальными. Однако клинические исследования генерических препаратов будут менее масштабными, при их проведении допускается отсутствие контрольной группы пациентов и сравнительных исследований с оригиналом. Агентством также будут рассматриваться данные по новым терапевтическим показаниям применения генерических препаратов. Таким образом, данное руководство дает крупным фармацевтическим компаниям доступ к производству генериков иммунобиологических препаратов, объем рынка которых может составить несколько десятков миллиардов долларов США в год.

Израильская компания «Teva Pharmaceutical Industries Ltd.», крупнейший производитель генериков, сейчас занимается разработкой генерической версии препарата MabThera™/Rituxan™/Мабтера™ (ритуксимаб) компании «Roche Holding AG», причем в мае этого года начался набор пациентов с ревматоидным артритом в исследование генерика TL011 для сравнения с оригинальным препаратом, а с сентября в более масштабное исследование также включают пациентов с неходжкинской лимфомой. Фармацевтическая корпорация «Novartis International AG» также сосредоточена на производстве генерических версий препаратов на основе моноклональных антител. Представители корпорации заявляют, что ведется разработка как минимум восьми генериков иммунобиологических препаратов.

Напомним, что срок патентной защиты трех наиболее успешных препаратов моноклональных антител истекает в 2015 г. Это такие препараты, как используемый в онкологии Herceptin™/Герцептин (трастузумаб) швейцарского холдинга «Roche Holding AG», препарат для лечения рассеянного склероза Tysabri™/Тизабри (натализумаб) компании «Eli Lilly and Company» и Remicade™/Ремикейд™ (инфликсимаб) — продукт компаний «Merck&Co. Inc.» и «Johnson&Johnson Pharmaceutical Research&Development L.L.C.», предназначенный для лечения ревматоидного артрита. По мнению экспертов, за прошедший год доход от продаж иммунобиологических препаратов по всему миру составила 130 млрд дол.