

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

## Применение ингибиторов интерлейкина-1 при перикардите

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, З.Н. Сукмарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ “НИИ ревматологии им. В.А. Насонова”, Москва, <sup>2</sup>ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” (Сеченовский Университет) МЗ РФ, Москва.

**Для корреспонденции:**  
Е.Л. Насонов. 115522  
Москва, Каширское шоссе, 34А.  
nasonov@irramn.ru

**Для цитирования:**  
Насонов Е.Л., Сукмарова З.Н. Применение ингибиторов интерлейкина-1 при перикардите. *Клин фармакол тер* 2023;32(1): 14-20 [Nasonov EL, Sukmarova ZN. Interleukin-1 inhibitors for pericarditis. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(1): 14-20 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-14-20.

Перикардит — клинический синдром, характеризующийся воспалением и утолщением перикарда. Наиболее частым и тяжелым осложнением острого перикардита является идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП), неблагоприятный прогноз при котором связан с риском развития тампонады сердца и констриктивного перикардита. Патогенез перикардита связывают со сложным взаимодействием факторов окружающей среды, генетической предрасположенности и патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета. Особое внимание привлекают аутовоспалительные механизмы, связанные с гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ)-1. Стандартная терапия перикардита включает нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, глюкокортикостероиды и иммуносупрессивные препараты. Новое направление фармакотерапии перикардита связано с применением ингибиторов ИЛ-1: анакинры, рилонацепта и канакинумаба. Основное внимание уделено анакинре — рекомбинантному негликозилированному аналогу антагониста ИЛ-1 рецептора, блокирующего сигнализацию ИЛ-1β и ИЛ-1α. Представлены данные, свидетельствующие о том, что анакинра, а также рилонацепт являются эффективными препаратами для лечения пациентов с ИРП, резистентных к стандартной терапии. Предполагается, что более широкое применение анакинры, особенно на ранних стадиях перикардита, не только будет способствовать улучшению прогноза, но может иметь значение для выделения аутовоспалительного фенотипа ИРП и разработки программ персонализированной терапии.

**Ключевые слова.** *Перикардит, идиопатический рецидивирующий перикардит, аутовоспалительные ревматические заболевания, интерлейкин 1, анакинра, рилонацепт, канакинумаб.*

Перикардит — клинический синдром, характеризующийся воспалением и утолщением перикарда, относится к числу наиболее распространенных форм воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1,2]. По данным эпидемиологических исследований, частота острого перикардита составляет 27,7 случаев на 1 млн человек в год, а госпитализаций — 0,5-2,6 случая на 1 млн в год [2]. Перикардит чаще развивается у мужчин молодого и среднего возраста, что отражает участие тестостерона в “чувствительности” к воспалению перикарда [3].

Выделяют первичный (идиопатический) перикардит, который большинство исследователей связывают с вирусными инфекциями [4,5], и вторичный перикардит, развивающийся как системное проявление (или осложнение) широкого спектра патологических состояний, в том числе аутовоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [6-8], или обусловленный различными причинами, такими как инфаркт миокарда, травма грудной клетки, почечная недостаточность, постперикардиотомный синдром, злокачественные новообразования, лучевая терапия и др. [5]. Термины вирусный и идиопатический перикардит предлагается использовать как синонимы, подразумевая, что последний имеет предположительно вирусную этиологию [4].

Перикардит относится к числу характерных осложнений COVID-19 [9,10]. Он развивается в 1,5% случаев и ассоциируется с увеличением риска летальных исходов. Однако при аутопсии перикардит выявляют значительно чаще — у 20% пациентов, умерших от COVID-19 [11]. Описано развитие перикардита после вакцинации против SARS-CoV-2 в целом у 0,0001% пациентов, которые нуждались в госпитализации.

**ТАБЛИЦА 1. Диагностические критерии, классификация и фактора риска неблагоприятного прогноза у пациентов с острым перикардитом [1,5,12-14]**

| Диагностические критерии острого перикардита  | Критерии высокого риска осложненного перикардита  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Перикардиальная боль в груди (острая, подлопаточная, усиливающаяся при дыхании, уменьшающаяся при наклонах вперед)</li> <li>Шум трения перикарда</li> <li>Новая распространенная элевация сегмента ST (различной степени выраженности и формы) или депрессия сегмента PR на ЭКГ</li> <li>Перикардиальный выпот (новый или нарастающий по данным любого исследования, обычно эхокардиографии или рентгенографии)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Лихорадка (<math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>Подострое течение</li> <li>Выраженный выпот в полости перикарда (<math>&gt;20</math> мм)</li> <li>Отсутствие эффекта на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в течение более 1 недели</li> <li>Терапия пероральными антикоагулянтами</li> <li>Миоперикардит</li> <li>Травма</li> <li>Прием иммуносупрессивных препаратов</li> </ul> |
| <p>Для диагностики перикардита достаточно 2 основных критериев.</p> <p><b>Классификация перикардита</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Острый перикардит</li> <li>Непрекращающийся (<i>incessant</i>) перикардит (при персистировании симптомов более 4-6 недель, но менее 3 мес)</li> <li>Рецидивирующий перикардит, при котором наблюдается обострение после бессимптомного периода (4-6 недель)</li> <li>Хронический перикардит при длительности симптомов <math>&gt;3</math> мес</li> </ul> |   |

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC), касающиеся клинических форм и диагностики перикардита, суммированы в табл. 1.

Обычно острый перикардит характеризуется доброкачественным течением и проходит без лечения. Однако у 15-30% пациентов после первого эпизода перикардита и более чем у 40% пациентов, перенесших повторное обострение заболевания, развивается идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП), характеризующийся неблагоприятным прогнозом, определяющимся риском развития тампонады сердца и констриктивного перикардита [15].

Развитие перикардита связывают со сложным взаимодействием факторов окружающей среды, генетической предрасположенности и патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета, составляющей основу аутоиммунных и/или аутовоспалительных болезней [16,17]. О роли генетической предрасположенности свидетельствуют семейные случаи ИРП [18], связь между развитием ИРП и носительством определенных гаплотипов молекул главного комплекса гистосовместимости – HLA-B14, DRB1\*01, HLA-A\*02, HLA-Cw\*07 и особенно HLA-DRB1\*0202 [19], а об участии аутоиммунных механизмов – обнаружение в сыворотке пациентов антител к антителам, реагирующих с  $\alpha$  и  $\beta$  цепями миозина, антител к интеркалированным дискам и антиядерных антител (анти-Ro/SSA, анти-La/SSB и др.), ассоциирующихся с рецидивированием перикардита и риском госпитализации [20]. ИРП является нередким осложнением ИВРЗ, с которыми связывают более 20% его случаев [21]. По материалам американской национальной базы данных госпитализированных пациентов, ИРП был диагностирован у 17515 (12,2%) пациентов с аутоиммунными заболеваниями. С поправкой на потенциальные факторы риска развитие ИРП достоверно ассоциировалось с системной красной волчанкой (СКВ) (отношение шансов [ОШ] 3,671;  $p<0,001$ ), системной склеродермией (ОШ 3,615;  $p<0,001$ ), синдромом Шегрена (ОШ 1,631;  $p=0,013$ ) и тиреоидитом Хашимото (ОШ 2,504;  $p<0,001$ ) [22].

В последние годы в развитии перикардита особое

внимание привлекают аутовоспалительные механизмы [23]. Напомним, что аутовоспаление, патогенетически связанное с активацией врожденного иммунитета и проявляющееся, в первую очередь, гиперпродукцией цитокинов семейства ИЛ-1, рассматривается как ведущий механизм развития врожденных и приобретенных системных аутовоспалительных заболеваний (САВЗ) у детей и взрослых [24,25]. Основной механизм образования биологически активной формы ИЛ-1 $\beta$  связан с расщеплением его предшественника (про-ИЛ-1 $\beta$ ) каспазой-1, экспрессирующей при активации NLRP3 инфламмосомы. Провоспалительные свойства ИЛ-1 определяются индукцией синтеза других провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и др., самого ИЛ-1 $\beta$  (за счет механизма аутоамплификации), а также хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксида азота и простагландинов – ПГ), матриксных металлопротеиназ, экспрессией молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, стимуляцией гранулопоэза, активацией Th1 и Th17 типов иммунного ответа. Индуцируя образование ИЛ-6 и ПГ, ИЛ-1 (наряду с другими провоспалительными цитокинами) участвует в синтезе белков острой фазы воспаления, развитии лихорадки, анемии воспаления, мышечно-скелетной боли, остеопороза, усталости, депрессии и др. Следует подчеркнуть, что активация NLRP3 инфламмосомы и гиперпродукция ИЛ-1 составляют основу противовирусного иммунитета, в том числе к вирусам, индуцирующим развитие перикардита [26]. Важным (хотя и косвенным) подтверждением участия аутовоспалительных механизмов в развитии перикардита является гиперэкспрессия NLRP3 инфламмосомы в перикарде при остром перикардите, индуцированном зимозаном, у мышей [27]. В контексте аутовоспалительной природы перикардита привлекают внимание результаты сравнительного клинического и генетического анализа (секвенирования нового поколения – next generation sequencing) пациентов с ИРП и моногенными САВЗ, включая криопирин-ассоциированный периодический синдром, семейную средиземноморскую лихорадку,

**ТАБЛИЦА 2. Характеристика ингибиторов ИЛ-1, применяющихся для лечения рецидивирующего перикардита**

|  | Анакинра   | Рилонацепт   | Канакинумаб                              |
|--|--|--|--|
| Структура  | Рекомбинантный белок   | Fc комплексный белок   | IgG моноклональные антитела              |
| Специфичность  | ИЛ-1 $\alpha$ и ИЛ-1 $\beta$   | ИЛ-1 $\alpha$ и ИЛ-1 $\beta$   | ИЛ-1 $\beta$                             |
| Период полувыведения                                     | 4-6 ч  | 7 дней   | 2-26 дней                                |
| Частота введения   | Ежедневно  | 1 раз в неделю   | Каждые 4-8 недель                        |
| Путь введения  | Подкожно   | Подкожно   | Подкожно                                 |
| Насыщающая доза  | Нет  | 320 мг   | Нет                                      |
| Поддерживающая доза                                      | 2 мг/кг (в пределах 100 мг)  | 160 мг   | 4 мг/кг (или 150 мг)                     |
| Длительность терапии                                     | 6-12 мес (в зависимости от частоты рецидивов)  | 9 мес (от 3 до 14 мес и в зависимости от частоты рецидивов)                                    | До 2-х лет                               |
| Коррекция дозы при почечной недостаточности              | Клиренс креатинина <30 мл/мин – через день   | -  | -  |
| Зарегистрированные показания                             | Ревматоидный артрит, КАПС, синдром DIRA  | ИРП (FDA, 2022)  | КАПС, подагрический артрит, синдром DIRA |
| Доказательства клинической эффективности при перикардите | Наблюдательные исследования, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование AIRITIP, регистр IRAP | Исследование II фазы и рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы RHAPSODY | Клинические наблюдения                   |

Примечание: обследование перед началом лечения всеми препаратами: общий анализ крови, печеночные ферменты, функция почек, профиль липидов, скрининг на туберкулезную инфекцию, маркеры гепатита В, С, ВИЧ. Противопоказания: активный гепатит В, С, ВИЧ, туберкулез. КАПС – криопирин-ассоциированный периодический синдром; DIRA – Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist

лихорадочный синдром, ассоциированный с ФНО рецептором (TRAPS), синдром дефицита мевалонаткиназы [28]. Развитие ИРП (хотя и редко) отмечено при всех моногенных САВЗ. Связи между воспалением перикарда и полиморфизмом генов MVK, NLRP3 и TNFRSF1A не обнаружено, но у 7,8% пациентов (10 из 128) с ИРП выявлена редкая делеция MEFV, которая у бессимптомных носителей мутации этого гена ассоциируется с увеличением концентрации воспалительных маркеров [29]. У пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, гомозиготных по мутации M694V, была отмечена более высокая частота болей в грудной клетке, а у 10,9% детей с кардиалгией при эхокардиографии было подтверждено наличие выпотного перикардита [30]. Кроме того, у пациентов с ИРП с высокой частотой наблюдались боли в грудной клетке, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ; 89%) и признаки серозита (50%) [28]. Эти данные позволяют сделать важный вывод о том, что для ИРП характерны черты моногенных ИЛ-1 зависимых САВЗ.

### Фармакотерапия перикардита

Общие подходы к фармакотерапии перикардита, включая применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), колхицина, глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов, рассмотрены в серии обзоров [31-35]. Особое внимание в последние годы привлечено к генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП), которые блокируют связывание ИЛ-1 с рецептором ИЛ-1 или эффекты самого ИЛ-1 (табл. 2) [36-41].

**Анакинра** (Кинерет; Swedish Orphan Biovitrum) – рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста ИЛ-1 рецептора, блокирующий сигнализацию ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1 $\alpha$  [42-44]. Стартовая дозы анакинры у взрослых, подростков и детей составляет 1-2 мг/кг/сут подкожно. Поскольку биодоступность анакинры не зависит от массы тела, коррекция дозы при ожирении не требуется [45]. Однако у пациентов с почечной недо-

статочностью отмечено увеличение периода полувыведения анакинры (до 7,15 ч), что диктует необходимость титрования дозы [46].

Внедрение анакинры в клиническую практику началось с 2001 г., когда препарат был зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита (РА), а в дальнейшем криопирин-ассоциированных периодических синдромов и синдрома дефицита рецептора ИЛ-1 (DIRA). Накапливаются данные, касающиеся применения анакинры по незарегистрированным (*off label*) показаниям для лечения широкого круга САВЗ и гипервоспалительных синдромов, в развитии которых предполагается участие аутовоспалительных механизмов [44]. В 2015 г. применение анакинры было включено в рекомендации ESC по лечению ИРП (IIb/C) в качестве препарата третьей линии при неэффективности НПВП и глюкокортикостероидов [1]. Позднее были получены данные, свидетельствующие о более высокой эффективности анакинры по сравнению с колхицином [47]. Особый интерес представляют результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования AIRTRIP [48], по данным которого на фоне лечения анакинрой рецидивы перикардита развивались у 2 из 11 пациентов с ИРП, а в группе плацебо – у 9 из 10 ( $p < 0,001$ ). Различий частоты рецидивов у пациентов, получавших монотерапию анакинрой или комбинированную терапию анакинрой и колхицином, не отмечено.

По данным многоцентрового наблюдательного когортного исследование IRAP [49], у 224 пациентов (средний возраст 46 лет) с различными формами ИРП лечение анакинрой привело к снижению частоты рецидивов с 2,33 до 0,39 на пациента в год (с 1 рецидива в течение 157 дней до 1 рецидива в течение 939 дней), числа госпитализаций в отделение интенсивной терапии на 91%, госпитализаций на 86%, использования глюкокортикостероидов с 80% до 27%. 135 пациентов прекратили прием анакинры. Отмечено достоверное уменьшение времени до рецидива перикардита на фоне лечения анакинрой ( $p < 0,001$ ). Через 18 мес в группе

пациентов, получавших анакинру, у 74% отсутствовали рецидивы, через 3 года 43% пациентов находились в ремиссии, у 29% развился только один рецидив. Имеются данные об эффективности анакинры у пациентов с ИРП, резистентных к лечению канакинумабом [50].

Эффективность анакинры при ИРП подтверждена в серии систематических обзоров и мета-анализов [42,51, 52]. По данным мета-анализа S. Avondo и соавт. [51], применение ингибиторов ИЛ-1 (анакинры и рилонацепта) привело к снижению риска рецидивирования перикардита по сравнению с плацебо (10% и 78%, соответственно; относительный риск 0,14; 95% ДИ 0,05-0,35;  $p < 0,001$ ). Сходные данные получены М. Imazio и соавт. [52], которые включили в мета-анализ 7 исследований ингибиторов ИЛ-1 (анакинры и рилонацепта) у пациентов с ИРП (60% женщин, средний возраст – 42 года, длительность наблюдения – 14 мес). Применение ингибиторов ИЛ-1 ассоциировалось не только с достоверным снижением частоты рецидивов перикардита (относительный риск 0,06; 95% ДИ 0,03-0,14), но и с увеличением риска нежелательных лекарственных реакций по сравнению с контролем (относительный риск 5,38; 95% ДИ 2,08-13,92), в первую очередь инъекционных (36,6% и 0%, соответственно) и инфекций (25,5% и 7,3%). Однако нарастания частоты тяжелых нежелательных лекарственных реакций на фоне лечения ингибиторами ИЛ-1 не выявлено. Отмечен быстрый (в течение 24 ч) эффект анакинры при остром перикардите [53] и экссудативно-констриктивном перикардите [54-56]. По данным исследованию IRAP, эффективность анакинры не зависела от формы перикардита [49].

Предварительные данные свидетельствуют об эффективности анакинры при перикардите у пациентов с ИВРЗ, включая РА [57,58], болезнь Стилла взрослых [58,59], СКВ [58,60], гранулематоз с полиангиитом [61], недифференцированное заболевание соединительной ткани [58], антифосфолипидный синдром [58], а также у пациентов с COVID-19, осложненным перикардитом, резистентным к глюкокортикостероидам и колхицину [62], и при рецидивирующем перикардите, развившемся после вакцинации против SARS-CoV-2 [63]. Получены данные об эффективности анакинры у пациентов с полисерозитом (идиопатическим или вследствие ревматических заболеваний), недостаточно контролирующимся НПВП и глюкокортикостероидами [64]. На фоне лечения у 84,5% пациентов произошло разрешение серозита, снижение СОЭ и СРБ (в течение 3 мес) и наблюдалось сохранение эффекта в течение 12 мес. У 49,0% пациентов удалось отменить терапию глюкокортикостероидами через 3 мес, у 86,5% – через 12 мес.

Лечение анакинрой редко сопровождается тяжелыми нежелательными лекарственными реакциями, развитие которых обычно не приводит к необходимости отмены препарата. Основными нежелательными эффектами у пациентов, получавших лечение анакинрой по поводу перикардита, были инъекционные реакции (38-44%), миалгии и артралгии (6%), увеличение активности

печеночных ферментов (3%), нейтропения (1%), респираторные инфекции и инфекции мягких тканей (3%) [49]. Прерывание лечения Анакинрой из-за нежелательных лекарственных реакций потребовалось только у 3% пациентов. Частота нежелательных эффектов на фоне лечения анакинрой у пациентов с перикардитом сходна с таковой при применении препарата при ИВРЗ [37].

**Рилонацепт** (Arcalyst) – это димерный объединенный (*fusion*) белок, состоящий из лигандсвязывающего домена экстрацеллюлярного участка рецептора ИЛ-1 (IL-1R1) и добавочного рецепторного белка (IL-1RAcP), соединенного с Fc участком IgG1 человека [65]. Рилонацепт представляет собой ловушку (*trap*) для циркулирующих ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , имитируя “ложный” (*decoy*) рецептор для этих цитокинов и тем самым подавляя их связывание с соответствующими мембранными рецепторами и внутриклеточную сигнализацию. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют о том, что при подкожном введении (320 мг нагрузочная доза) концентрация в равновесном состоянии составляет 23 мкг/мл, продолжительность периода полувыведения – около 7 дней. Препарат применяют в дозе 160 мг/нед.

В многоцентровое открытое исследование (фаза II) были включены 25 пациентов с рецидивирующим перикардитом (ИРП или постперикардиотомный синдром), у которых наблюдались по крайней мере два рецидива заболевания. Лечение рилонацептом привело к снижению частоты обострений перикардита, концентрации СРБ, снижению дозы (или отмене) глюкокортикостероидов, улучшению качества жизни и уменьшению признаков воспаления миокарда по данным МРТ [66].

Исследование RHAPSODY – это многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование [67], в которое были включены 86 пациентов с многочисленными рецидивами ИРП и признаками системного воспаления (увеличение концентрации СРБ), несмотря на лечение НПВП, колхицином и/или глюкокортикостероидами. На фоне лечения рилонацептом отмечены уменьшение интенсивности “перикардальной” боли (в течение 5 дней), нормализация СРБ (в течение 7 дней) и снижение частоты рецидивов перикардита по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,04;  $p < 0,001$ ). Рецидивы перикардита имели место у 7% пациентов, получавших рилонацепт, и 74% пациентов в группе плацебо. Стойкий клинический эффект (через 16 недель) имел место у 81% пациентов в группе рилонацепта и у 20% пациентов в группе плацебо. Инъекционные реакции наблюдались только в группе пациентов, получавших рилонацепт (34%), а инфекционные осложнений были зарегистрированы у 23% пациентов основной группы. Терапия рилонацептом по сравнению с плацебо вызывала значительное улучшение показателей качества жизни пациентов и качества сна ( $p < 0,001$ ) [68]. 64% пациентов группы рилонацепта, ранее получавших НПВП, колхицин и глюкокортикостероиды, были успешно “переключены” на монотерапию рилонацептом, независимо от длительности

приема глюкокортикостероидов [69]. Получены данные, свидетельствующие о том, что выраженное воспаление перикарда по данным МРТ ассоциируется с более быстрым рецидивированием перикардита после завершения терапии рилонацептом [70].

**Канакинумаб** (Иларис). Данные, касающиеся применения канакинумаба при перикардите, крайне малочисленны. Описаны 3 пациента с колхицинрезистентным стероидозависимым перикардитом, связанным с болезнью Стилла взрослых (у 2) или серонегативным ревматоидным артритом (у 1), у которых предшествующее лечение анакинрой было неэффективным или вызывало нежелательные лекарственные реакции [71]. У пациентов с болезнью Стилла взрослых монотерапия канакинумабом привела к длительной ремиссии перикардита (более 3,5 лет) и позволила снизить дозу глюкокортикостероидов. У пациента с серонегативным ревматоидным артритом лечение анакинрой было частично эффективным, но сопровождалось развитием инъекционной реакции. Еще у одного пациента в возрасте 6,5 лет с колхицинрезистентным стероидозависимым ИРП канакинумаб применили как альтернативу анакинре, которая была отменена из-за анафилактической реакции [72]. На фоне комбинированной терапии канакинумабом и колхицином была достигнута ремиссия ИРП, которая продолжалась в течение двух лет. В то же время имеются данные о резистентности к канакинумабу у пациентов, отвечающих на терапию анакинрой [50,73].

### Обсуждение

Ингибиторы ИЛ-1 (анакинра и рилонацепт) эффективны в лечении рецидивирующего перикардита (как идиопатического, так и связанного с ИВРЗ), резистентного к стандартной терапии НПВП, глюкокортикостероидами и колхицином. Примечательно, что запланированное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование анакинры при ИРП было преждевременно завершено по этическим соображениям, так как у пациентов, получавших ингибитор ИЛ-1, уже в течение первых 24 ч отмечалась выраженная положительная динамика симптомов перикардита по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими плацебо [74]. Поскольку рилонацепт не зарегистрирован в России, а данные, касающиеся канакинумаба, ограничены отдельными клиническими наблюдениями только у пациентов, страдающих перикардитом на фоне САВЗ, обсуждение полученных результатов и рекомендации будут касаться только анакинры.

Основным показанием для применения анакинры является ИРП, соответствующий трем основным критериям: наличие документированных эпизодов острого перикардита, бессимптомные периоды длительностью 4-6 недель и рецидивы острого перикардита [1]. Однако пациенты с предполагаемым ИРП и выраженными хроническими болями в грудной клетке могут не вполне соответствовать этим критериям [75]. При отсутствии чувствительных и специфичных лабораторных биомар-

керов перикардита особое значение для выявления воспаления перикарда имеют МРТ сердца (T2 режим, исследование с гадолинием), чувствительность и специфичность которой в диагностике рецидивирующего перикардита составляют 73% и 99%, соответственно [76]. Назначение анакинры следует обсуждать в первую очередь у пациентов с ИРП, резистентных к терапии НПВП и колхицином (острый перикардит – 3 мес, первый рецидив – в пределах 6 мес), у которых увеличена концентрация СРБ и/или имеются признаки воспаления перикарда по данным МРТ [34]. По данным исследования IRAP [49], введение анакинры в дозе 100 мг/сут в течение 3 мес с последующей отменой при наличии стойкого эффекта позволяет предупредить рецидивы перикардита у большинства пациентов. Можно предположить, что недостаточная эффективность анакинры в отношении воспаления перикарда у некоторых пациентов связана с низкой дозой препарата, не позволяющей эффективно нейтрализовать биологическую активность ИЛ-1, а развитие рецидивов – с преждевременным прекращением лечения. Установлено, что при внутривенном введении анакинры максимальная концентрация в плазме выше и достигается быстрее, чем при подкожном введении. Имеются данные об эффективности высоких доз анакинры (до 10 мг/кг/сут) в виде внутривенных инфузий у пациентов, не отвечающих на подкожное введение стандартных доз препарата [77]. По нашему мнению, учитывая быстрый (в течение 24 ч) и мощный эффект анакинры, превосходящий таковой НПВП и колхицина, у пациентов с высокой воспалительной активностью, прогрессированием гемодинамических нарушений, риском тампонады сердца, а также при наличии противопоказаний для назначения НПВП и колхицина или плохой переносимости этих препаратов (в первую очередь колхицина) следует обсуждать возможность более раннего назначения анакинры уже при первом рецидиве перикардита. Имеются данные о том, что выраженное увеличение концентрации СРБ ассоциируется со снижением эффективности стандартной терапии [78]. Данные о высокой частоте стероидозависимости [80], риске рецидивов и нежелательных эффектов глюкокортикостероидов [13,28,79], болей в грудной клетке, хронической усталости, серозита, персистирующего увеличения концентрации СРБ [28] также свидетельствуют о целесообразности поиска альтернативных подходов к интенсификации терапии ИРП, наиболее обоснованным из которых является применение анакинры. Следует также иметь в виду возможность положительного влияния анакинры на поздние проявления перикардита (фиброзная перестройка, адгезивный и констриктивный компоненты). Представляется актуальной разработка прогностической модели эффективности терапии ингибиторами ИЛ-1 в зависимости от исходной концентрации СРБ (и, вероятно, других биомаркеров активности воспаления) и выраженности воспаления перикарда по данным МРТ. Предварительный алгоритм применения анакинры при РП представлен на

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ



Рис. 1. Алгоритм фармакотерапии перикардита

рис. 1 [34, в собственное модификации].

В целом анализ клинического полиморфизма и предполагаемых иммунных механизмов развития перикардита позволяет условно выделить клинические фенотипы этой патологии [80]: фенотип, связанный с аутовоспалением (лихорадка, серозит, выраженное увеличение концентрации острофазовых белков), при котором особенно показано назначение анакинры (и других ингибиторов ИЛ-1); фенотип с умеренным увеличением воспалительных биомаркеров, обнаружением аутоантител и развитием клинических проявлений, характерных для ИВРЗ (артралгии, сухой синдром, феномен Рейно, увеит и др.); фенотип с подострым течением перикардита, умеренной воспалительной активностью и отсутствием аутоиммунных нарушений, при котором для выявления перикардиального воспаления необходимо использование чувствительных методов, в первую очередь МРТ. В перспективе, в дополнении к генетическому тестированию и идентификации новых чувствительных и специфичных биомаркеров воспаления перикарда накопление опыта применения анакинры будет способствовать не только улучшению прогноза у пациентов с ИРП, но и создаст предпосылки для более строгого выделения аутовоспалительного фенотипа и разработки программ персонализированной терапии этой патологии.

**Конфликт интересов: нет.**

- Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J* 2015;36(42):2921-64.
- Klein A, Cremer P, Kontzias A, et al. Burden and unmet need in recurrent pericarditis: A systematic literature review. *Cardiol Rev* 2022;30(2):59-69.
- Lazaros G, Antonopoulos AS, Lazarou E, et al. Age- and sex-based differences in patients with acute pericarditis. *Eur J Clin Invest* 2021;51(3):e13392.
- Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med* 2018;13:839-44.
- Lazarou E, Tsioufis P, Vlachopoulos C, et al. Acute pericarditis: update. *Curr Cardiol Rep* 2022;24(8):905-13.
- Kontzias A, Barkhodari A, Yao Q. Pericarditis in systemic rheumatologic diseases. *Curr Cardiol Rep* 2020;22(11):142.
- Sen G, Gordon P, Sado DM. Cardiac manifestations of rheumatological disease: a synopsis for the cardiologist. *Heart* 2021;107(14):1173-81.
- Белов Б.С., Тарасова Г.М. Перикардиты в ревматологии: современные кли-

нико-диагностические аспекты и вопросы терапии. *Consilium Medicum* 2020;22(1):26-30 [Belov BS, Tarasova GM. Pericarditis in rheumatology: modern clinical and diagnostic aspects and treatment aspects. *Consilium Medicum* 2020;22(1):26-30 (In Russ.)].

- Furqan MM, Verma BR, Cremer PC, et al. Pericardial diseases in COVID-19: a contemporary review. *Curr Cardiol Rep* 2021;23(7):90.
- Ghantous E, Szekely Y, Lichter Y, et al. Pericardial involvement in patients hospitalized with COVID-19: prevalence, associates, and clinical implications. *J Am Heart Assoc* 2022;11(7):e024363.
- Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe* 2020;1(6):e245-53.
- Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(21):2311-28.
- Imazio M, Cecchi E, Demicheli B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation* 2007;115(21):2739-44.
- Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(21):2311-28.
- Hagerty T, Kluge MA, LeWinter MM. Recurrent pericarditis: a stubborn opponent meets new treatments in 2022. *Curr Cardiol Rep* 2022;24(8):915-23.
- Bizzi E, Trotta L, Pancrazi M, et al. Autoimmune and autoinflammatory pericarditis: definitions and new treatments. *Curr Cardiol Rep* 2021;23(9):128.
- Lopalco G, Rigante D, Cantarini L, et al. The autoinflammatory side of recurrent pericarditis: Enlightening the pathogenesis for a more rational treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2021;31(5):265-74.
- Brucato A, Brambilla G. Recurrent idiopathic pericarditis: familial occurrence. *Int J Cardiol* 2005;102(3):529.
- Lazaros G, Karavidas A, Spyropoulou M, et al. The role of the immunogenetic background in the development and recurrence of acute idiopathic pericarditis. *Cardiology* 2011;118(1):55-62.
- Caforio AL, Brucato A, Doria A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart* 2010;96(10):779-84.
- Goldar G, Garraud C, Sifuentes AA, et al. Autoimmune pericarditis: multimodality imaging. *Curr Cardiol Rep* 2022;24(11):1633-45.
- Al-Khadra Y, Darmoch F, Moussa Pacha H, et al. Autoimmune disease association with pericardial diseases: an analysis of the national inpatient sample. *Europ Heart J* 2018;39(suppl 1):ehy566.P5341.
- Vecchiò A, Del Buono MG, Chiabrando GJ, et al. Interleukin-1 and the NLRP3 inflammasome in pericardial disease. *Curr Cardiol Rep* 2021;23(11):157.
- Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология* 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice* 2016;54(1):60-77 (In Russ.)].
- Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity* 2019;50(4):778-95.
- Carty M, Guy C, Bowie AG. Detection of viral infections by innate immunity. *Biochem Pharmacol* 2021;183:114316.
- Mauro AG, Bonaventura A, Vecchie A, et al. The role of NLRP3 inflammasome in pericarditis: potential for therapeutic approaches. *JACC Basic Transl Sci* 2021;6(2):137-50.
- Peet CJ, Rowczenio D, Omoyinmi E, et al. Pericarditis and autoinflammation: a clinical and genetic analysis of patients with idiopathic recurrent pericarditis and monogenic autoinflammatory diseases at a National Referral Center. *J Am Heart Assoc* 2022;11(11):e024931.
- Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and subclinical inflamma-

- tion in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(6):746-50.
30. Kilić A, Varkal MA, Durmus MS, et al. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:59.
  31. Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. Recurrent pericarditis: new and emerging therapeutic options. *Nat Rev Cardiol* 2016;13(2):99-105.
  32. Hagerty T, Kluge MA, LeWinter MM. Recurrent pericarditis: a stubborn opponent meets new treatments in 2022. *Curr Cardiol Rep* 2022;24(8):915-23.
  33. Vecchié A, Del Buono MG, Mauro AG, et al. Advances in pharmacotherapy for acute and recurrent pericarditis. *Expert Opin Pharmacother* 2022;23(6):681-91.
  34. Kumar S, Khubber S, Reyalden R, et al. Advances in imaging and targeted therapies for recurrent pericarditis: A review. *JAMA Cardiol* 2022;7(9):975-85.
  35. Melendo-Viu M, Marchán-Lopez Á, Guarch CJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating pharmacologic therapies for acute and recurrent pericarditis. *Trends Cardiovasc Med* 2022;S1050-1738(22)00024-X.
  36. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18(8):448-63.
  37. Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of IL-1-targeted biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol* 2022;13:888392.
  38. Lo Presti S, Elajami TK, Reyalden R, et al. Emerging therapies for recurrent pericarditis: interleukin-1 inhibitors. *J Am Heart Assoc* 2021;10(19):e021685.
  39. Abadie BQ, Cremer PC. Interleukin-1 antagonists for the treatment of recurrent pericarditis. *BioDrugs* 2022;36(4):459-72.
  40. Imazio M, Lazaros G, Gattorno M, et al. Anti-interleukin-1 agents for pericarditis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J* 2022;43(31):2946-57.
  41. Imazio M, Andreis A, Piroli F, et al. Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2021 Mar 18;heartjnl-2020-318869.
  42. Cheema AH, Chaludiyka K, Khalid M, et al. Efficacy of anakinra in pericarditis: a systematic review. *Cureus* 2022;14(10):e29862.
  43. Cvetkovic RS, Keating G. Anakinra. *BioDrugs* 2002;16(4):303-11.
  44. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). Научно-практическая ревматология 2022;60(3):280-98 [Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Rheumatology Science and Practice* 2022;60(3):280-98. (In Russ.)].
  45. Yang BB, Gozzi P, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects of heavier vs. lighter body weights. *Clin Transl Sci* 2019;12:371-8.
  46. Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(1):85-94.
  47. Imazio M, Brucato A, Plyumackers N, et al. Recurrent pericarditis in children and adolescents: a multicentre cohort study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17(9):707-12.
  48. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: The AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(18):1906-12.
  49. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27(9):956-64.
  50. Theodoropoulou K, von Scheven-GPte A, Bressieux-Degueldre S, et al. A case of corticosteroid-dependent recurrent pericarditis with different response to two IL-1 blocking agents. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13(Suppl 1):P155-P155.
  51. Avondo S, Andreis A, Casula M, et al. Pharmacologic treatment of acute and recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Panminerva Med* 2021;63(3):314-23.
  52. Imazio M, Andreis A, Piroli F, et al. Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2021; heartjnl-2020-318869.
  53. Wohlford GF, Buckley LF, Vecchió A, et al. Acute effects of interleukin-1 blockade using anakinra in patients with acute pericarditis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020;76(1):50-2.
  54. Lazaros G, Vasileiou P, Danias P, et al. Effusive-constrictive pericarditis successfully treated with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(6):945.
  55. Brucato A, Emmi G, Cantarini L, et al. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: a role for IL-1 receptor antagonism. *Intern Emerg Med* 2018;13(4):475-89.
  56. Andreis A, Imazio M, Giustetto C, et al. Anakinra for constrictive pericarditis associated with incessant or recurrent pericarditis. *Heart* 2020;106(20):1561-5.
  57. Schatz A, Trankle C, Yassen A, et al. Resolution of pericardial constriction with Anakinra in a patient with effusive-constrictive pericarditis secondary to rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 2016;223:215-6.
  58. Shaikat MH, Singh S, Davis K, et al. Efficacy of anakinra for idiopathic and non-idiopathic pericarditis refractory or intolerant to conventional therapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9(8):888-92.
  59. Ocon AJ, Kwiatkowski AV, Peredo-Wende R, Blinkhorn R. Adult-onset Still's disease with haemorrhagic pericarditis and tamponade preceded by acute Lyme disease. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2018225517.
  60. Cafarelli F, Coladonato L, et al. Successful treatment with anakinra of refractory pericarditis in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39:227.
  61. Ahmed T, Meredith D, Klein AL. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) complicated by pericarditis: our experience of two cases and comparative review of literature. *CASE (Phila)* 2021;5(2):126-36.
  62. Karadeniz H, Yamak BA, Egzer HS, et al. Anakinra for the treatment of COVID-19-associated pericarditis: a case report. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020;34(6):883-5.
  63. Perna F, Verecchia E, Pinnacchio G, et al. Rapid resolution of severe pericardial effusion using anakinra in a patient with COVID-19 vaccine-related acute pericarditis relapse: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2022;6(4):ytac123.
  64. Lopalco G, Venerito V, Brucato A, et al. Anakinra effectiveness in refractory polyserositis: An Italian multicenter study. *Joint Bone Spine* 2022;89(2):105299.
  65. Schwier NC. Rilonacept: a newly approved treatment for recurrent pericarditis. *Ann Pharmacother* 2022;56(5):572-81.
  66. Lin D, Klein A, Cella, D, et al. Health-related quality of life in patients with recurrent pericarditis: results from a phase 2 study of rilonacept. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;21:201.
  67. Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. Phase 3 trial of interleukin-1 trap rilonacept in recurrent pericarditis. *N Engl J Med* 2021;384:31-41.
  68. Brucato A, Wheeler A, Luis SA, et al. Transition to rilonacept monotherapy from oral therapies in patients with recurrent pericarditis. *Heart* 2022; 31 October 2022.
  69. Brucato A, Lim-Watson MZ, Klein A, et al.; RHAPSODY Investigators. Interleukin-1 trap rilonacept improved health-related quality of life and sleep in patients with recurrent pericarditis: results from the phase 3 clinical trial RHAPSODY. *J Am Heart Assoc* 2022;11(20):e023252.
  70. Cremer P, Lin D, Wheeler A, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for guiding decision-making on treatment duration: data from RHAPSODY, a Phase 3 Clinical Trial of Rilonacept in Recurrent Pericarditis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(suppl 9).
  71. Kougkas N, Fanouriakis A, Papalopoulos I, et al. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with long-term follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(8):1494-5. d
  72. EpHaHan S, Sahin S, Kasapcopur O. Anaphylactic reaction to anakinra in a child with steroid-dependent idiopathic recurrent pericarditis and successful management with canakinumab. *Cardiol Young* 2019;29(4):549-51.
  73. Signa S, D'Alessandro M, Consolini R, et al. Failure of anti Interleukin-1β monoclonal antibody in the treatment of recurrent pericarditis in two children. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020;18(1):51.
  74. Treatment of Acute Pericarditis With Anakinra. [Aug; 2022]. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03224585>.
  75. Kumar A, Sato K, Verma BR, et al. Quantitative assessment of pericardial delayed hyperenhancement helps identify patients with ongoing recurrences of pericarditis. *Open Heart* 2018;5(2):e000944.
  76. Imazio M, Pivetta E, Palacio Restrepo S, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance for recurrent pericarditis: a case series with long-term follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(8):1494-5.
  77. Ajeganova S, De Becker A, Schots R. Efficacy of high-dose anakinra in refractory macrophage activation syndrome in adult-onset Still's disease: when dosage matters in overcoming secondary therapy resistance. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12:1759720X20974858.
  78. Kumar AK, Yesilyaprak A, Furqan MM, et al. Prognostic value of inflammatory markers in idiopathic recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1644-5.
  79. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation* 2008;118:667-71.
  80. Tombetti E, Giani T, Brucato A, Cimaz R. Recurrent pericarditis in children and adolescents. *Front Pediatr* 2019;7:419.

## Interleukin-1 inhibitors for pericarditis

E.L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Z.N. Sukmarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow,  
<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Pathophysiology of pericarditis involves complex interaction of environmental factors, genetic predisposition and activation of innate and acquired immunity. Pericarditis can be treated with NSAIDs, colchicin, glucocorticoids and immunosuppressive agents. Interleukin (IL)-1 inhibitors, including anakinra, rilonacept and canakinumab, have been proposed as a new treatment for recurrent pericarditis. Anakinra is a recombinant, non-glycosylated form of IL-1Ra that inhibits IL-1 by binding to the IL-1 receptor. Available evidence suggest that anakinra and rilonacept can be effectively used in patients with idiopathic recurrent pericarditis that is resistant to standard therapy. Efficacy of anakinra, particularly at earlier stages of pericarditis, may identify autoinflammatory phenotype of recurrent pericarditis and will contribute to implementation of personalised treatment for this disease.

**Key words.** *Idiopathic recurrent pericarditis, immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, IL-1, anakinra, rilonacept, canakinumab.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** E. Nasonov. Kashirskoye sh., 34A, Moscow, 115522, Russia. [nasonov@irram.ru](mailto:nasonov@irram.ru).

**To cite:** Nasonov EL, Sukmarova ZN. Interleukin-1 inhibitors for pericarditis. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(1):14-20 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-14-20.