title1.QXD_title1.QXD 05.03.20 12:53 Page 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2020, том 29, номер 1. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.В. МОИСЕЕВ *профессор*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П. АРУТЮНОВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

Дж. ВИДИМСКИ *зав. кафедрой кардиологии института усовершенствования врачей и фармацевтов, Прага*

И.И. ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, эндокринологический центр, Москва*

А. ЗАНКЕТТИ *университет Милана, Италия*

В.Т. ИВАШКИН *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

А.Я. ИВЛЕВА *профессор, Москва*

Р.С. КАРПОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии СибГМУ, Томск*

Ж.Д. КОБАЛАВА *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней Российского университета дружбы народов, Москва*

В.Г. КУКЕС *профессор, акад. РАН, кафедра пропедевтики и клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Д. КУРБАНОВ *профессор, директор специализированного центра кардиологии, Ташкент*

Е.Л. НАСОНОВ *профессор, акад. РАН, НИИ ревматологии, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Г. ОГАНОВ *профессор, акад. РАН, центр профилактической медицины, Москва*

В.И. ПЕТРОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии мед. академии, Волгоград*

С.В. СИДОРЕНКО *профессор, НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург*

Д.А. СЫЧЕВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва*

В.П. ФИСЕНКО *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

В.В. ФОМИН *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Е.И. ЧАЗОВ *профессор, акад. РАН, научный руководитель НМИЦ кардиологии МЗ РФ, Москва*

А.Г. ЧУЧАЛИН *профессор, акад. РАН, НИИ пульмонологии, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

М.В. ШЕСТАКОВА *профессор, акад. РАН, директор института диабета, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

5 **Тофацитиниб при ревматоидном артрите: что нового?**

Е.Л. Насонов

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

13 **Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза**

Л.В. Лысенко (Козловская), В.В. Рамеев, С.В. Моисеев, О.В. Благова, Э.И. Богданов, Г.Е. Гендлин, Д.А. Гришина, А.Я. Гудкова, Е.В. Захарова, О.Е. Зиновьева, О.М. Моисеева, С.С. Никитин, В.А. Парфенов, Н.А. Супонева, С.Н. Терещенко

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

25 **Эффективность, клинико-гемодинамические эффекты, безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности**

С.А. Галочкин, Э.Р. Казахмедов , В.В. Толкачева, Н.Х. Багманова

31 **Возможности применения тоцилизумаба у больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией с тяжелой коморбидной патологией: опыт двух российских центров**

Т.В. Бекетова, Э.Н. Оттева, Е.Л. Насонов

36 **Серопозитивный и серонегативный варианты гранулематоза с полиангиитом: влияние АНЦА на клиническую картину и прогноз заболевания**

И.Г. Смирнова, Н.М. Буланов, А.С. Зыкова, Е.А. Макаров, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

ЛЕКЦИИ

41 **Ингибиторы янус-киназ: перспективы применения при ревматоидном и псориатическом артрите и других ревматических заболеваниях**

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

48 **Неврологические осложнения инфекционного эндокардита**

А.И. Данилов, С.Н. Козлов, М.Д. Сливкин

title1.QXD_title1.QXD 05.03.20 12:53 Page 2

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

53 **Внесуставные (системные) проявления ревматоидного артрита**

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, Н.В. Чеботарева, В.В. Рамеев, М.Ю. Бровко, Л.А. Акулкина, Н.Е. Никуленкова, Н.М. Буланов, Т.П. Швецова

61 **Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких**

М.Ю. Бровко, Л.А. Акулкина, В.И. Шоломова, П.И. Новиков, А.Ш. Янакаева, С.В. Моисеев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

67 **Профилактики развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью**

Е.П. Павликова, А.Г. Сорокина, А.В. Потапенко

75 **Клинико-фармакологические подходы к прогнозированию риска падений у пожилых**

В.А. Шалыгин, И.И. Синицина, В.А. Савельева, Е.С. Ильина, Д.А. Сычев

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

80 **Некоторые аспекты безопасности фармакотерапии пожилых пациентов с психическими заболеваниями**

О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова, И.П. Дорфман, С.Е. Батаева

e-mail: avt420034@yahoo.com
www.clinpharm-journal.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2020, 1-4

1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология

2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии

3 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии

4 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати

www.clinpharm-journal.ru
e-mail: avt420034@yahoo.com

ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

На журнал можно подписаться в любом отделении связи. Индексы 71305 и 47217 (на год).

Желающие могут подписаться непосред ственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 400 руб.

ООО "ФАРМАПРЕСС". ИНН 7717030876, КПП 771701001. Расчетный счет 40702810300010188331 в АО ЮниКредит Банк, г. Москва, корр. счет 30101810300000000545, БИК 044525545

В графе назначение платежа указать: за подписку на журнал Клиническая фармакология и терапия и свой адрес.

Если Вы не получили выписанный журнал, просьба сооб щить об этом в редакцию по электронной почте или по телефону (499) 248 53 33. Соответствующий номер будет Вам выслан. Ориентировочные сроки рассылки 4 номеров журнала - (1) март, (2) июнь, (3) сентябрь, (4) ноябрь.

title1.QXD_title1.QXD 05.03.20 12:53 Page 3

CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2020, VOL. 29, ISSUE 1

PERSPECTIVE

5 **Tofacitinib in rheumatoid arthritis: what is new?**
E.L. Nasonov

CLINICAL GUIDELINES

13 **Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis**
L.V. Lysenko (Kozlovskaya), V.V. Rameev, S.V. Moiseev, O.V. Blagova, E.I. Bogdanov, G.E. Gendlin, D.A. Grishina, A.Ya. Gudkova, E.V. Zakharova, O.E. Zinovyeva, O.M. Moiseeva, S.S. Nikitin, V.A. Parfenov, N.A. Suponeva, S.N. Tereshenko

ORIGINAL ARTICLES

25 **Efficacy, clinical and hemodynamic effects, safety and tolerability of sacubitril/valsartan in early initiation in patients with decompensated heart failure**
S.A. Galochkin, E.R. Kazakhmedov, V.V. Tolkacheva, N.Kh. Bagmanova

31 **Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in patients with serious comorbidities: experience of two Russian centers**
T. Beketova, E. Otteva, E. Nasonov

36 **ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis**
I.G. Smirnova, N.M. Bulanov, A.S. Zykova, E.A. Makarov, P.I. Novikov, S.V. Moiseev

LECTURES

41 **Janus-kinase inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis and other rheumatic diseases**
P.I. Novikov, S.V. Moiseev

48 **Neurological complications of infective endocarditis**
A.I. Danilov, S.N. Kozlov, M.D. Slivkin

CLINICAL CASE DISCUSSION

53 **Extraarticular (systemic) manifestations of rheumatoid arthritis**
S.V. Moiseev, P.I. Novikov, N.V. Chebotareva, V.V. Rameev, M.Yu. Brovko, L.A. Akulkina, N.E. Nikulenkova, N.M. Bulanov, T.P. Shevtsova

61 **A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases**
M.Y. Brovko, L.A. Akulkina, V.I. Sholomova, P.I. Novikov, A.S. Yanakaeva, S.V.Moiseev

REVIEW

67 **Prevention of type 2 diabetes in patients with chronic heart failure**
E.P. Pavlikova, A.G. Sorokina, A.V. Potapenko

75 **Predicting the risk of falls in the elderly**
V.A. Shalygin, I.I. Sinitsina , M.I. Savelyeva, E.S. Ilyina, D.A. Sychev

PHARMACOEPIDEMIOLOGY

80 **Safety of pharmacotherapy in the elderly patients with psychiatric diseases**
O.O. Kirilochev, A.R. Umerova, I.P. Dorfman, S.E. Bataeva

e-mail: avt420034@yahoo.com

www.clinpharm-journal.ru

actual1_Layout 1 01.03.20 13:10 Page 5

Тофацитиниб при ревматоидном артрите: что нового?

Е.Л. Насонов[1,2]

[1]ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой", Москва, Россия; [2]Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" (Сеченов ский Университет) Минздрава России, Москва

Для корреспонденции: Е.Л. Насонов. НИИР им. В.А. Насоновой. 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А. nasonov@irramn.ru.

Для цитирования: Насонов Е.Л. Тофацитиниб при ревматоидном артрите: что нового? Клин фармакол тер 2020;29(1):5-12 [Nasonov EL. Tofacitinib in rheumatoid arthritis: what is new? Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(1):5-12 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-5-12.

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении ревматоидного артрита (РА), которые привели к существенному улучшению прогноза у многих пациентов, фундаментальные медицинские проблемы этой патологии — восстановление качества жизни и снижение смертности до популяционного уровня — далеки от разрешения. Это послужило мощным стимулом к изучению новых подходов к фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний, один из которых связан с использованием низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные "сигнальные" молекулы — янус-киназы. В статье рассматриваются современные достижения и тенденции, касающиеся применения ингибиторов янус-киназы в лечении РА.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, цитокины, ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб.*

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением, а нередко и с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) [1]. Патогенез РА определяется сложным взаимодействием факторов окружающей среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются задолго до развития клинических симптомов болезни [2-4]. В течение последнего десятилетия, благодаря расшифровке ведущих звеньев иммунопатогенеза РА, для лечения этого заболевания разработан (и продолжает разрабатываться) широкий спектр инновационных лекарственных препаратов. К ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе моноклональные антитела и рекомбинантные белки, блокирующие активность провоспалительных цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, и новые синтетические препараты (так называемые "малые молекулы"), интерферирующие с внутриклеточными сигнальными белками, которые регулируют синтез медиаторов воспаления [5,6]. Однако, несмотря на большие успехи в ранней диагностике и лечении РА, которые привели к кардинальному улучшению прогноза у многих пациентов, проблема фармакотерапии РА далека от разрешения.

Новое направление фармакотерапии имму новоспалительных ревматических заболеваний связано с разработкой низкомолекулярных химически синтезированных лекарственных препаратов, ингибирующих янус-киназы (*Janus kinase* — JAK) — внутриклеточные нерецепторные тирозинкиназы, участвующие в передаче цитокин-опосредованного сигнала и являющиеся интегральным компонентом внутриклеточного сигнального пути JAK—STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), который регулирует конечные клеточные эффекты более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста [7-9]. Важнейшей фармакологической характеристикой ингибиторов JAK, является обратимость подавления JAK функции, что определяет быстрое развитие и прекращение противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов после назначения и отмены препаратов в процессе лечения пациентов [10]. В зависимости от селективности к различным изоформам JAK, ингибиторы JAK подразделяют на неселективные (пан)ингибиторы JAK и селективные

actual1_Layout 1 01.03.20 13:10 Page 6

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (фаза III) тофацитиниба при РА

Параметры	ORAL Scan [24]	ORAL Sync [25]	ORAL Standard [26]	ORAL Step [27]	ORAL Solo [28]	ORAL Start [29]	ORAL Strategy [30]
Длит. (мес)	24	12	12	6	6	24	12
Число пациентов	797	795	717	399	611	958	1146
Критерии включения	Стабильная доза МТ, ГК и НПВП, эрозии в кистях и стопах	Неадекватный эффект (или токсичность) МТ, ЭТЦ, ИНФ или АДА	Недостаточный эффект МТ (7,5-25 мг/нед)	Неадекватный эффект ингибиторов ФНОα, прием МТ	Неадекватный эффект ≥1 БПВП или ГИБП	≥3 эрозий в кистях или стсопах или IgM РФ или АЦЦП	Неадекватный эффект (или токсичность) МТ
Фон. терапия	МТ, ГК, НПВП	БПВП, ГК	МТ, ГК	МТ, ГК, ГХ	ГК, ГХ	Нет	МТ, НПВП, ГК
Группы пациентов	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 10 мг (3) ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг)	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 10 мг (3) ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг)	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 10 мг (3) ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг) (4) АДА	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 10 мг (3) ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг)	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 10 мг (3) ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг)	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 10 мг (3) ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг)	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 5 мг + МТ (3) АДА + МТ
Первичные конечные точки	ACR20 Индекс Шарпа HAQ DAS28 (СОЭ) <2,6	ACR20 HAQ DAS28 (СОЭ) <2,6	ACR20 HAQ DAS28 (СОЭ) DAS28 (СОЭ) <2,6	ACR20 HAQ DAS28 (СОЭ)	ACR20 HAQ DAS28 (СОЭ) <2,6	ACR70 Индекс Шарпа	ACR20 ACR50 SDAI

Примечание: ГК – глюкокортикоиды, ГХ – гидроксихлорохин; МТ – метототрексат; ЭТЦ – этанерцепт; ИНФ – инфликсимаб; АДА – адалимумаб; ПЛ – плацебо; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированной пептиду

ингибиторы JAK. Следует однако подчеркнуть, что селективность ингибиторов JAK является относительной, не всегда коррелирует с предполагаемой клинической эффективностью и развитием НЛР [11].

Первым представителем класса ингибиторов JAK является тофацитиниб (ТОФА), который широко применяется в клинической практике для лечения РА [12,13]. Углубление знаний об иммунопатогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний, роли JAK в регуляции иммунного ответа и воспаления, а также материалы, накопленные в процессе клинического применения ТОФА при РА, стимулировали разработку новых ингибиторов JAK и расширение показаний для их применения при других иммуновоспалительных ревматических и “неревматических” заболеваниях [8,14-16].

В настоящее время ТОФА, который блокирует преимущественно JAK1 и JAK3 и в меньшей степени JAK2, классифицируется как “таргетный” синтетический базисный противовоспалительный препарат (тсБПВП) [17] и включен в Европейские (EULAR) [18], Американские (ACR) [19] и российские [20] клинические рекомендации по лечению РА и рекомендации Американской коллегии ревматологов по лечению ПсА [21]. Общим официально зарегистрированным показанием для назначения ТОФА является недостаточная эффективность терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ).

Эффективность

Рандомизированные контролируемые исследования. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях фазы III (более 6 тыс. пациентов) (табл. 1 и 2), было показано, что ТОФА, эффективный препарат при раннем и развернутом РА (в комбинации с МТ), в виде монотерапии не уступает по эффективности ингибиторам фактора некроза опухоли (ФНО) α (адалимумаб – АДА), в некоторых случаях позволяет преодолеть резистентность к одному или нескольким ГИБП, включая ингибиторы ФНО α, моноклональные антитела к рецепторам ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ) и блокатор ко-стимуляции Т-клеток (абатацепт – АБЦ) [22], замедляет прогрессирование деструкции суставов. По данным мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, ТОФА по крайней мере не уступает ГИБП в отношении влияния на боль и недомогание при РА [23]. Эффективность и приемлемая безопасность ТОФА, сравнимые с таковыми ГИБП, подтверждены в серии мета-анализов Cochrane [31-34]. При сравнении ТОФА и других ингибиторов JAK существенных различий по эффективности и безопасности терапии не выявлено [35].

Данные долгосрочных расширенных исследований (*long-term extension study – LTE*), являющихся продолжением рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, и материалы *post hoc* анализа результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований фазы III у пациентов с РА подтверждают эффективность и безопасность длительной терапии ТОФА как в комбинации с МТ (и другими БПВП), так и в виде монотерапии, которые сравнимы с таковыми терапии ГИБП [36-43]. При анализе 4967 пациентов, наблюдавшихся в рамках LTE исследований, средняя продолжительность лечения составила 3,5±9,4 года, а средняя “выживаемость” (*survival*) терапии – 4,9 года. За этот период лечение ТОФА было прекращено у 50,7% пациентов, в том числе из-за НЛР – у 42,7% и недостаточ-

actual1_Layout 1 01.03.20 13:10 Page 7

ТАБЛИЦА 2. Эффективность тофацитиниба при РА в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях фазы III

Исследование	Длит. (мес)	Терапия	Эффект по ACR (%)			DAS28-СРБ<2,6 (%)	DAS28-СРБ<3,2 (%)
			ACR20	ACR50	ACR70		
Пациенты, резистентные к МТ или другим БПВП							
ORAL Scan [24]	6	ТОФА 5 мг + МТ (п=321)	51,5***	32,4***	14,6***	7,2	14,3***
		ТОФА 10 мг + МТ (п=316)	61,8***	43,7***	22,3***	16,0***	28,4***
		ПЛ + МТ (п=160)	25,3	8,4	1,3	1,6	3,1
ORAL Sync [25]	6	ТОФА 5 + БПВП (п=315)	52,1***	34,0***	13,0***	8,5***	-
		ТОФА 10 + БПВП (п=318)	56,6***	36,0***	16,0***	12,5***	-
		ПЛ + МТ (п=159)	30,8	12,5	3,1	2,6	-
Пациенты, резистентные к ингибиторам ФНО α							
ORAL Step [27]	3	ТОФА 5 мг + МТ (п=133)	41,7***	26,5***	13,6***	6,7*	14,3*
		ТОФА 10 мг + МТ (п=136)	48,1***	27,8***	10,5***	8,8*	20,8***
		ПЛ + МТ (п=122)	24,4	8,4	1,5	1,7	5,0
Сравнение с АДА							
ORAL Standard [26]	6	ТОФА 5 мг + МТ (п=204)	51,5***	37,0*	20,0*	6,2*	-
		ТОФА 10 мг + МТ (п=201)	56,6***	36,0*	22,0*	12,5***	-
		АДА + МТ (п=204)	47,2***	29,0*	10,0*	6,7*	-
		ПЛ + МТ (п=108)	28,3	12,0	2,5	1,1	-
ORAL Strategy [30]	6	ТОФА 5 (п=384)	65	38	18	10	21
		ТОФА 5 + МТ (п=376)	73	46	25	12	27
		АДА + МТ (п=386)	71	44	21	12	27
	12	ТОФА 5 (п=384)	62	39	21	11	23
		ТОФА 5 + МТ (п=376)	70	48	29	15	27
		АДА + МТ (п=386)	68	46	16	17	33

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по сравнению с плацебо

ной эффективности (или потери эффекта) – у 7,1%. [40]. Риск прерывания лечения ассоциировался с коморбидными заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертония), отрицательными результатами определения ревматоидного фактора (РФ) и антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и предшествующей резистентностью к ингибиторам ФНО α. Пациенты, достигшие ремиссии (или низкой активности) по индексу CDAI, смогли отменить МТ (11,6%) и глюкокортикостероиды (22,2%) без обострения заболевания. Примечательно, что развитие обострения контролировалось при повторном назначении МТ и в меньшей степени глюкокортикостероидов. Не выявлено влияния сопутствующей терапии глюкокортикостероидами на эффективность терапии ТОФА и прогрессирование деструкции суставов и зависимости эффекта ТОФА от дозы МТ (<12,5, 12,5-17,5 или >17,5 мг/нед). Эти данные имеют особое значение для клинической практики, поскольку около трети пациентов не могут принимать МТ из-за развития НЛР или плохой переносимости [44], а длительный прием глюкокортикостероидов, ассоциируется с развитием тяжелых НЛР и увеличением смертности [45].

В этой связи представляют интерес результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ORAL Shift (фаза IIIb/IV) [46-48], в которое были включены 694 пациента со средне-тяжелым/тяжелым РА и неадекватной эффективностью монотерапии МТ. Продолжительность исследования, которое было разделено на две фазы, составила 48 недель. В течение первых 24 недель (фаза I) все пациенты получали ТОФА XR в дозе 11 мг/сут (новая форма препарата с замедленным высвобождением) в комбинации с МТ. Ранее было показано, что ТОФА XR не уступает по эффективности и безопасности стандартному ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки [49]. В последующие 24 недели пациенты, достигшие низкой активности (п=530), были включены в рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором 264 пациентов получали монотерапию ТОФА XR, а 266 пациентов продолжили комбинированную терапию ТОФА и МТ. Установлено, что монотерапия ТОФА XR 11 мг в день не уступала по эффективности комбинированной терапии ТОФА и МТ.

Важные результаты получены R. van Vollenhoven и соавт. [50], которые при ретроспективном анализе исследований ORAL Start и ORAL Standard показали, что при отсутствии значимой динамики индекса CDAI (≥6) или DAS28-СОЭ (≥0) в течение первых трех месяцев терапии ТОФА у пациентов имелся низкий шанс на достижение низкой активности заболевания через 6 месяцев. Сходные данные получены в отношении прогнозирования эффективности терапии МТ и ГИБП [51].

К “предикторам” эффективности ТОФА относят серопозитивность по РФ/АЦЦП (или только АЦЦП) [52] и высокий исходный уровень СРБ, особенно у пациентов, резистентных к ГИБП [53]. Монотерапия ТОФА превосходит по эффективности монотерапию МТ как у пациентов с ранним РА (длительность <1

actual1_Layout 1 01.03.20 13:10 Page 8

года), так и с более развернутой стадией заболевания (длительность более двух лет) [54] и не отличается по эффективности от комбинированной терапии ТОФА и МТ у больных с ранним РА, в то время как при развернутом РА комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия ТОФА. Примечательно, что при раннем РА комбинированная терапия ТОФА и МТ в целом не уступала по эффективности комбинированной терапии АДА и МТ [55]. Эти данные позволяют оптимизировать применение ТОФА в рамках стратегии "Лечение до достижения цели" (Treat To Target) [56].

Данные регистров и наблюдательных исследований. Хотя рандомизированные плацебо-контролируемые исследования занимают центральное место в медицине, основанной на доказательствах, использование "жестких" критериев включения и исключения затрудняет генерализацию полученных данных на всю популяцию пациентов, наблюдаемых в клинической практике [57[. Эта проблема получил название "брешь эффективности-результативности" (*efficacy-effectiveness gap*) [58] и в определенной степени может быть преодолена материалами регистров пациентов, позволяющими составить более полное представление об истинном месте лекарственных препаратов [59-61], включая ТОФА [62], в реальной клинической практике. Рассмотрим некоторые из них.

Материалы Американской административной базы данных свидетельствуют о сходной приверженности к лечению и "выживаемости" терапии ТОФА и ГИБП, включая АДА, этанерцепт (ЭТЦ) и АБЦ [63,64]. Опыт применения ТОФА в Японии [65,66] показал, что на фоне лечения этим препаратом в комбинации с МТ клинический эффект был отмечен у 58% пациентов и не зависел от сопутствующей терапии МТ. Отсутствие эффекта чаще имело место у пациентов с развернутой стадией болезни и резистентностью к предшествующему применению ГИБП. По данным Швейцарского регистра (Swiss Clinical Quality Management registry) [67], в который были включены более 2000 пациентов, получавших ТОФА или ГИБП с различным механизмом действия, риск прерывания лечения на фоне приема ингибиторов ФНО α был выше, чем ТОФА (p=0,03). Неэффективность терапии ТОФА ассоциировалась с резистентностью к терапии ингибиторами ФНО α в анамнезе и увеличением индекса массы тела. По данным немецкого регистра RABBIT (Rheumatoid Arthritis: Observation of Biologic Therapy), только ожирение (индекс массы тела ≥30 кг/м^2), но не увеличение массы тела (25-30 кг/м ^{2}) ассоциировалось со снижением эффективности ТОФА [68]. Результаты применения ТОФА в Канаде [69] (программа поддержки пациентов – eXel support program) (п=4276) свидетельствуют о том, эффективность терапии была ниже у пациентов с резистентностью к одному и нескольким ГИБП (p<0,001). По данным анализа большой когорты пациентов с РА (п=21832, US administrative database, 2012-2014) [70], ТОФА не уступал по эффективности ГИБП независимо от механизма их действия. По данным Израильского регистра пациентов с РА [71], "выживаемость" терапии ТОФА (HR=1,91) была ниже, чем ТЦЗ во всех линиях терапии, и сходной с таковой терапии другими ГИБП, в том числе ЭТЦ (HR=1,65), АБЦ (HR=1,89), голимумабом (HR=1,56). Отмечена связь между снижением "выживаемости" терапии ТОФА и его применением в более "продвинутых" линиях терапии по сравнению с "ранним" назначением (p<0,05) и отсутствие влияния возраста пациентов, длительности заболевания, индекса массы тела, курения и приема МТ.

В Австралийский регистр (OPAL-QUIMI – Optimising Patients Outcome in Australian Rheumatology – Quality Use of Medicine Initiative) [72] вошли 1950 пациентов, у 1300 из которых была инициирована терапия ГИБП, а у 650 – ТОФА. Через 3 мес ремиссия РА (DAS28-СОЭ<2,6) была достигнута у 49,1% и 49,7% пациентов, соответственно, а через 18 мес – у 52,4% и 57,8%. Через 18 мес ремиссия по CDAI/SDAI была отмечена у 29,2/29,0% и 30,9/30,5% пациентов, соответственно. Средняя длительность терапии без потери эффекта в сравниваемых группах было сходной – 33,8 и 34,2 мес, соответственно. При анализе американской административной базы данных (US-based IBM MarketScan) были получены данные о более высокой "выживаемости" терапии (p=0,02) при переходе с АДА на ТОФА (п=287), чем с АДА на ЭТЦ (п=79) [73].

Особый интерес представляют исследования, касающиеся оптимизации терапии РА после достижения ремиссии, а именно изучение возможности снижения дозы препаратов или отмены терапии [74]. В двух исследованиях отмена ТОФА приводила к развитию обострения у 63% [75] и 85% пациентов [76]. В проспективном исследовании [77] вероятность сохранения ремиссии после прекращения лечения ТОФА составила 32%, а повторное назначение препарата позволило быстро достичь ремиссии у 93% пациентов, у которых ТОФА был отменен, и у 100% пациентов, у которых развитие обострения имело место при снижении дозы ТОФА. В другом исследовании временная отмена ТОФА не приводила к снижению эффективности последующей терапии этим препаратом [78]. Сходные данные получены в исследовании, в котором показано, что низкая активность (или ремиссия) сохраняется на фоне снижения дозы другого ингибиторы JAK – барицитиниба (у 67% пациентов в течение 48 недель) [79].

Безопасность

Поскольку в основе механизмов действия ТОФА в широком смысле слова лежит "иммуносупрессия", связанная с подавлением синтеза цитокинов и активации клеток иммунной системы, участвующих не только в развитии воспаления, но и в защите от инфекций, инфекционные осложнения являются наиболее частыми НЛР на фоне лечения этим препаратом [80]. Хотя подавляющее большинство НЛР независимо от дозы ТОФА были легкими или умеренно тяжелыми [81], описано развитие тяжелых оппортунистических инфекций (герпетическая и цитомегаловирусная инфекции,

actual1_Layout 1 01.03.20 13:10 Page 9

туберкулез), а также злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых осложнений, перфорации желудочно-кишечного тракта. В то же время следует подчеркнуть, что у пациентов с РА независимо от лечения наблюдается двукратное увеличение риска госпитализаций, связанных с инфекциями, и тяжелых инфекционных осложнений, в том числе герпеса и туберкулеза, по сравнению с таковым в общей популяции [82].

В целом лечение ТОФА характеризовалось хорошей переносимостью, сходной с таковой ГИБП [83]. Факторами риска инфекционных осложнений были лечение глюкокортикостероидами, высокий исходный индекс HAQ, лимфопения (<500 в мм ^{3}), пожилой возраст, применение ТОФА во второй и третьей линиях терапии, а также принадлежность к азиатской популяции [36,38,39]. Особенно высокая частота герпетической инфекции отмечена в азиатской популяции и у пациентов с длительно текущим РА, которые получали лечение ≥2 ГИБП и глюкокортикостероидами в дозе ≥7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон. Частота герпетической инфекции на фоне лечения ТОФА была примерно в два раза выше, чем на фоне лечения ингибиторами ФНОα, АБЦ и ритуксимабом [80]. Следует особо подчеркнуть, что частота тяжелых НЛР, отмены терапии вследствие НЛР, тяжелых инфекционных осложнений и герпетической инфекции была выше у пациентов, получавших ТОФА в сочетании с глюкокортикостероидами [83-85]. Примечательно, что сопутствующая терапия МТ не увеличивала риск развития герпетической инфекции на фоне лечения ТОФА [85].

Сердечно-сосудистые осложнения [86,87] и гематологические нарушения (снижение концентрации гемоглобина и нейтропения) на фоне лечения ТОФА развиваются редко [88]. Частота злокачественных новообразований, таких как рак легких, молочной железы, лимфомы, меланомы, соответствует популяционной частоте злокачественных образований при РА [89]. Перфорация желудочно-кишечного тракта ассоциируется с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов или дивертикулитом, что соответствует факторам риска развития этих осложнений в общей популяции пациентов с РА [90].

Данные крупного наблюдательного исследования свидетельствуют о сходной частоте венозных тромбозов у пациентов, получавших ТОФА и ингибиторы ФНО α (<1 на 100 пациенто-лет) [91]. В то же время имеются данные об увеличении частоты этого осложнения на фоне лечения барицитинибом [92]. Следует подчеркнуть, что развитие РА ассоциируется с более, чем двукратным увеличением риска венозных тромбозов [93]. Тем не менее, наличие риска венозных тромбозов следует рассматривать как противопоказание для назначения ТОФА в высоких дозах.

Рекомендации

Результаты рандомизированных контролируемых исследований фазы II-III послужили основанием для регистрации ТОФА для лечения умеренно/тяжелого или тяжелого РА при недостаточной эффективности или непереносимости МТ [94]. Рекомендуемая доза ТОФА составляет 5 мг два раза в день (или 11 мг один раз в день для формы препарата с пролонгированным действием). Если в течение первых 3 месяцев терапии ТОФА достигнут умеренный эффект (снижение индекса DAS28>1,2 балла от исходного по критериям EULAR), лечение следует продолжить в течение следующих 3-х месяцев, а при отсутствии эффекта отменить.

До начала терапии все пациенты должны быть скринированы на наличие латентной туберкулезной инфекции. Противопоказаниями для назначения ТОФА или прерывания лечения являются снижение содержания гемоглобина <8 г/дл, абсолютного числа лимфоцитов <500 в мм^{3} или нейтрофилов <1000 в мм^{3}, тяжелая печеночная недостаточность (Child-Pugh класс C). Умеренная печеночная недостаточность (Child-Pugh класс A) не является противопоказанием для назначения ТОФА. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) коррекция дозы ТОФА не требуется, в то время как у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью доза ТОФА не должна превышать 5 мг/сут.

Пожилой возраст пациентов (старше 65 лет) не приводит к увеличению риска НЛР, хотя данные, касающиеся пациентов старше 75 лет, немногочисленны. Ожирение (индекс массы тела >30 кг/м^{2}) ассоциируется со снижением эффективности ТОФА, но в меньшей степени, чем ингибиторов ФНО α. Поскольку на фоне лечения ТОФА (в первую очередь в дозе 10 мг два раза в день) нельзя исключить увеличение риска тромбоза глубоких вен голени и сосудов легких, согласно рекомендациям Европейского агентства по лекарственным средствам (*EMA – European Medicines Agency*), препарат следует с особой осторожностью назначать пациентам, имеющим риск нарушения свертывания крови (тромбозы в анамнезе, злокачественные новообразования, пожилой возраст, прием оральных контрацептивов, гормональная заместительная терапия, длительная иммобилизация, курение, артериальная гипертония, ожирение). Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов, получающих терапию ТОФА, суммированы в табл. 3.

Поскольку ТОФА ослабляет эффекты вакцинации (особенно против пневмококковой инфекции) [95], ее предпочтительно проводить до назначения терапии. ТОФА имеет короткий период полувыведения, поэтому отменять препарат можно за 7 дней до планируемого хирургического вмешательства [96], что значительно меньше, чем при лечении ГИБП. В отличие от ингибиторов ФНОα, тяжелая сердечная недостаточность (III/IV функционального класса по NYHA) не является абсолютным противопоказанием для лечения ТОФА.

В рамках международных рекомендаций ТОФА рассматривался как препарат третьей линии, который следует применять при неэффективности ингибиторов ФНОα и ГИБП с другим механизмом действия [18,19].

actual1_Layout 1 01.03.20 13:10 Page 10

ТАБЛИЦА 3. Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов с РА, получающих противоревматическую терапию [100]

Препарат	Печеночные ферменты (АСТ и АЛТ)	Нейтрофилы и тромбоциты	Липиды	Креатинин
Метотрексат	В начале: каждые 2-4 недели Через 1-3 мес: каждые 1-3 мес Через 6-12 мес: каждые 3 мес или в зависимости от клинических показаний	В начале: каждые 2-4 недели Через 1-3 мес: каждые 1-3 мес Через 6-12 мес: каждые 3 мес или в зависимости от клинических показаний	Не требуется	Каждые 2-4 недели в первые 3 мес, каждые 8-12 недель через 6-12 мес, затем каждые 12 недель
Тофацитиниб	Если ТОФА применяется в виде монотерапии, мониторинг АСТ и АЛТ не требуется Если ТОФА применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ	Если ТОФА применяется в виде монотерапии, в начале каждые 4-8 недель, через 1-2 мес – каждые 3 мес Если ТОФА применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ	В начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 мес – каждые 6 мес	Если ТОФА применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется Если ТОФА применяются в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ

В настоящее время ТОФА (как и другие ингибиторы JAK) начинает занимать все более прочное место в лечении РА в рамках стратегии “Лечение до достижения цели” и, наряду с ГИБП, рассматривается как препарат второй линии, который целесообразно назначать при недостаточной эффективности БПВП пациентам, имеющим факторы риска неблагоприятного прогноза.

При выборе ТОФА в качестве препарата второго или третьего ряда при РА следует иметь ввиду удобный пероральный прием (в отличие от ГИБП, которые вводят парентерально), быстрое развитие анальгетического эффекта, высокую эффективность монотерапии, что имеет особое значение для пациентов, имеющих противопоказания (или непереносимость) для применения МТ [44]. Следует подчеркнуть, что МТ также обладает способностью ингибировать JAK [97], т.е. проявляет частично перекрещивающийся механизм действия с ингибиторами JAK, что теоретически обосновывает эффективность монотерапии этими препаратами. Следует обратить внимание на низкую частоту инфекционных осложнений (в том числе реактивации туберкулезной инфекции), за исключением герпеса, и особенно на эффективность ТОФА у пациентов с РА, резистентных к ГИБП. Важное значение в отношении выбора ТОФА могут иметь данные об его эффективности у пациентов с широким спектром аутоиммунных и аллергических заболеваний [7-9], риск развития некоторых из которых существенно выше при РА, чем в общей популяции [98,99]. Не вызывает сомнения, что ТОФА займет достойное место в арсенале фармакотерапии РА, а его применение при этом заболевании будет неуклонно возрастать.

Конфликт интересов: Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения автора, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний. Автор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Pri - mers 2018;4:18001.
2. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2017;389:2328-37.
3. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология 2017;55(3):277-94 [Naso - nov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(3):277-94 (In Russ.)].
4. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Immunity 2017;46(2):183-96.
5. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология 2017;55(4):409-19. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Prac tice 2017;55(4):409-19. (In Russ.)].
6. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn’s disease and ulcerative colitis? Ann Rheum Dis 2018;77(2):175-87.
7. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov 2017;16:843-62.
8. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2019;57(1):8-16. (In Russ.)].
9. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in inflammatory and autoimmune diseases. BioDrugs 2019;33(1):15-32.
10. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. J Leukoc Biol 2018; 104(3):499-514.
11. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. Rheuma - tology (Oxford) 2019;58(6):953-962.
12. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология 2014;52(2):209-21 [Naso - nov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2014;52(2):209-21 (In Russ.)].
13. Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. Drugs 2017;77(18):1987-2001.
14. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus kinase family in autoimmune skin diseases. Front Immunol 2019;10:2342.
15. Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. Autoimmun Rev 2019;18(11):102390.
16. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2019;58(Suppl 1):i43-54.
17. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014;73(1):3-5.
18. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-77.
19. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2016;68:1-26.
20. Насонов Е.Л. (ред.). Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL (ed.). Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.)].

actual1_Layout 1 01.03.20 13:10 Page 11

21. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2019;71(1):5-32.
22. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2016;75(7):1293-301.
23. Odriozola I, Coste CS, Barnetche T, et al. Is there a specific effect of Jak-inhibitors on pain and fatigue in rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2018;70 Suppl 10.
24. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving MTX twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. Arthritis Rheum 2013; 65(3):559–70.
25. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2013;159(4):253–61.
26. van Vollenhoven R, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012;367:508–19.
27. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman CH, Wollenhaupt J. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with MTX in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase III trial. Lancet 2013;381:451–60.
28. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012;367(6):495–507.
29. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus MTX in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2014;370:2377–86.
30. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al; ORAL Strategy Investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with MTX, and adalimumab with MTX in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase IIIb/IV, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet 2017;390(10093) :457–68.
31. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2016;5:CD012183.
32. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). Cochrane Database Syst Rev 2016;11:CD012437.
33. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis.Cochrane Database Syst Rev 2017;5:CD012657.
34. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2017;3: CD012591.
35. Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. Immunotherapy 2019;11(8):737-54.
36. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open label, long term extension studies. J Rheumatol 2014;41:837–52.
37. Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background MTX, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. Arthritis Res Ther 2016;18:34.
38. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. Ann Rheum Dis 2017;76:1253–62.
39. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. Arthritis Res Ther 2019;21(1):89.
40. Pope JE, Keystone E, Jamal S, et al. Persistence of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies up to 9.5 years. ACR Open 2019;1: 73-82.
41. Fleischmann R, Wollenhaupt J, Cohen S, et al. Effect of discontinuation or initiation of methotrexate or glucocorticoids on tofacitinib efficacy in patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis. Rheumatol Ther 2018;5(1):203-14.
42. Charles-Schoeman C, van der Heijde D, Burmester GR, et al. Effect of glucocorticoids on the clinical and radiographic efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from 6 phase III studies. J Rheumatol 2018;45(2):177-87.
43. Fleischmann R, Mease PJ, Schwartzman S, et al. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. Clin Rheumatol 2017;36(1):15-24.
44. Emery P, Pope JE, Kruger K, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK Inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. Adv Ther 2018;35(10):1535-63.
45. Lu s M, Freitas J, Costa F, et al. An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis. Expert Opin Drug Saf 2019;18(7):581-90.
46. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, et al. Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): a randomized, phase 3b/4, non-inferiority trial. Lancet 2019, august 06. DOI:https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30005-0.
47. Cohen S, Pope J, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of tofacitinib modified-release 11 mg once daily + MTX in RA patients with an inadequate response to MTX: open-label phase results from a global phase 3b/4 MTX withdrawal study [abstract]. Arthritis Rheumatol 2019;71 (suppl 10).
48. Strand V, Pope J, Woolcott J, et al. MTX withdrawal in patients with RA who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily + MTX: An assessment of the impact on the Short Form-36 patient-reported outcome [abstract]. Arthritis Rheumatol 2019;71 (suppl 10).
49. Tanaka Y, Sugiyama N, Toyoizumi S, et al. Modified- versus immediate-release tofacitinib in Japanese rheumatoid arthritis patients: a randomized, phase III, non-inferiority study. Rheumatology (Oxford) 2019;58(1):70-9.
50. van Vollenhoven RF, Lee EB, Fallon L, et al. Tofacitinib in rheumatoid arthritis: lack of early change in disease activity and the probability of achieving low disease activity at month 6. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71(1):71-9.
51. Norvang V, Sexton J, Kristianslund EK, et al. Predicting achievement of the treatment targets at 6 months from 3-month response levels in rheumatoid arthritis: data from real-life follow-up in the NOR-DMARD study. RMD Open 2018;4(2):e000773.
52. Bird P, Hall S, Nash P, et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in Phase III randomised clinical trials of tofacitinib. RMD Open 2019;5(1):e000742.
53. Schwartzman S, van Vollenoven R, Matsumoto A, et al. Efficacy of tofacitinib in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis by baseline C-reactive proteins levels and erythrocyte sedimentation rate. Ann Rheum Dis 2018. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-eular.2676.
54. Fleischmann RM, Huizinga TW, Kavanaugh AF. et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naive patients with early or established rheumatoid arthritis. RMD Open 2016;2:e000262
55. Takeuchi T, Tanaka Y, Sugiyama N, et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate and adalimumab with methotrexate in patients with early (≤2 years) vs established (>2 years) rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from ORAL Strategy [abstract]. Arthritis Rheumatol 2019;71 (suppl 10).
56. van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis – are we there yet? Nat Rev Rheumatol 2019;15(3):180-6.
57. Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y. Limitations of clinical trials in chronic diseases: is the efficacy of methotrexate (MTX) underestimated in polyarticular psoriatic arthritis on the basis of limitations of clinical trials more than on limitations of MTX, as was seen in rheumatoid arthritis? Clin Exp Rheumatol 2015;33(5 Suppl 93):S82-93.
58. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. Nat Rev Drug Discov 2011;10:495-506.
59. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и соавт. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5): 472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to the Russia Arthritis Registry data. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2015;53(5):472-84 (In Russ.)].
60. Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. Nat Rev Rheumatol 2017;13:503-10.
61. Finckh A, Courvoisier D. Lessons learned from rheumatoid arthritis registries. Joint Bone Spine 2018 May;85(3):271-4.
62. Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2019;37:485-95.
63. Harnett J, Gerber R, Gruben D, et al.. Evaluation of real-world experience with tofacitinib compared with adalimumab, etanercept, and abatacept in RA patients with 1 previous biologic DMARD: Data from a U.S. Administrative Claims Database. J Manag Care Spec Pharm 2016;22:1457-71.
64. Smith T, Harnett J, Gruben D, et al. Real-world experience with tofacitinib versus adalimumab and etanercept in biologic-naive patients with RA previously treated with methotrexate: Data from a US Administrative Healthcare Insurance Claims Database. Arthritis Rheumatol 2017;69(S10):Abstract 2831.
65. Mori S, Yoshitama T, Ueki Y. Tofacitinib therapy for rheumatoid arthritis: A direct comparison study between biologic-naive and experienced patients. Intern Med 2018;57:663-70.
66. Iwamoto N, Tsuji S, Tanakatani A et al. Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. PLoS One 2017;12:e0177057.
67. Finckh A, Herzog L, Scherer A. Drug retention of tofacitinib versus biologic antirheumatic agents in rheumatoid arthritis: observational data from the Swiss SCQM registry. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl. 2):267.
68. Meibner V, Baganz L, Schneider M, et al. Baricitinib and tofacitinib in real life-does obesity impact response to Janus kinase inhibitor therapy in rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2018;70(Suppl 10), abstr. 1518.
69. Pope J, Bessette L, Jones N, et al. Experience with tofacitinib in Canada: patient characteristics and treatment patterns in rheumatoid arthritis over 3 years. Rheumatology (Oxford) 2019 Aug 13. pii: kez324. doi: 10.1093/rheumatology/kez324.
70. Machado MA, Moura CS, Guerra SF, et al. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. Arthritis Res Ther 2018;20(1):60.
71. Croiteru A, Lidar M, Reitblat T, et al. Real Life Retention of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. Arthritis Rheumatol 2019;71 (suppl 10).
72. Bird P, Littlejohn G, Butcher B, et al. Evaluation of effectiveness and usage patterns of tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis in Australia: An analysis from the OPAL-QUMI Real World Dataset [abstract]. Arthritis Rheumatol 2019;71 (suppl 10).
73. Harnett J, Smith T, Woolcott J, Gruben D, Murray C. Impact of TNF Inhibitor Cycling with Adalimumab and Etanercept vs Switching to Tofacitinib [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl 10).
74. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. Ann Rheum Dis. 2016;75(8):1428-37.
75. Kubo S, Yamaoka K, Amano K, et al. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre,

actual1_Layout 1 01.03.20 13:10 Page 12

observational study. Rheumatology (Oxford). 2017;56(8):1293-301.
76. Parez-Roman DI, Ortiz-Haro AB, Ruiz-Medrano E, et al. Outcomes after rheumatoid arthritis patients complete their participation in a long-term observational study with tofacitinib combined with methotrexate: practical and ethical implications in vulnerable populations after tofacitinib discontinuation. Rheumatol Int 2018;38(4):599-606.
77. Mori S, Ueki Y. Outcomes of dose reduction, withdrawal, and restart of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational study. Clin Rheumatol. 2019 Aug 9. doi: 10.1007/s10067-019-04721-z.
78. Kaine J, Tesser J, DeMasi R, et al. Efficacy of tofacitinib after temporary discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of Data from open-label long-term extension studies. Ann Rheum Dis 201877(Suppl 2):69-70.
79. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. Ann Rheum Dis 2019;78(2):171-8.
80. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol 2017;13(5):320.
81. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2019;58(Supplement 1):i34-42.
82. Atzeni F, Masala IF, di Franco M, Sarzi-Puttini P. Infections in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2017;29(4):323-30.
83. Kivitz AJ, Cohen S, Keystone E, et al. A pooled analysis of the safety of tofacitinib as monotherapy or in combination with background conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a Phase 3 rheumatoid arthritis population. Semin Arthritis Rheum 2018;48(3):406-15.
84. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. Arthritis Rheumatol 2017;69(10): 1960-8.
85. Curtis JR, Xie F, Bernatsky S, et al. Herpes zoster in tofacitinib users with and without concomitant methotrexate and glucocorticoids. Arthritis Rheumatol 2019;70(Suppl 10), abstract 665.
86. Xie W, Huang Y, Xiao S, et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2019;78:1048-54.
87. Nurmohamed M, Choy E, Lula S, et al. The impact of biologics and tofacitinib on cardiovascular risk factors and outcomes in patients with rheumatic disease: A systematic literature review. Drug Saf 2018;41(5):473-88.
88. Schulze-Koops H, Strand V, Nduaka C, et al. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. Rheumatology (Oxford) 2017;56(1):46–57.
89. Mariette X, Chen C, Biswas P, et al. Lymphoma in the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical development program. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017. https://doi.org/10.1002/acr.23421.
90. Curtis JR, Lanas A, John A, et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(12):1819–28.
91. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib versus those receiving tumor necrosis factor inhibitors: An observational cohort study. Arthritis Rheumatol 2019 71(6):892-900.
92. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2019;71(7):1042-55.
93. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013;65: 1600–7.
94. Tofacitinib: Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf
95. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2016;75:687–95.
96. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. Arthritis Rheumatol 2017;69:1538–51.
97. Gremese E, Alivernini S, Tolusso B, et al. JAK inhibition by methotrexate (and csDMARDs) may explain clinical efficacy as monotherapy and combination therapy. J Leukoc Biol 2019;106(5):1063-8.
98. Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, et al. Family history of rheumatologic, autoimmune, and non-autoimmune diseases and risk of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019 Nov 30. doi: 10.1002/acr.24115.
99. Emamifar A, Jensen Hansen IM. Medicine (Baltimore). The influence of thyroid iseases, diabetes mellitus, primary hyperparathyroidism, vitamin B12 deficiency and other comorbid autoimmune diseases on treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: An exploratory cohort study. Medicine (Baltimore) 2018;97(21):e10865.
100. Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of routine laboratory monitoring for patients with rheumatoid arthritis receiving biologic or nonbiologic DMARDs. Int J Rheumatol 2017;2017:9614241.

Tofacitinib in rheumatoid arthritis: what is new?

E.L. Nasonov

Nasonova Scienitific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Despite success in the early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (RA) and significant improvement in prognosis, the fundamental issues, that is, improvement of patients' quality of life and reduction in mortality up to population level, have not been yet solved. These drawbacks stimulated the development of new approaches to the treatment of immune-mediated inflammatory diseases, including the use of small-molecule agents inhibiting intracellular signal pathways that involve Janus-kinases. An article reviews the current trends in the administration of Janus-kinases inhibitors in RA patients.

Key words. *Rheumatoid arthritis, Janus-kinase inhibitors, cytokines, tofacitinib.*

Conflict of interest: Author receives fees from pharmaceutical companies for lectures, participation in the advisory boards, clinical trials.

Correspondence to: E.L. Nasonov. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Kashirskoye, 34A, Moscow, 115522, Russia. nasonov@irramn.ru.

To cite: Nasonov EL. Tofacitinib in rheumatoid arthritis: what is new? Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(1):5-12. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-5-12.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза

Л.В. Лысенко (Козловская)[1], В.В. Рамеев[1], С.В. Моисеев[1], О.В. Благова[2], Э.И. Богданов[3], Г.Е. Гендлин[4], Д.А. Гришина[5], А.Я. Гудкова[6], Е.В. Захарова[7], О.Е. Зиновьева[8], О.М. Моисеева[9], С.С. Никитин[10], В.А. Парфенов[8], Н.А. Супонева[5,10], С.Н. Терещенко[11]*

*См. в конце статьи

Для корреспонденции: В.В. Рамеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. vvrameev@mail.ru

Для цитирования: Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клин фармакол тер 2020;29(1):13-24 [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy 2020;29(1):13-24 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.

В клинических рекомендациях, подготовленных специалистами различного профиля, рассматриваются методы диагностики и лечения системного амилоидоза, в том числе AA (вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, включая ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, аутовоспалительные заболевания, хронические нагноения, злокачественные опухоли и др.), AL (амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях – идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема) и ATTR (транстиретиновый; семейные формы полиневропатического, кардиопатического и другого амилоидоза, системный старческий амилоидоз). Диагноз амилоидоза, который можно заподозрить на основании клинических данных, необходимо подтвердить при гистологическом исследовании (окрашивание препаратов ткани конго-красным с последующей микроскопией в поляризованном свете). Чтобы замедлить или приостановить прогрессирование амилоидоза любого типа, необходимо добиться уменьшения количества (или, если возможно, удаления) белков-предшественников путем лечения хронического воспаления при AA-амилоидозе или подавления пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов при AL-амилоидозе. Для замедления прогресирования ATTR-амилоидоза у пациентов с полиневропатией применяют тафамидис, который ингибирует диссоциацию мутантного транстиретина и снижает его амилоидогенность.

Ключевые слова. *Системный амилоидоз, AA, AL, ATTR, клинические рекомендации, диагностика, лечение.*

Определение, классификация, группы риска и принципы диагностики

Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида. Специфическое свойство амилоида, отличающее его от других фибриллярных белков стромы, – способность к двойному лучепреломлению, что проявляется свечением в поляризованном свете предварительно окрашенных конго-красным препаратов амилоида с изменением красного цвета конгофильных амилоидных отложений на яблочно-зеленый (дихроизм).

В основе амилоидогенеза лежит синтез большого количества нестабильных белков-предшественников, которые агрегируются с образованием амилоидной фибриллы. Ключевое значение имеет амилоидогенность основного белка-предшественника амилоида, специфичного для каждой формы амилоидоза (в настоящее время известно более 30 таких белков), обозначение которого положено в основу современной классификации заболевания (ВОЗ, 2016 г.). Названия типов амилоида включают в себя букву A, означающую “амилоид”, и обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида – A (амилоидный A-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин), β_2M (β_2-микроглобулин), B (B-протеин), IAPP (островковый амилоидный полипептид). Используют также производные наиме-

guide1_Layout 1 01.03.20 13:22 Page 14

ТАБЛИЦА 1. Современная классификация амилоидоза (ВОЗ)

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и синдроме Макла-Уэллса
AL	λ, κ-легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях – идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полиневропатического, кардиопатического и др. амилоидоза, системный старческий амилоидоз
$A\beta_2M$	β_2-микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полиневропатия
AApoAI	Аполипопротеин A-I	Амилоидная полиневропатия (III тип по van Allen, 1956 г.)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
$A\beta_2$	β-белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом
APrPScr	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2 типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медуллярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин C	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Исландия)

нования – иммуноглобулиновый амилоидоз (AL), транстиретиновый (ATTR) и др. (табл. 1) [1-3]. Следует отметить, что Международная классификация болезней (МКБ) 10-го пересмотра базируется на клиническом принципе, не учитывает особенности патогенеза различных форм амилоидоза и не позволяет обосновать адекватное лечение.

AA-амилоидоз чаще всего развивается при ревматоидном артрите, серонегативных спондилоартропатиях, аутовоспалительных наследственных периодических лихорадках, в том числе периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадке), а также при хронических нагноениях, туберкулезе. AA-амилоид образуется из сывороточного предшественника SAA (*serum amyloid A*) – острофазового белка, продуцируемого в значительных количествах в ответ на воспаление. По этой причине AA-амилоидоз называют также реактивным или вторичным.

Клинические формы AL-амилоидоза обусловлены единым этиологическим фактором – B-лимфоцитарной дискразией, характеризующейся формированием аномального клона плазматических или B-клеток в костном мозге, которые продуцируют аномальные иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью (легкие цепи моноклонального иммуноглобулина, чаще λ, реже κ-типа). При первичном AL-амилоидозе плазмоклеточная дискразия относительно более доброкачественная, в то время как при B-гемобластозах (множественной миеломе, болезни Вальденстрема и др.) она обладает признаками злокачественной опухоли. Аномальный амилоидогенный клон плазматических клеток может формироваться также из плазмоцитов, локализующихся вне костного мозга, что может привести к развитию локального амилоидоза. Наиболее распространенные локальные формы AL-амилоидоза – амилоидоз трахеи, бронхов и гортани, мочевого пузыря. Выявление плазмоклеточной дискразии необходимо для диагностики AL-амилоидоза, а также для оценки его риска и дифференциального диагноза.

ATTR-амилоидоз является необратимо прогрессирующим заболеванием с высокой степенью инвалидизации вследствие тяжелого поражения сердца, периферической и/или автономной полиневропатии. Пациенты обычно умирают в течение 10-12 лет от первых проявлений. Развитие ATTR-амилоидоза обусловлено мутациями в молекуле транстиретина или возрастным нарушением секреции тетрамеров транстиретина печенью. В обоих случаях происходит распад тетрамеров транстиретина до мономеров, обладающих выраженной конформационной нестабильностью.

Рекомендации:

- Скрининг AA-амилоидоза следует проводить в следующих группах риска: серопозитивные и серонегативные хронические полиартриты (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, ювенильный хронический артрит, псориатический артрит, синдром Рейтера и др.), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), аутовоспалительные заболевания (подагра тяжелого рецидивирующего течения, семейные периодические лихорадки – периодическая болезнь, криопиринопатии, TRAPS, гипериммуно глобулинемия D), хронические нагноения (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, остеомиелит и др.), злокачественные солидные опухоли [1,2,4-6].
- Риск AA-амилоидоза у больных с хроническими воспалительными заболеваниями повышается при персистирующем увеличении уровней маркеров острой фазы воспаления (C-реактивный белок, SAA), наличии анемии хронических заболеваний (с повышением уровня ферритина крови), особенно в сочетании с суставным синдромом (синовитом) [4,6-12]. Динамический контроль за уровнем этих показателей необходим также при мониторировании течения диагностированного AA-амилоидоза. Для оценки

guide1_Layout 1 01.03.20 13:22 Page 15

риска развития или прогрессирования АА-амилоидоза в условиях преимущественного аутовоспаления или с целью выявления субклинической активации воспаления можно определять сывороточный маркер нейтрофильной активности S100A12 (кальгранулин) [4,13-15].

- Диагностика аутовоспалительных заболеваний предполагает, в первую очередь, проведение генетического исследования на мутации генов *MEFV* (пирин), *NLRP3* (криопирин), *TRAPS* (рецептор к фактору некроза опухоли альфа), мевалонаткиназы [4,16-25].
- Высокая частота олигосекреторных моноклональных гаммапатий у лиц старше 50 лет требует скринингового обследования этой группы лиц на предмет моноклональных гаммапатий. Наиболее чувствительным и недорогим турбидиметрическим методом для скрининговой диагностики являет Freelite-метод количественной оценки уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов. Все больные с плазмоклеточными дискразиями и лимфопролиферативными заболеваниями входят в группу риска AL-амилоидоза [26-34].
- У пациентов с морфологически подтвержденным амилоидозом диагностика AL-амилоидоза предполагает проведение иммунохимического исследования с применением высокочувствительных методов – иммунофиксации сыворотки и суточной мочи, количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов (Freelite) [26-35].
- Помимо выявления моноклональной гаммапатии, диагностика плазмоклеточной дискразии предполагает выявление и оценку количества плазмоцитов костного мозга, а также их структурных особенностей. Применение цитогенетического исследования и иммунофенотипирования плазмоцитов важно для уточнения клональности и злокачественности аберрантного клона плазматических клеток, в особенности в редких случаях неинформативности иммунохимического исследования крови и суточной мочи [26,33-34,36,37].
- Важное значение в диагностике плазмоклеточных дискразий имеют также иммуногистохимические методы выявления патологического клона плазматических клеток. Это особенно важно для диагностики, типирования и лечения локального варианта AL-амилоидоза [35].
- ATTR-амилоидоз следует подозревать у пациентов с полиневропатией, необъяснимым чередованием запоров и диареи, синдромом карпального канала, особенно при наличии полиневропатии, синдрома карпального канала, кардиомиопатии у родственников. Важными симптомами являются геморрагии, фестончатый край зрачка, потеря массы тела, снижение зрения [38-47].
- Диагностика амилоидоза основывается на результатах морфологического исследования [1-2,39,48].
- При системном амилоидозе для диагностики амилоидного поражения органа нет необходимости проводить его биопсию у больных с ранее верифицированным диагнозом амилоидоза по результатам биопсии другого органа. Однако точная диагностика возможна только с помощью морфологического исследования [1,48].
- С целью выявления амилоида необходимо окрашивание препаратов ткани красителем конго-красный с последующей микроскопией в поляризованном свете. Окончательный диагноз амилоидоза устанавливают при выявлении конгофильных масс, обладающих способностью к яблочно-зеленому или желтоватому свечению в поляризованном свете [1,39,48]. Для более точной диагностики амилоидоза применяют также метод окраски тиофлафином Т, который дает светло-зеленое свечение амилоида [1,2].
- При системном амилоидозе информативна биопсия прямой или двенадцатиперстной кишки (с захватом подслизистого слоя). ATTR-амилоид отличается слабой конгофилией. По этой причине выявить этот тип амилоида нередко удается только при повторных биопсиях из разных органов – аспирационной биопсии подкожной жировой клетчатки, биопсии слюнных желез губ и др. Наиболее эффективна биопсия пораженного органа [1-2,39,48]. У пациентов с синдромом запястного канала исследованию на амилоид необходимо подвергать ткань, удаленную при оперативной декомпрессии запястного канала.
- Не рекомендуется проводить биопсию подкожной жировой клетчатки у больных инсулинозависимым сахарным диабетом, так как в местах иньекций инсулин может агрегировать и формировать амилоидные депозиты [48].
- Для дифференциальной диагностики АА-амилоидоза от AL- и ATTR-амилоидоза используют окрасочные методы при тщательном учете клинических предпосылок разных типов амилоидоза [48,49].
- Наиболее эффективным методом типирования является иммуногистохимическое исследование. Поскольку некоторые антисыворотки могут давать перекрестные реакции с разными типами амилоида, исследование целесообразно проводить с панелью антисывороток. Для неспециализированных терапевтических и нефрологических стационаров рекомендуется применение панели антисывороток к SAA, разным типам тяжелых цепей иммуноглобулинов, легким цепям иммуноглобулинов λ и κ, транстиретину. Важно также использовать антисыворотки к фибриногену [36,50].
- Для диагностики ATTR-амилоидоза необходимо генетическое исследование на наличие мутации гена транстиретина [39].

Клинические проявления

Для вторичного АА-амилоидоза характерно более раннее начало, чем для AL-амилоидоза (средний возраст больных составляет около 40 и 65 лет, соответственно). ATTR-амилоидоз, несмотря на наследственную приро-

guide1_Layout 1 01.03.20 13:22 Page 16

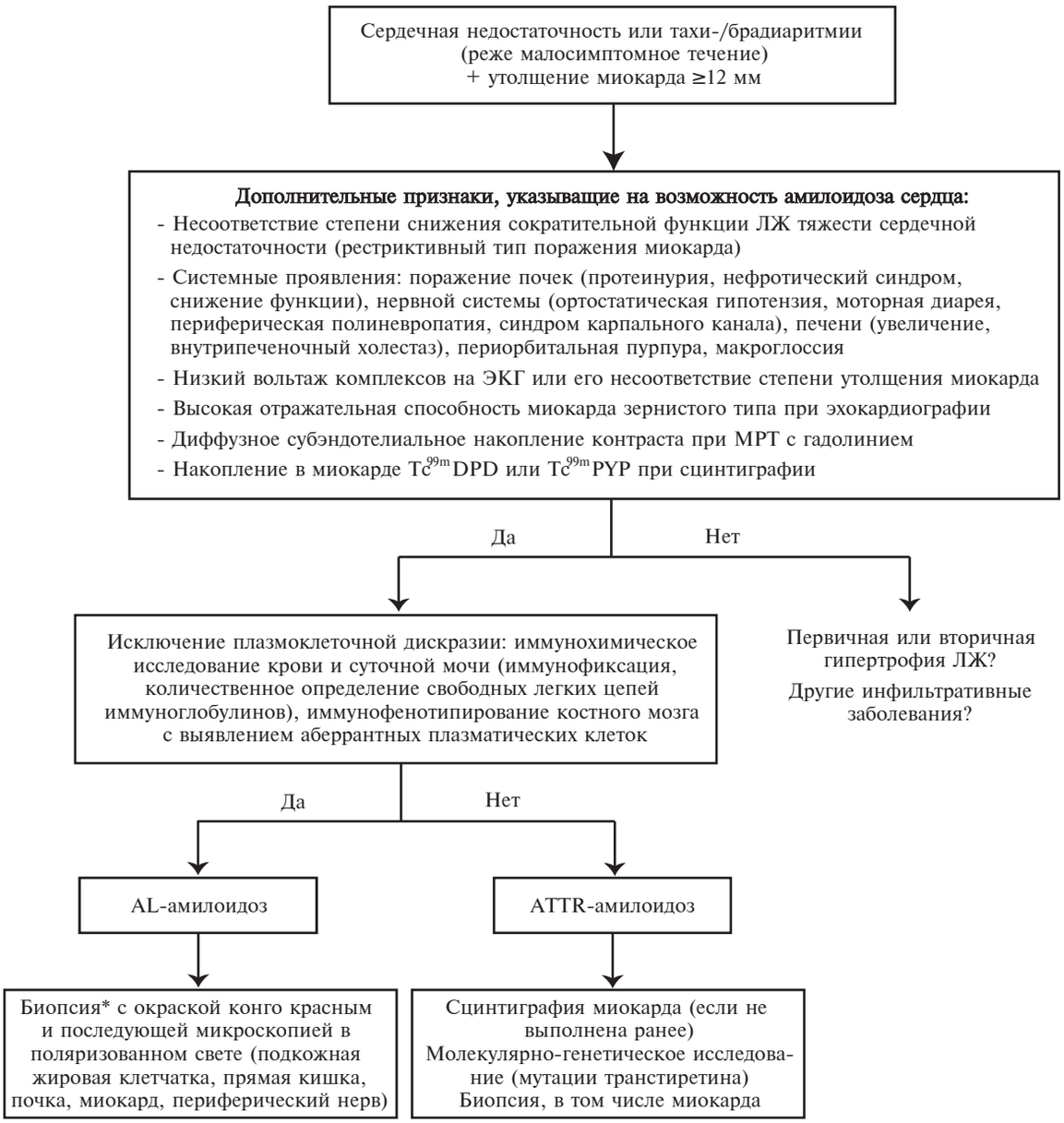

Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики амилоидоза сердца. *Если предполагается амилоидоз сердца, то скрининговую биопсию (подкожной жировой клетчатки, слизистой оболочки прямой кишки) целесообразно выполнить параллельно с другими исследованиями. При отрицательном результате показана биопсия пораженного органа, включая сердце

ду, характеризуется низкой пенетрантностью и также проявляется обычно после 35 лет.

Поражение почек – ведущий клинический признак AA- и AL-амилоидоза, наблюдающийся практически у всех больных. Поражение почек встречается и у больных с многими формами семейного амилоидоза (AFib, ALys, AGel и др.). При ATTR-амилоидозе нефропатия отмечается лишь у 20-23% больных. Клинически амилоидная нефропатия характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с последовательной сменой стадий: протеинурия, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность (ХПН). Иногда возможно развитие ХПН без предшествующего нефротического синдрома.

Поражение сердца развивается у подавляющего большинства больных AL-амилоидозом и у 50-60% пациентов с ATTR-амилоидозом, но не характерно для AA-амилоидоза (рис. 1). При эхокардиографии у боль-

guide1_Layout 1 01.03.20 13:22 Page 17

ных амилоидозом сердца наблюдается утолщение межжелудочковой перегородки и стенки левого желудочка (чаще симметричное), которое не сопровождается электрокардиографическими признаками гипертрофии миокарда. У части больных отмечается снижение вольтажа зубцов на ЭКГ, хотя отсутствие этого признака не исключает диагноз амилоидоза сердца. Нарушение диастолической функции левого желудочка (рестриктивный тип) приводит к развитию сердечной недостаточности, которая быстро прогрессирует, плохо поддается лечению и почти у 50% пациентов оказывается причиной смерти. Кроме того, у больных амилоидозом сердца часто наблюдаются различные аритмии и нарушения проводимости.

При AL-амилоидозе и особенно ATTR-амилоидозе часто встречается ортостатическая артериальная гипотензия – вариант сосудистой недостаточности, при которой сосуды теряют способность поддерживать нормальное артериальное давление в условиях ортостатических нагрузок. Она проявляется ощущением дурноты и потемнением в глазах в ортостазе в сочетании с резким снижением АД. Обычно этот симптом связан с дисфункцией автономной нервной системы (амилоидоз нервных сплетений сосудов). Тяжелая ортостатическая гипотензия сопровождается обмороками, а иногда приводит к развитию острого нарушения мозгового кровообращения.

Поражение желудочно-кишечного тракта может проявляться, особенно при AL-амилоидозе, тяжелой диареей или динамической непроходимостью, которые чаще связаны с нарушениями моторики кишечника вследствие дисфункции автономных нервных сплетений. Иногда выявляют изъязвления или перфорацию стенок с возможным кровотечением. При поражении пищевода возможна дисфагия.

Поражение печени при AA- и AL-типах амилоидоза наблюдают практически в 100% случаев. Функция печени чаще остается сохранной, редким признаком амилоидоза печени является внутрипеченочная портальная гипертензия. При некоторых вариантах семейного ALys-амилоидоза описаны тяжелые спонтанные внутрипеченочные кровотечения.

Увеличение селезенки, обусловленное амилоидным поражением, отмечается у большинства больных и обычно сопутствует увеличению печени.

Поражение нервной системы, представленное симптомами периферической соматической и автономной невропатии, отмечают у 17-35% больных AL-амилоидозом и практически у всех пациентов с наследственной амилоидной полиневропатией разных типов (ATTR, AApoA1 и др.). В большинстве случаев развивается дистальная симметричная полиневропатия с неуклонно прогрессирующим течением, различные дисфункции автономной нервной системы. Реже выявляют двусторонний синдром запястного канала, обусловленный сдавлением срединного нерва депозитами амилоида.

Поражение кожи наблюдают почти у 40% больных AL-амилоидозом. Помимо параорбитальных геморрагий описаны также папулы, бляшки, узелки, пузырьковые высыпания, склеродермоподобная индурация кожи.

Амилоидные отложения в мышцах чаще встречаются при AL-амилоидозе. Макроглоссия – патогномоничный симптом AL-амилоидоза, развивающийся примерно у 20% пациентов.

Редким проявлением амилоидоза, описанным при AL- и, в особенности, ATTR-типах, бывает поражение глаз (сухой кератоконъюнктивит, вторичная глаукома, помутнение стекловидного тела, дисфункции зрачка).

Клиническая картина других типов амилоидоза варьируется в зависимости от основной локализации и распространенности амилоидных депозитов, которые иногда могут быть значительными и напоминать проявления AL-амилоидоза.

Рекомендации:

- Наиболее типичное проявление амилоидоза почек – изолированная протеинурия более 0,5 г/сут, чаще нефротического уровня. Иногда при множественной миеломе важное значение приобретает иммунохимическое электрофоретическое исследование мочи для отличия альбуминурии в рамках амилоидоза и протеинурии переполнения (наличие в моче белка Бенс-Джонса, реакция термопреципитации белка Бенс-Джонса не обладает достаточной информативностью). Для установления связи протеинурии с амилоидозом необходимо также исключить протеинурию, связанную с диабетической нефропатией и гипертонической почкой [4,5,29,48,51-56].
- На амилоидоз сердца указывает утолщение межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка более 12 мм при эхокардиографии, особенно в сочетании с низкоамплитудной ЭКГ. Дифференциальный диагноз проводят с гипертрофией левого желудочка, которая может быть следствием артериальной гипертонии, аортальных пороков, гипертрофической кардиомиопатии и других причин [29,37-39,42,48,51-53,57-62].
- Характерное проявление амилоидоза сердца – низкая амплитуда желудочковых комплексов на ЭКГ (менее 5 мм в отведениях от конечностей). Патологические Q-зубцы у больных амилоидозом нередко являются псевдоинфарктными (вследствие электрически нейтральных отложений амилоида, имитирующих рубцовые изменения), однако при амилоидозе коронарных артерий возможно развитие и истинного инфаркта миокарда [29,37-39,42,48,51-53,56-62].
- При амилоидозе сердца наблюдается рестриктивное нарушение диастолической функции левого желудочка, фракция выброса часто остается нормальной, или степень ее снижения не соответствует тяжести сердечной недостаточности [29,37-39,42,48,51-53,56-62].
- Всем больным с амилоидозом сердца необходимо проведение стандартной эхокардиографии с доппле-

guide1_Layout 1 01.03.20 13:22 Page 18

рометрической оценкой трансмитрального кровотока, при наличии технической возможности оправдано также проведение тканевой допплерометрии миокарда для более точной оценки внутрисердечной гемодинамики. В стандарт обследования больных амилоидозом сердца входят также ЭКГ и суточное мониторирование АД и ЭКГ [1,2,29,37-39,42,48,51-53,56-62].

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием гадолинием с высокой вероятностью выявляет инфильтративный характер поражения миокарда и имеет особое диагностическое значение при “изолированном” поражении сердца [48,56,60-62].
- Амилоидную инфильтрацию сердца позволяет выявить также сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом технеция, особенно при наличии трудностей в морфологической диагностике ATTR-амилоидоза, для которого характерна слабая конгофилия пораженных тканей. Интенсивное накопление радиоактивного препарата в миокарде (2+/3+) в сочетании с утолщением миокарда неясной этиологии указывает на высоко вероятный ATTR-амилоидоз, если у пациента исключен диагноз AL-амилоидоза (рис. 1) [39,42,58-59,62].
- Диагноз амилоидоза сердца может быть подтвержден при биопсии миокарда. Однако проведение этого исследования обычно не требуется при наличии типичных эхокардиографических изменений у пациентов с амилоидозом, установленным при биопсии другого органа, например, почки или слизистой оболочки прямой или двенадцатиперстной кишки.
- Диагностика периферической амилоидной полиневропатии основывается на клинической оценке неврологических проявлений: обычно выявляют различные нарушения чувствительности, в частности температурной и болевой. Из-за поражения преимущественно мелких немиелинизированных волокон электромиография и исследование скорости проведения нервного импульса обычно неинформативны для ранней диагностики амилоидной полиневропатии [38,39]. Доминирование жалоб, связанных с поражением нервной системы, является отличительной чертой ATTR-амилоидоза.
- Электромиография наряду с другими нейрофизиологическими методами (количественное сенсорное тестирование, конфокальная микроскопия нервов роговицы, оценка состояния интраэпидермальных нервных волокон в биоптате кожи) может использоваться для оценки характера (признаки аксонального и/или аксонально-демиелинизирующего типа поражения двигательных и чувствительных волокон нервов конечностей) и тяжести неврологических нарушений. Электромиография в сочетании с ультразвуковым исследованием периферических нервов позволяет объективизировать их повреждение в анатомически узких каналах (туннельные невропатии) [38,39].
- Признаками I стадии амилоидной полиневропатии являются незначительные нарушения чувствительности по полиневропатическому типу, более выраженные в ногах, пациент сохраняет способность к самостоятельной ходьбе. При II стадии полиневропатии из-за нарастания чувствительных и присоединения двигательных нарушений в виде нижнего периферического преимущественно дистального парапареза походка пациента нарушается, требуется опора на трость или костыли. На III стадии тяжелые двигательные нарушения приковывают пациента к постели, передвижение возможно только на инвалидной коляске [38,39,46].
- Поражение вегетативной нервной системы чаще всего проявляется ортостатической гипотензией разной степени тяжести. Однако систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. может быть обусловлено низким сердечным выбросом у больных с сердечной недостаточностью или гиповолемией при тяжелом нефротическом синдроме. Другие частые проявления поражения вегетативной нервной системы – моторная диарея, дисфункция мочевого пузыря, половой сферы, гипогидроз [1,2,38,51]. Наряду с моторной диареей причиной значительного (на 9-18 кг) снижения массы тела могут быть нарушения трофики мышц [38,39].
- Двусторонний синдром запястного канала наиболее характерен для ATTR-, β_2M- и AL-амилоидоза и проявляется интенсивными болями и парестезиями в I-III пальцах кистей с постепенной атрофией мышц тенара [38,39].
- МРТ головного мозга с контрастным усилением проводят при наличии клинических признаков поражения центральной нервной системы [38,39].
- Основным признаком амилоидоза печени является ее увеличение, наиболее специфична гепатомегалия более 15 см по данным компьютерной томографии. У больных амилоидозом печени обычно выявляют также холестаз (повышение активности щелочной фосфатазы и/или γ-глютамилтранспептидазы в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы). Ложная диагностика амилоидоза печени возможна у больных с тяжелой застойной правожелудочковой недостаточностью [2,4,48,51].
- Для выявления амилоидоза печени, селезенки и почек всем пациентам проводят ультразвуковое исследование этих органов, в некоторых случаях необходимо проведение компьютерной томографии брюшной полости [2,48].
- Диарея вследствие инфильтрации амилоидом стенки желудочно-кишечного тракта возникает редко, такую диарею трудно дифференцировать от моторной диареи в рамках поражения вегетативной нервной системы. Наиболее надежно вовлечение желудочно-кишечного тракта при амилоидозе устанавливают по результатам морфологического исследования. Однако обнаружение амилоида только в стенках сосудов желудочно-кишечного тракте не является критерием

guide1_Layout 1 01.03.20 13:22 Page 19

его поражения, необходимо обнаружение амилоидных депозитов в интерстиции подслизистого слоя кишечника [1-2,5,48,52].

- Нодулярный легочный и трахеобронхиальный амилоидоз за редким исключением – это проявление локального AL-амилоидоза. Для системного AL-амилоидоза характерно обнаружение диффузного интерстициального легочного амилоидоза. В связи с редкостью дыхательной недостаточности необходимости в морфологической верификации легочного амилоидоза обычно не возникает. Наиболее информативным методом диагностики амилоидоза легких является компьютерная томография [1,2,48]. У больных локальным трахеобронхиальным AL-амилоидозом важными методами мониторирования течения заболевания являются ларингоскопия и бронхоскопия [27,48].
- На амилоидоз плевры указывает рецидивирующий плевральный выпот, который не зависит от эффективности лечения отечного синдрома, обусловленного сердечной недостаточностью или нефротическим синдромом. При амилоидном поражении плевры жидкость, полученная во время пункции плевральной полости, нередко содержит примесь крови. При амилоидозе плевры эвакуация плеврального выпота, как правило, малоэффективна из-за быстрого его накопления [1,2,48].
- Поражение мягких тканей характерно для AL-амилоидоза. Макроглоссия с инфильтрацией дна ротовой полости и периорбитальная пурпура (и кожные геморрагии на теле) патогномоничны для этого типа амилоидоза. Возможны также псевдогипертрофия скелетных мышц с развитием мышечной слабости, лимфаденопатия, амилоидоз височной артерии [1,2, 39,48,52].
- Признаками прогрессирования амилоидоза сердца являются дальнейшее утолщение миокарда (на 2 мм и более), увеличение функционального класса сердечной недостаточности, снижение фракции выброса левого желудочка на 10% и более. Показатели тяжести амилоидоза сердца – увеличение уровня NT-proBNP (особенно более 1800 нг/л) и тропонинов (тропонин Т более 0,025 нг/мл). Критериями прогрессирования амилоидоза почек считают увеличение протеинурии (на 50% от исходного уровня, как правило на 1 г/сут и более) и сывороточного уровня креатинина (на 25% и более от исходного). Информативным критерием прогрессирования амилоидоза печени является увеличение активности щелочной фосфатазы на 50% от исходной. Прогрессирование полиневропатии объективизируют на основании результатов стимуляционной электромиографии и других нейрофизиологических и нейровизуализационных методов обследования (см. выше). Важным показателем тяжести больных AL-амилоидозом является разница в содержании свободных легких цепей иммуноглобулинов более 180 мг/л, установленная методом Freelite [2,38,51,48,60,61,64].

Лечение системного амилоидоза

Целью терапии любого типа амилоидоза служит уменьшение количества (или, если возможно, удаление) белков-предшественников для того, чтобы замедлить или приостановить прогрессирование болезни. Неблагоприятный прогноз при естественном течении амилоидоза оправдывает применение агрессивных методов лечения. Клиническое улучшение, достигаемое с помощью лечения, включает стабилизацию или восстановление функции жизненно важных органов, а также предотвращение функциональных нарушений с увеличением продолжительности жизни больных. Лечение амилоидоза должно включать симптоматические методы, направленные на уменьшение выраженности сердечной недостаточности, аритмии, отечного синдрома, коррекцию артериальной гипотензии и др.

Лечение АА-амилоидоза

Цель терапии АА-амилоидоза – подавление продукции белка-предшественника SAA (вплоть до устойчивой нормализации), что достигается активным лечением хронического воспаления (в том числе субклинического). Это позволяет уменьшить клинические проявления и предотвратить прогрессирование амилоидной нефропатии и существенно улучшить прогноз.

Рекомендации:

- Основной стратегией лечения АА-амилоидоза является эффективное подавление воспаления. Лечение должно проводиться вне зависимости от клинической активности воспалительного заболевания до нормализации уровня маркеров острой фазы воспаления – С-реактивного белка (предпочтительно применение высокочувствительного метода измерения) и/или SAA [10-13,63,66-77].
- Больным ревматоидным артритом и серонегативными спондилоартропатиями необходима постоянная пожизненная базисная терапия. Предпочтение отдают генно-инженерным биологическим препаратам, в том числе ингибиторам фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-6, ритуксимабу. После оценки эффективности и безопасности базисной терапии оправдано присоединение терапии колхицином в дозе 2 мг/сут [10-13,63,66-77].
- Препаратом выбора при периодической болезни и тяжелой рецидивирующей подагре является колхицин в дозе 2 мг/сут. Начальная доза препарата составляет 0,5 мг/сут, затем ее постепенно увеличивают до целевой под контролем клинического анализа крови и сывороточного уровня креатинина. Для предупреждения осмотической диареи, обусловленной колхицином, возможно временное назначение ферментных препаратов. Дозу колхицина снижают до 1 мг/сут у больных с хронической болезнью почек 4-5 стадии [1,2,4,69]. При неэффективности колхицина показано назначение ингибиторов интерлейкина-1, в частности канакинумаба.

guide1_Layout 1 01.03.20 13:22 Page 20

- При криопиринопатиях, TRAPS препаратами выбора являются ингибиторы интерлейкина-1, к которым присоединяют колхицин [18,19,74-77].
- При хронических нагноениях важное значение имеет хирургическое лечение. В дальнейшем или одновременно проводят лечение димексидом (5-10 г/сут в разведении большим количеством соков – томатного, гранатового и др.). Препарат предпочтителен при легочных нагноениях [1-2,4,6,31].

Лечение AL-амилоидоза

При AL-амилоидозе, как и при множественной миеломе, целью лечения служит подавление пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов. В отличие от множественной миеломы, принципиальной задачей лечения AL-амилоидоза является по возможности полная элиминация патологического клона. В связи с быстрым прогрессированием заболевания важное значение имеет применение быстродействующих схем лечения на основе бортезомиба. По мере достижения ремиссии у некоторых больных применяют высокодозную химиотерапию с поддержкой аутологичными стволовыми клетками. При строгом подборе больных с исключением противопоказаний к этой терапии эффект достигают у 60% больных. У больных с клиническими симптомами амилоидоза сердца, ортостатической гипотензией, диареей, желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе, а также у лиц старше 70 лет с амилоидным поражением двух и более систем организма проведение высокодозной химиотерапии не рекомендуется. Тяжелый агранулоцитоз и другие осложнения существенно ограничивают ее применение. Проводят также лечение талидомидом или леналидомидом. Колхицин при AL-амилоидозе не эффективен.

Рекомендации:

- Основной стратегией лечения AL-амилоидоза является элиминация амилоидогенного клона плазматических клеток костного мозга. После достижения гематологической ремиссии проводят противорецидивное лечение в течение не менее 12 месяцев. В этот период при отсутствии противопоказаний возможна высокодозная химиотерапия с поддержкой аутологичными стволовыми клетками, которая позволяет достичь длительной ремиссии [2,26,37,56,57,65,78,79].
- Полный гематологический ответ диагностируют на основании исчезновения моноклональных амилоидогенных иммуноглобулинов по данным иммунофиксации крови и суточной мочи, количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов методом Freelite (нормальный уровень легких цепей κ – менее 19,4 мг/л, λ – менее 26,3 мг/л, нормальное соотношение легких цепей в пределах 0,26-1,65). При снижении уровня свободных легких цепей на 50% от исходного диагностируют частичный ответ, критерием очень хорошего частичного ответа является разница между содержанием двух типов легких цепей иммуноглобулинов менее 40 мг/л [37, 60,61,64].
- Клинический эффект терапии в первую очередь оценивают по динамике кардиологических и ренальных показателей. Особо выделяют NT-proBNP-ответ (снижение уровня маркера на 30% и более или на 300 нг/л и более у пациентов с исходным уровнем более 650 нг/л). С клиническим эффектом лечения больше коррелирует почечный ответ (снижение протеинурии на 75% и более, повышение сывороточного креатинина не более 25% от исходного). Ответ со стороны других органов не обладает существенной прогностической информативностью. Эффективность лечения амилоидоза печени оценивают по снижению активности щелочной фосфатазы (на 50% и более) и уменьшению размеров печени (краниокаудальный размер по данным КТ должен уменьшиться на 30% в течение года после достижения гематологической ремиссии). Эффективность лечения амилоидной полиневропатии определяют, главным образом, по результатам клинического неврологического осмотра. Уменьшение амилоидных депозитов в мягких тканях может быть оценено по данным компьютерной томографии или МРТ. Эффективным методом оценки общего содержания амилоида в тканях служит сцинтиграфия с радиоактивным амилоидным Р-компонентом [2,26,37,57,60,61,64].
- Учитывая возможность достижения быстрого гематологического ответа, терапией первой линии, особенно у больных с высоким риском быстрого прогрессирования, считают комбинированные схемы на основе бортезомиба, например, трехкомпонентная схема: бортезомиб 1,3 мг/м ^{2} внутривенно или подкожно (1, 5, 8 и 11-й дни цикла), мелфалан 0,15 мг/кг внутрь (с 1-го по 4-й день) и дексаметазон 20 мг/сут внутрь (1, 5, 8 и 11-й дни). Для большей безопасности предпочтительно подкожное введение бортезомиба. Если в дальнейшем планируется высокодозная химиотерапия с поддержкой аутологичными стволовыми клетками мелфалан в составе трехкомпонентной схемы заменяют на циклофосфамид (400 мг внутривенно капельно в 1, 8, 12-й дни), который не вызывает истощение пула стволовых клеток в костном мозге. Курсы химиотерапии на основе бортезомиба проводят каждые 4 недели (всего 8 курсов). Одновременно назначают омепразол, низкомолекулярные гепарины (для профилактики тромбозов при применении высоких доз дексаметазона), при наличии показаний – антибиотики, противогрибковые препараты, ацикловир [65,78,79].
- Не менее эффективна схема терапии мелфаланом (внутрь 0,15 мг/кг с 1-го по 4-й день) и дексаметазоном (внутрь 20 мг/сут в дни 1-4, 9-12 и 17-21) каждые 4-6 недель. Основным недостатком этой схемы является медленное формирование гематологического ответа, что делает ее менее перспективной у боль-

guide1_Layout 1 01.03.20 13:22 Page 21

ных с высоким риском быстрого прогрессирования амилоидоза. Одновременно назначают омепразол, низкомолекулярные гепарины (для профилактики тромбозов при применении высоких доз дексаметазона), при наличии показаний – антибиотики, противогрибковые препараты, ацикловир [1,2,37,56,57, 65,78,79].

- У тяжелых больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью может применяться схема терапии мелфаланом (внутрь 0,15 мг/кг с 1-го по 4-й дни) и преднизолоном (0,8 мг/кг с 1-го по 7-й день). Однако эффективность этой схемы ограничена [1,2, 56,57,65,78,79].

Лечение ATTR-амилоидоза

До недавнего времени единственным методом лечения ATTR-амилоидоза была трансплантация печени, секретирующей нормальный транстиретин. Поскольку 98% всего сывороточного транстиретина синтезируется печенью, это позволяло прервать продукцию мутантного транстиретина. Трансплантация печени существенно замедляет прогрессирование ATTR-амилоидоза, а 20-летняя выживаемость больных после трансплантации составляла 55,3% [36]. Однако уже имеющиеся массы амилоида способны выступать в роли ядра нуклеации для новых депозитов амилоида на основе нормального транстиретина (амилоидускоряющая субстанция). В настоящее время у больных с ранними стадиями ATTR-амилоидной полиневропатии апробированы консервативные методы стабилизации тетрамерной структуры мутантного транстиретина и, следовательно, подавления его амилоидогенности. Один из таких препаратов – тафамидис замедлял на 52% (p=0,027) прогрессирование неврологических нарушений у больных ATTR-амилоидозом, сохраняя функцию периферических соматических и автономных нервных волокон [12]. В клиническом исследовании III фазы лечение тафамидисом по сравнению с плацебо у больных с ATTR-амилоидозом сердца вызывало снижение общей смертности и частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и задерживало ухудшение функциональной активности [81]. В Российской Федерации применение тафамидиса зарегистрировано только для лечения ATTR-амилоидоза с периферической полиневропатией.

В качестве стабилизатора транстиретина изучается также дифлюнизал из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, однако его эффективность показана только в экспериментальных условиях.

Рекомендации:

- Трансплантация печени остается одним из методов лечения ATTR-амилоидоза. Наилучших показателей выживаемости удается достичь у больных моложе 50 лет с небольшой длительностью заболевания, нормальным индексом массы тела и мутацией *Val30Met*. Эффективность трансплантации печени существенно ниже у больных с III стадией полиневропатии, ортостатической гипотензией, хронической сердечной недостаточностью, удлинением комплекса QRS более 120 мс и утолщением межжелудочковой перегородки [2,38-40,43-46].
- Больным ATTR-амилоидозом с периферической невропатией рекомендуется пожизненный прием тафамидиса в дозе 20 мг/сут внутрь, который обладает хорошим профилем безопасности [38-40,43-46,80].

Заместительная почечная терапия

Рекомендации:

- Поскольку ХПН служит одной из основных причин смерти больных системным амилоидозом, проведение гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа позволяет улучшить прогноз этих пациентов. Выживаемость больных амилоидозом при проведении гемодиализа, независимо от его типа, сопоставима с выживаемостью больных другими системными заболеваниями и сахарным диабетом. При этом хорошую и удовлетворительную реабилитацию отмечают у 60% пациентов с AA- и AL-типами амилоидоза. Основной причиной смерти больных амилоидозом при проведении гемодиализа являются сердечно-сосудистые осложнения. Амбулаторный перитонеальный диализ имеет некоторые преимущества перед гемодиализом, учитывая отсутствие необходимости в постоянном сосудистом доступе и меньший риск артериальной гипотензии во время процедуры диализа. У больных AL-амилоидозом во время процедуры возможно удаление легких цепей иммуноглобулинов [1-4,6,28,48].
- Трансплантация почки эффективна при системном амилоидозе: 5-летняя выживаемость больных и трансплантата составляет 65% и 62%, соответственно, и сопоставима с таковыми в других группах больных с ХПН. Трансплантация почки показана больным с медленным прогрессированием амилоидоза без поражения сердца и желудочно-кишечного тракта. Амилоидоз в трансплантированной почке возникает, по разным данным, примерно у 30% больных, однако он служит причиной потери трансплантата всего у 2-3% пациентов [1-4,6,28,48].

Симптоматическая терапия

Рекомендации:

- Больным амилоидозом противопоказаны сердечные гликозиды и недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), которые могут накапливаться в амилоиде, в то время как β-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ следует применять осторожно. Основа лечения застойной сердечной недостаточности при амилоидозе сердца – петлевые диуретики, хотя ортостатическая гипотензия может ограничивать применение этих препаратов, как и β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ [1,2,31,45, 49,52,58].

guide1_Layout 1 01.03.20 13:22 Page 22

- При наличии желудочковых тахиаритмий, сопровождающихся высоким риском внезапной сердечной смерти, показана установка искусственного кардиовертера-дефибриллятора, а при синдроме слабости синусового узла и атрио-вентрикулярной блокаде – имплантация искусственного водителя ритма [2,38, 39,45,52,53,58].
- Для лечения ортостатической гипотензии могут быть использованы минералокортикостероиды или глюкокортикостероиды, хотя их применение может привести к декомпенсации сердечной недостаточности. Возможно назначение α-адреномиметика мидодрина (Гутрон), однако его применение требует осторожности [1,2,39,42,45,52,58].
- Для контроля кишечной моторики высокую эффективность показали пролонгированные препараты соматостатина (октреотид-лонг 20 мг один раз в месяц) [1,2,38,39,49].
- При деструкции стекловидного тела у больных ATTR-амилоидозом может потребоваться витрэктомия. При наличии неконтролируемой глаукомы проводят трабекулэктомию [39].
- Для купирования невропатической боли у пациентов с амилоидной невропатией рекомендовано использование адъювантных анальгетиков (антиконвульсанты и антидепрессанты) [39].

Конфликт интересов: нет.

[1]Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, [2]Кафедра факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, [3]Кафедра неврологии и реабилитации Казанского государственного медицинского университета, Казань, [4]Кафедра госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, [5]Центр заболеваний периферической нервной системы, лаборатория клинической нейрофизиологии ФГБНУ "Научный центр неврологии", Москва, [6]Кафедра факультетской терапии, лаборатория кардиомиопатий Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, [7]Отделение нефрологии №24 ГБУ ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, кафедра нефрологии ФПДО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, [8]Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, [9]Институт сердца и сосудов, НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, [10]РОО "Общество специалистов по нервно-мышечным болезням", Москва, [11]Отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ НМИЦ Кардиологии, Москва

1. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Амилоидоз у пожилых. Клиническая медицина 2005;6:12-20. [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Sarkisova IA. Amyloidosis in the elderlies. Klinicheskaya medicina 2005;6:12-20 (In Russ.)].
2. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Лечение амилоидоза. Врач 2007;6:38-41 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Sarkisova IA. Treatment of amyloidosis. Vrach 2007;6:38-41 (In Russ.)].
3. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. Amyloid 2016;23(4):209-13.
4. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Тао П.П. Оптимизация стратегии ведения больных вторичным АА-амилоидозом. Врач 2019;30(5):3-11 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, Tao PP. Optimization of the management strategy for patients with secondary AA-amyloidosis. Vrach 2019;30(5):3-11 (In Russ.)].
5. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. Medicine (Baltimore) 1991;70(4):246-56.
6. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007;356(23):2361–71.
7. Kravitz MS, Pitashny M, Shoenfeld Y. Protective molecules – C-reactive protein (CRP), serum amyloid P (SAP), pentraxin3 (PTX3), mannose-binding lectin (MBL), and apolipoprotein A1 (Apo A1), and their autoantibodies: prevalence and clinical significance in autoimmunity. J Clin Immunol 2005;25(6):582–91.
8. Szalai AJ. C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures. Clin Dev Immunol 2004;11(3-4):221–6.
9. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol Immunol 2001;38(2-3):189–97.
10. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2002;61(1):79–81.
11. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2003;21(4):509–14.
12. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology (Oxford) 2006;45(6):746–50.
13. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. Arthritis Rheum 2008;58(12):3924–31.
14. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. Arthritis Rheum 2004;50(4):1286–95.
15. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, et al. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2010;69(4):677–82.
16. Benson MD, Liepnieks JJ, Yazaki M, et al. A new human hereditary amyloidosis: the result of a stop-codon mutation in the apolipoprotein AII gene. Genomics 2001;72:272–7.
17. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. Clin Immunol Orlando Fla 2013;147(3): 155–74.
18. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. Arthritis Rheum 2002; 46(12):3340–8.
19. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. N Engl J Med 2006;355(6):581–92.
20. Touitou I, Lesage S, McDermott M, et al. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. Hum Mutat 2004;24(3):194–8.
21. Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in *MVK*, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. Nat Genet 1999;22(2):175–7.
22. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Orphanet J Rare Dis 2006;1:13.
23. Ruiz Gomez A, Couce ML, Garcia-Villoria J, et al. Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency. Pediatrics 2012;129(2):535-9.
24. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. Pediatrics 2011;128(1):152-9.
25. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 2003;48(4):1149–55.
26. Мрыхин Н.Н., Лысенко Л.В., Чеботарева Н.В. и др. Частота выявления и варианты моноклональной гаммапатии у больных многопрофильного терапевтического стационара. Врач 2019;30(2):54-60 [Mrykhin NN, Lysenko LV, Chebotareva NV, et al. Frequency of detection and variants of monoclonal gammapathy in patients of a multidisciplinary therapeutic hospital. Vrach 2019;30(2):54-60 (In Russ.)].
27. Тао П.П., Рамеев В.В., Рамеева А.С. и др. Проблемы диагностики и лечения локального AL-амилоидоза. Клин фармакол тер 2019;28(3):26-33 [Tao PP, Rameev VV, Rameeva AS, et al. Problems of diagnosis and treatment of local AL-amyloidosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019; 29(3):26-33. (In Russ.)].
28. Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic developments. Br J Haematol 1997;99:245-56.
29. Leung N, Glavey SV, Kumar S, et al. A detailed evaluation of the current renal response criteria in AL amyloidosis: is it time for a revision? Haematologica 2013;98(6):988-92
30. Bradwell AR. Serum free light chain analysis. 4th edition The Binding Site Ltd. 2006;285 p.
31. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. Br J Haematol 2001;114:529–38.
32. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. Am J Med 1978;64:814-26.
33. Gertz MA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. Diagnosis and Treatment. New York:Springer 2014;311 p.
34. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia 2009; 23(12):2210–21.
35. Owen-Casey MP, Sim R, Cook HT, et al. Value of antibodies to free light chains in immunoperoxidase studies of renal biopsies. J Clin Pathol 2014;67:661–6.
36. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. N Engl J Med 2002;346:1786-91.
37. Muchtar E, Buadi F, Dispenzieri A, Gertz M. Immunoglobulin light-chain amyloidosis: from basics to new developments in diagnosis, prognosis and therapy. Acta Haematol 2016;135:172-90.
38. Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П. и др. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2019;15(3):349-58. [Rameev VV, Myasnikov RP, Vinogradov PP, et al. Systemic ATTR-amyloidosis, a rare form of internal organ damage. Rational pharmacotherapy in cardiology 2019;15(3):349-58 (In Russ.)].
39. Adams D, Suhr O, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, manegement, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy.

guide1_Layout 1 01.03.20 13:22 Page 23

Curr Opin Neurol 2016;29(suppl 1):14-26.
40. Гудкова А.Я., Полякова А.А., Амелин А.В. и др. Не VAL30MET-транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Обзор сведений литературы и клиническое наблюдение. Российский кардиологический журнал 2018;2(154): 121-128 [Gudkova AJ, Polyakova AA, et al. Non-Val30Met-trans thyretin amyloid cardiomyopathy. Review of literature, data and clinical case. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal 2018;2(154):121-8 (In Russ.)].
41. Hemminki K, Li X, F örsti A, et al. Incidence of hereditary amyloidosis and autoinflammatory diseases in Sweden: endemic and imported diseases. BMC Med Genet 2013;14:88.
42. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015;36:2585–94.
43. Adams D, Théaudin M, Cauquil C, et al. FAP neuropathy and emerging treatments. Curr Neurol Neurosci Rep 2014;14(3):435.
44. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86(9):1036-43.
45. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis 2013;20(8):31.
46. Adams D, Cauquil C, Theaudin M, et al. Current and future treatment of amyloid neuropathies. Expert Rev Neurother 2014;14(12):1437-51.
47. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83(2):152-8.
48. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol 2005;79(4):319-28.
49. Hans LA, Nienhuis JB, Hazenberg BPC. The prevalence and management of systemic amyloidosis in western countries. Kidney Dis 2016;2:10-9.
50. Benson MD, Liepnieks J, Uemichi T, et al. Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain. Nature Gen 1993;3:252–6.
51. Rameeva A, Vedanova K, Rameev V, et al. The critical role of chronic kidney disease in the progression of AL-amyloid cardiopathy. Amyloid 2019;26(S1):109-10
52. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995;32(1):45-59.
53. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood 1992;79:1817–22.
54. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. Br J Haematol 2013;161:525–32.
55. Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 2005;35(1):57–64.
56. Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M, et al. Prolonged renal survival in light chain amyloidosis: speed and magnitude of light chain reduction is the crucial factor. Kidney Int 2017;92(6):1476-83.
57. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом. Клин фармакол тер 2019;29(2):49-57 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, et al. Evolution and prognostic value of heart disease in patients with systemic AL-amyloidosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;29(3):26-33 (In Russ.)].
58. Cacoub P, Axler O, De Zuttere D, et al. Amyloidosis and cardiac involvement. Ann Med Interne (Paris) 2000;151: 611-617.
59. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. Heart 2011;97(1):75-84.
60. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J Clin Oncol 2012;30:4541–9.
61. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012;30:989–95.
62. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016;133(24):2404-12.
63. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003; 349:583-96.
64. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Response rates and survival in primary systemic amyloidosis. Blood 1991;77:257-62.
65. Merlini G. CyBorD: stellar response rates in AL amyloidosis. Blood 2012;119: 4343-5.
66. Benditt EP, Eriksen N. Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum. Proc Natl Acad Sci USA 1977;74:4025–8.
67. Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. Ann Med 2012;44(7):664–73.
68. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. Arthritis Rheum 2004;50(2):607–12.
69. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1972; 287(25):1302.
70. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. Arthritis Rheum 2008;58(6):1823–32.
71. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature 2006;440(7081):237–41.
72. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J.A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis Res Ther 2007;9(2):R28.
73. McGonagle D, Tan AL, Shankaranarayana S, et al. Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra. Ann Rheum Dis 2007;66(12):1683–1684.
74. Burger D, Dayer JM, Palmer G, Gabay C. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20(5):879–96.
75. Tunca M, Kirkali G, Soyt ürk M, et al. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. Lancet 1999;353(9162):1415.
76. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. Blood 2001;98(3):851–59.
77. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. Arthritis Rheum 2011;63(3):840–9.
78. Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. Blood 1996;88:2801-6.
79. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. Blood 2004;103(10):3960-3.
80. Gundapanenia BK, Sultanb MB, Keohaneb DJ, Schwartz JH. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Eur J Neur 2018;25:464-8.
81. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379(11):1007-16.

Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis

L.V. Lysenko (Kozlovskaya)[1], V.V. Rameev[1], S.V. Moiseev[1], O.V. Blagova[2], E.I. Bogdanov[3], G.E. Gendlin[4], D.A. Grishina[5], A.Ya. Gudkova[6], E.V. Zakharova[7], O.E. Zinovyeva[8], O.M. Moiseeva[9], S.S. Nikitin[10], V.A. Parfenov[8], N.A. Suponeva[5,10], S.N. Tereshenko[11]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [2]Department of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [3]Deparment of Neurology and Reabilitation, Kazan State Medical University, Kazan, [4]Department of Internal Diseases, Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, [5]Scientific Center for Neurology, Moscow, [6]Department of Internal Diseases, Pavlov St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, [7]Department of Nephrology, Botkin Hospital, Moscow, Evdokimov Moscow State Dentistry University, [8]Department of Neurology and Neusosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [9]Institute of Heart and Vessels, Almazov Scientific Medical Research Center, St-Petersburg, [10]Society of Specialists for Neuromuscular Diseases, Moscow, [11]Department of Myocardial diseases and Heart Failure, Scientific Medical Reseach Center of Cardiology, Moscow

The clinical guidelines summarize the current methods of diagnosis and treatment of systemic amyloidosis, including AA (secondary to chronic inflammatory diseases, that is, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, autoinflammatory disorders, osteomyelitis, malignancy, etc.), AL (a monoclonal plasma cell disorder that can be primary or associated with multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia) and ATTR (transthyretin amyloidosis associated with abnormal metabolism of wild-type transthyretin or with hereditary variants in the transthyretin gene). Diagnosis of amyloidosis that can be suspected clinically should be verified by tissue biopsy (Congo red staining and apple-green fluorescence under a polarizing microscope). The treatment goal in any type of amyloidosis is to reduce production of amyloid precursor proteins via treatment of chronic inflammation in AA-amyloidosis or eradication of the amyloidogenic plasma cell clone in AL-amyloidosis. Both variant and wild-type ATTR patients can be

guide1_Layout 1 01.03.20 13:22 Page 24

treated with TTR tetramer stabilizers, e.g., tafamidis, that interfere with the deposition of misfolded transthyretin.

Key words. *Systemic amyloidosis, AL, AA, ATTR, clinical guidelines, diagnosis, treatment.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.V. Rameev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. vvrameev@mail.ru.

To cite: Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy 2020;29(1):13-24. (In Russ.). DOI 10.32756/ 0869-5490-2020-1-13-24.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Эффективность, клинико-гемодинамические эффекты, безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности

С.А. Галочкин, Э.Р. Казахмедов, В.В. Толкачева, Н.Х. Багманова

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва

Для корреспонденции: В.В. Толкачева. ГКБ им. В.В. Виноградова, Москва, Вавилова, 61. tolkachevav@mail.ru.

Для цитирования: Галочкин С.А., Казах - медов Э.Р., Толкачева В.В., Багманова Н.Х. Эффективность, клинико-гемодинамические эффекты, безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Клин фармакол тер 2020; 29(1):25-30 [Galochkin SA, Kazakhmedov ER, Tolkacheva VV, Bagma - nova NKh. Efficacy, clinical and hemodynamic effects, safety and tolerability of sacubitril/valsartan in early initiation in patients with decompensated heart failure. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(1):25-30 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-25-30.

Цель. Оценка эффективности, клинико-гемодинамических эффектов, безопасности и переносимости сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии в стационаре у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН).

Материал и методы. В открытое исследование были включены 30 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу эпизода ОДСН II-IV класса по NYHA и фракцией выброса ≤40% (83,3% мужчин, средний возраст 66,0 лет). Пациенты получали первую дозу исследуемого препарата не позднее, чем за 6 ч до выписки из стационара. Период активного лечения составил 26 недель. Через 12 и 26 недель оценивали число пациентов, достигших целевой дозы 400 мг/сут, а также динамику симптомов и биомаркеров сердечной недостаточности (СН). В течение всего периода исследования регистрировали нежелательные явления.

Результаты. Целевую дозу исследуемого препарата через 12 недель получали 21 (70,0%) пациент, через 26 недель – 21 (77,8%). У большинства пациентов было достигнуто значительное снижение выраженности основных симптомов и активности биомаркеров СН. Три пациента прекратили лечение из-за нежелательных явлений, в то время как остальные завершили исследование в соответствии с протоколом.

Заключение. Сакубитрил/валсартан является хорошо переносимым и эффективным препаратом, обладающим высоким профилем безопасности у паци ентов с ОДСН с низкой фракцией выброса.

Ключевые слова. *Сердечная недостаточность, сакубитрил/валсартан, терапия.*

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины остается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в связи с ее широкой распространенностью, неблагоприятными течением и исходами. ХСН – ведущая причина госпитализаций лиц старше 65 лет в развитых странах, при этом ожидается дальнейшее увеличение распространенности ХСН в мире [1]. За последние десятилетия значительно усовершенствовались методы диагностики и лечения больных со стабильным течением ХСН, однако в отношении пациентов с проявлениями острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) данные ограничены. ОДСН характеризуется быстрым появлением и нарастанием признаков и симптомов недостаточности кровообращения как *de novo*, так и на фоне уже имеющейся ХСН. ОДСН является наиболее частой причиной госпитализации пациентов с ХСН, а также повторных госпитализаций в течение 12 мес после выписки из стационара [2,3]. Частота повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки из стационара может достигать 25%, а смертность – 10% [4]. Именно поэтому пациенты с ХСН нуждаются в современной и высокоэффективной лекарственной терапии, а также в обеспечении преемственности между госпитальным и амбулаторным этапами ведения [5]. Текущая госпитализация предоставляет врачу возможность не только провести тщательное всестороннее обследование с оценкой рисков, но также оптимизировать или инициировать терапию ХСН препаратами с доказанной эффективностью и тем самым улучшить прогноз.

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 26

Неприлизин – один из нескольких ферментов, участвующих в метаболизме амилоида Р головного мозга и спинномозговой жидкости и нейтрализующих систему натриуретических пептидов. Однако под действием ингибиторов неприлизина увеличивается концентрация ангиотензина WW, который, как известно, является вазоконстриктором. В связи с этим была предложена двойная молекула сакубитрил/валсартан (Юперио®), которая подавляет активность неприлизина (сакубитрил) и блокирует рецепторы к ангиотензину II 1-го типа (валсартан). В исследовании PARADIGM-HF (n=8442) сакубитрил/валсартан достоверно превосходил ингибитор АПФ эналаприл по клинической эффективности, которую оценивали на основании сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу ОДСН у больных с сохраняющейся клинической картиной ХСН несмотря на лечение β-адреноблокаторами в максимальных переносимых дозах, антагонистами минералокортикоидных рецепторов в оптимальных дозах и диуретиками и коррекцию образа жизни. При лечении комбинированным препаратом было отмечено снижение частоты серьезных нежелательных явлений (НЯ) и частоты прекращения лечения вследствие НЯ по сравнению с контролем. Однако результаты были получены преимущественно среди стабильных амбулаторных больных ХСН, что могло служить причиной недостаточно активного внедрения препарата в клиническую практику, несмотря на включение его в рекомендации по лечению острой и хронической сердечной недостаточности [6-9]. По данным регистра больных с сердечной недостаточностью (GWTG-HF), только 2,3% госпитализированных пациентов был назначен сакубитрил/валсартан до выписки из стационара, хотя показания к его применению имелись у 70% пациентов [10]. Одной из возможных причин было отсутствие данных о переносимости и безопасности препарата при его раннем назначении.

В недавно проведенном исследовании PIONEER-HF (n=887) у больных с ХСН и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), госпитализированных с ОДСН, назначение сакубитрил/валсартана после стабилизации гемодинамики ассоциировалось с более выраженным снижением уровня NT-proBNP по сравнению с таковым при лечении эналаприлом [11,12]. Еще одним перспективным биомаркером при ХСН считают стимулирующий фактор роста (sST2). Этот белок является членом семейства рецепторов интерлейкина-1 и определяется в трансмембранной форме на кардиомиоцитах и в растворимой форме (sST2) в сыворотке крови [13]. Если натрийуретические пептиды являются маркерами наличия ХСН, то sST2 определяет риск развития осложнений.

В исследовании TRANSITION (n=1002) 90% пациентов получали сакубитрил/валсартан в дозах от 100 до 400 мг/сут, при этом 50% достигли целевой дозы через 10 недель. В обоих исследованиях препарат обладал хорошим профилем безопасности и низкой частотой отмены [14]. Результаты исследования TRANSITION показывают, что сакубитрил/валсартан может быть рекомендован пациентам в ранние сроки после эпизода ОДСН.

Целью исследования было оценить клинико-гемодинамические эффекты, безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии у пациентов с ОДСН.

Материал и методы

В открытое проспективное исследование включали мужчин и женщин в возрасте ≥18 лет, госпитализированных в городской стационар с ОДСН (*de novo* или декомпенсацией ХСН) и сниженной ФВ ≤40% на скрининге. Пациенты не получали внутривенные диуретики и инотропные средства на протяжении не менее 24 ч до назначения сакубитрил/валсартана, а также вазодилататоры, за исключением нитроглицерина. Систолическое АД (САД) составляло ≥110 мм рт. ст. на протяжении не менее 6 ч до инициации сакубитрил/валсартана по данным неоднократных измерений.

Не включали пациентов с гиперчувствительностью к сакубитрилу, валсартану или любым блокаторам ангиотензиновых рецепторов, симптоматической гипотензией и/или САД <110 мм рт. ст. или >180 мм рт. ст., расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI<15 мл/мин/1,73 м^2, гиперкалиемией>5,4 ммоль/л, ангионевротическим отеком в анамнезе (наследственным, идиопатическим или связанным с предшествующей терапией ингибиторами АПФ или антагонистами ангиотензиновых рецепторов), тяжелым нарушением функции печени, билиарным циррозом и холестазом.

Все пациенты перед проведением процедур исследования подписали информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Исходную дозу сакубитрил/валсартана выбирали врач-исследователь в соответствии с инструкцией по применению препарата. Ингибиторы АПФ отменяли за 36 ч до назначения препарата. Период активного лечения составил 26 недель. Дозу титровали с интервалом 2-4 недели на основании оценки клинического статуса и лабораторных данных. При необходимости допускались снижение дозы или временная отмена препарата.

Через 12 и 26 недель оценивали число пациентов, получающих целевую дозу препарата 400 мг/сут.

В течение всего периода исследования оценивали параметры безопасности на основании жизненно-важных показателей, лабораторных данных, ЭКГ и НЯ. АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) и НЯ фиксировались пациентами в индивидуальном дневнике самоконтроля. Все пациенты могли связаться с врачом по телефону или электронной почте. Концентрацию NT-proBNP определяли на настольном иммунохемилюминесцентном анализаторе PATHFAST® (LSI Medience Corporation, Япония), концентрацию sST2 измеряли в плазме крови иммунохроматографическим тестом латерального типа на экспресс-анализаторе ASPECT Plus (Critical Diagnostics, США).

Результаты анализировали с использованием пакета программ SPSS Statistics 22.0. Результаты считали статистически значимыми при значениях p<0,05. Показатели представлены в виде медианы и межквартильного размера или средних значений и стандартных отклонений.

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 27

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	25 (83,3)
Возраст, лет	66,0 [58,0;76,0]
Индекс массы тела, кг/м^2	28,2±4,2
Курение, n (%)	11 (36,7)
Причина ХСН, n (%)	
ИБС	20 (66,7)
Артериальная гипертония	7 (23,3)
Дилатационная кардиомиопатия	3 (10,0)
Длительность ХСН, лет	3,8 [2,0;4,1]
Артериальная гипертония, n (%)	27 (90,0)
ИБС, n (%)	21 (70,0)
Инфаркт миокарда, n (%)	20 (66,7)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	17 (56,7)
Инсульт, n (%)	7 (23,3)
Сахарный диабет, n (%)	15 (50,0)
Хроническая болезнь почек 1-3 стадии, n (%)	11 (36,7)
ХОБЛ, n (%)	4 (13,3)
Аорто-коронарное шунтирование, n (%)	3 (10,0)
Чрескожное вмешательство на коронарных артериях, n (%)	5 (16,7)
Кардиостимулятор/кардиовертер, n (%)	1 (3,3)
ХСН *de novo*, n (%)	5 (16,7)
Госпитализации с ОДСН за 12 мес, n (%)	21 (70,0)

ТАБЛИЦА 2. Медикаментозная терапия по поводу ХСН

Препарат	n (%)
Ингибитор АПФ/антагонист ангиотензиновых рецепторов, n (%)	16 (53,3)
Бета-адреноблокатор, n (%)	23 (76,6)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	16 (53,3)
Петлевые диуретики, n (%)	17 (56,6)
Дигоксин, n (%)	9 (30,0)

Результаты

С января по июнь 2019 года в исследование были включены 30 пациентов, в том числе 25 мужчин и 5 женщин (табл. 1). По направлению из поликлиники поступили 14 (46,7%) пациентов, остальные доставлены бригадами скорой помощи. Десять (33,3%) пациентов исходно были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, в котором они находились в течение в среднем 67,7±11,6 ч. Рекомендованную для лечения ХСН трехкомпонентную терапию (ингибитор АПФ/антагонист ангиотензиновых рецепторов + β-адре ноблокатор + антагонист минералокортикоидных рецепторов) принимали чуть более половины пациентов в дозах, значительно ниже целевого уровня (табл. 2).

В стационаре пациенты получали лечение в соответствии со стандартами. Введение вазодилататоров (во всех случаях нитроглицерина) проводилось у 12 (40%) пациентов. В качестве петлевого диуретика применяли фуросемид. Внутривенный путь введения фуросемида при поступлении был выбран у 25 (83,3%) больных в средней дозе 60,0 [50,0; 80,0] мг. Среднее время перехода с внутривенной на пероральную форму составило 5,0 [4,0;7,8] дней.

Сакубитрил/валсартан был назначен в рекомендуемой начальной дозе 200 мг/сут 15 пациентам и в дозе 100 мг/сут 15 больным, которые до включения в исследование получали небольшие дозы ингибитора АПФ или антагониста ангиотензиновых рецепторов. Лечение было начато в среднем через 9,5 [8,0;10,0] суток после госпитализации, общая продолжительность которой составила 10,2±1,9 суток.

Целевую дозу исследуемого препарата через 12 недель получали 21 (70,0%) пациент, через 26 недель – 21 (77,8%) (табл. 3). В одном случае титрование дозы не проводилось из-за развития симптоматической артериальной гипотензии. Через 26 недель 5 пациентов получали исследуемый препарат в дозе 100 мг 2 раза в день. У четырех из них наблюдалось снижение рСКФ. У одного пациента к 26-й неделе препарат был отменен в связи с развитием гиперкалиемии, два пациента умерли.

Клинико-гемодинамические эффекты. Систолическое и диастолическое АД на фоне лечения достоверно не изменилось (табл. 4).

У большинства пациентов было достигнуто значительное уменьшение выраженности основных симптомов ХСН с переходом пациентов в более низкий функциональный класс (табл. 5).

У всех пациентов определяли морфофункциональные параметры сердца по данным эхокардиографии исходно и через 26 недель терапии сакубитрил/валсартаном (табл. 6). Выявлено достоверное увеличение ФВ ЛЖ с 27,92±8,15 до 36,05±12,73% (p=0,004), а также достоверное снижение систолического давления в легочной артерии с 55,10±15,53 до 38,80±16,6 мм рт. ст. (p=0,003).

При анализе динамики биомаркеров ХСН на фоне лечения сакубитрил/валсартаном установлено достоверное снижение концентрации как NT-proBNP с 3199,5 [1349,5;5297,5] до 1191,0 [777,0;1949,0] нг/мл ($p<0,05$), так и sST2 с 64,65 [36,2;108,6] до 53,2 [34,6;69,9] нг/мл ($p<0,05$).

Безопасность и переносимость. Терапия сакубитрил/валсартаном хорошо переносилась пациентами. Один пациент выбыл из исследования из-за гиперкалиемии, а два пациента умерли (табл. 7). Остальные 27 (90%) пациентов завершили программу в соответствии с прото-

ТАБЛИЦА 3. Динамика титрования дозы, n (%)

Доза, мг/сут	Исходно (n=30)	Неделя 12 (n=30)	Неделя 26 (n=27*)
100	15 (50,0)	2 (6,7)	1 (3,7)
200	15 (50,0)	7 (23,3)	5 (18,5)
400	0	21 (70,0)	21 (77,8)

Примечание: *два пациента умерли, а один прекратил лечение из-за гиперкалиемии

ТАБЛИЦА 4. Динамика АД на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=30)

Параметры	Исходно	Неделя 26
САД, мм рт. ст.	113,3 [101,0;124,4]	117,9 [110,6;120,7]
ДАД, мм рт. ст.	70,1 [68,4;74,1]	70,7 [68,8;75,0]

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 28

ТАБЛИЦА 5. Динамика клинико-функциональных показателей на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=30)

Параметр	Исходно (n=30)	Неделя 26 (n=27)
Функ. класс по NYHA, n (%)		
I	0	6 (22,2)
II	9 (30,0)	21 (77,8)
III	14 (46,7)	0
IV	7 (23,3)	0
Одышка при нагрузке, n (%)		
Нет	0	6 (22,2)
Легкая	5 (16,7)	19 (70,3)
Умеренная	20 (66,6)	2 (7,5)
Тяжелая	5 (16,7)	0
Слабость, n (%)		
Нет	3 (10,1)	14 (51,9)
Легкая	7 (23,3)	13 (48,1)
Умеренная	20 (66,6)	0
Ортопноэ, n (%)		
Нет	17 (56,7)	27 (100,0)
1 подушка	11 (36,6)	0
2 подушки	2 (6,7)	0
Отеки, n (%)		
Нет	4 (13,4)	16 (59,2)
Следы	8 (26,6)	7 (25,9)
1+	12 (40,0)	4 (14,9)
2+	4 (13,3)	0
3+	2 (6,7)	0
Хрипы, n (%)		
Нет	22 (73,3)	27 (100,0)
Менее трети площади легких	8 (26,7)	0
Гепатомегалия, n (%)	12 (40,0)	0

колом. Наиболее частыми НЯ были снижение рСКФ (n=5), артериальная гипотензия (n=4), госпитализации по поводу декомпенсации СН (n=2), фибрилляция предсердий (n=1), пневмония (n=1).

Назначение сакубитрил/валсартана сопровождалось достоверным улучшением функционального состояния печени (табл. 8).

Обсуждение

В данном исследовании изучались клинико-гемодинамические эффекты, безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии у пациентов с ОДСН. Было показано, что препарат является эффективным, хорошо переносится и обладает высоким профилем безопасности. Целевую дозу исследуемого препарата через 12 недель получали 70,0% больных, через 26 недель – 77,8%. У подавляющего большинства пациентов в течение 26 недель было достигнуто значительное уменьшение выраженности основных симптомов ХСН с переходом в более низкий функциональный класс, достоверное увеличение ФВ ЛЖ и снижение систолического давления в легочной артерии, а также снижение содержания NT-proBNP. Концентрация sST2, являющегося маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН, также значительно снизилась. Частота развития НЯ составила 10%.

ХСН с низкой ФВ остается одной из самых серьезных проблем ведения пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Она является частой причиной госпитализаций, ведет к увеличению расходов и преждевременной смерти пациентов. На сегодняшний день большинство врачей используют алгоритм лечения ХСН, рекомендованный Европейским обществом кардиологов в 2016 г. [8]. Данный алгоритм можно разделить на две части. Первая – это классическая нейрогуморальная тройная блокада, предполагающая применение β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и антагонистов минералокортикоидных рецепторов, вторая включает новый препарат сакубитрил/валсартан. Как известно, блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа являются альтернативой ингибиторам АПФ по данным результатов крупномасштабных исследований [14-17]. В отличие от ингибиторов АПФ, они не влияют на метаболизм кининов, что потенциально снижает риск развития ангионевротических осложнений. В наиболее крупном многоцентровом рандомизированном исследовании PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан сравнивали с эналаприлом (оба препарата назначали в дополнение к стандартной терапии) у больных с ХСН. Лечение сакубитрил/валсартаном привело к достоверному снижению относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 20% и от любых причин на 16%, а также риска госпитализаций по поводу ХСН на 21% [6].

В нашем исследовании при лечении сакубитрил/валсартаном основные симптомы ХСН значительно уменьшились, что сопровождалось достоверным снижением содержания NT-proBNP через 26 недель. Если натриуретические пептиды являются маркерами наличия ХСН, то sST2 определяет риск развития осложнений и позволяет оценить прогноз при ХСН. На концентрацию sST2 существенно не влияют возраст, индекс массы тела и функция почек [18,19]. В исследовании PRIDE у пациентов с декомпенсированной ХСН была выявлена связь концентраций sST2 с тяжестью заболевания. Среди 600 реанимационных больных с одышкой у 346 пациентов, госпитализированных с ОДСН, уровень sST2 в сыворотке крови был значительно выше, чем у больных с некардиальной патологией. Высокая концентрация sST2 коррелировала с функциональным классом ХСН по NYHA, ФВ ЛЖ и клиренсом креати-

ТАБЛИЦА 6. Динамика показателей эхокардиографии у пациентов с ХСН на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель

Параметр	Исходно	Неделя 26	p
Аорта, см	3,52±0,29	3,48±0,41	0,567
Левое предсердие, см	4,98±0,62	4,86±0,49	0,428
КДР, см	6,09±0,98	6,00±0,76	0,089
КСР, см	4,96±1,03	4,51±0,88	0,088
ФВ ЛЖ, %	27,92±8,15	36,05±12,73	0,004
ТМЖП, см	1,27±0,30	1,23±0,35	0,460
ТЗСЛЖ, см	1,15±0,16	1,13±0,20	0,886
Правый желудочек, см	3,47±0,59	3,18±0,42	0,086
СДЛА, мм рт. ст.	55,10±15,53	38,80±16,60	0,003

Примечание: КДР и КСР – конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ – толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 29

ТАБЛИЦА 7. Частота нежелательных явлений на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=30)

Нежелательное явление	n (%)
Гиперкалиемия, n (%)	1 (3,3)
Снижение рСКФ ≥25%, n(%)	5 (16,6)
Артериальная гипотензия, n (%)	4 (13,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (3,3)
Декомпенсация сердечной недостаточности, n (%)	2 (6,6)
Пневмония, n (%)	1 (3,3)
Смерть, n (%)	2 (6,6)

Примечание: один пациент умер внезапно и один - от острой сердечной недостаточности

ТАБЛИЦА 8. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=27)

Параметр	Исходно	Неделя 26	p
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	62,9 [50,7;83,5]	62,7 [37,1;82,5]	0,837
Креатинин, мкмоль/л	103,0 [86,0;120,0]	101,0 [82,5;135,8]	0,614
Глюкоза, ммоль/л	6,4 [4,7;7,7]	6,4 [5,4;8,7]	0,386
Калий, ммоль/л	4,8 [4,3;4,8]	4,6 [4,3;4,9]	0,920
Мочевина, ммоль/л	8,6 [7,3;13,6]	6,9 [6,1;13,9]	0,247
Общий билирубин, мкмоль/л	17,0 [11,5;32,8]	17,5 [8,3;21,8]	0,731
АСТ, Ед/л	25,0 [16,0;33,4]	17,5 [14,0;20,8]	0,001
АЛТ, Ед/л	24,0 [14,0;34,7]	13,5 [9,3;21,3]	0,001
Щел. фосфатаза, Ед/л	88,5 [76,3;101,5]	75,0 [67,0;108,0]	0,702
Общий холестерин, ммоль/л	3,5 [2,9;4,6]	3,8 [2,9;4,3]	0,658
Кальций, ммоль/л	2,4 [2,3;2,4]	2,4 [2,3;2,4]	0,778
Альбумин мочи, мг/л	10,7 [1,0;24,0]	14,3 [3,8;102,9]	0,148

нина. По аналогии с BNP при нарушении систолической функции ЛЖ наблюдалась более высокая концентрация sST2, чем у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Тем не менее, sST2 оказался менее значимым маркером при диагностике ХСН, чем NT-proBNP [18,19]. Mueller и соавт. определяли концентрации sST2 у 137 больных с декомпенсацией ХСН. К концу первого года наблюдения умер 41 пациент. Медиана концентрации sST2 оказалась предиктором смертности в течение 1 года, независимым от других факторов [20]. В нашем исследовании у 84% пациентов исходная концентрация sST2 превышала принятый пороговый уровень в 35 нг/мл, что отражает риск неблагоприятных исходов. Через 26 недель выявлено достоверное снижение sST2 с 64,65 [36,2; 108,6] до 53,2 [34,6;69,9] нг/мл (p<0,05). Таким образом, терапия сакубитрил/валсартаном оказывала благоприятное влияние на биомаркер неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

В исследовании у 80 пациентов (средний возраст 59 лет; мужчины 76%) через 3 мес терапии сакубитрил/валсартаном наблюдалось значимое повышение ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации ЛЖ [21]. На фоне терапии отмечалось значительное снижение размеров и объемов ЛЖ, а ФВ ЛЖ увеличилась на 18% (с 28,4±7,7 до 31,9±8,2%; p<0,001). Также выявлено уменьшение индекса объема левого предсердия (с 43,7±15,2 до 39,5±13,9 мл/м^2; p=0,005) и систолического давления в легочной артерии (с 42,5±12,3 до 38,8±12,0 мм рт. ст.; p=0,012). В нашем исследовании получены сходные результаты, в частности наблюдалось достоверное увеличение ФВ ЛЖ с 27,92±8,15 до 36,05±12,73% (p=0,004) и снижение систолического давления в легочной артерии (с 55,10±15,50 до 38,80± 16,60 мм рт. ст.; p=0,003).

В исследовании TRANSITION оценивали безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана у пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ после эпизода ОДСН и последующей стабилизации состояния. Через 10 недель более 86% пациентов получали исследуемый препарат в дозе 200 мг 2 раза в день [22]. В нашем исследовании через 12 недель целевую дозу получали 70% пациентов, а через 26 недель – 77,8%.

Таким образом, терапия сакубитрил/валсартаном является не только эффективной, хорошо переносимой и обладает высоким профилем безопасности при назначении пациентам ХСН и низкой ФВ ЛЖ на госпитальном этапе, но и оказывает благоприятное влияние на ФВ ЛЖ и биомаркер неблагоприятного прогноза.

Конфликт интересов: нет.

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al., ESC Committee for Practice Guidelines. ES Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33:1787–847.
2. Christ M, Stork S, Dorr M, et al, Trend HF Germany Project. Heart failure epidemiology 2000–2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. Eur J Heart Fail 2016;18:1009–18.
3. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2013;15:1173–84.
4. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalisation for heart failure. Nat Rev Cardiol 2015;12:220–9.
5. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология 2018;58(6S):8-158 [Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia 2018;58(6S):8-158. (In Russ.)].
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993–1004.
7. EMA, New medicine to treat heart failure recommended for approval. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf.
8. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2016; 18(8):891–975.
9. FDA approves new drug to treat heart failure. Available at: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm.
10. Ambrosy AP, Mentz RJ, Fiuzat M, et al. The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease-existing evidence, knowledge gaps, and future directions. Eur J Heart Fail 2018;20:963–72.
11. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2019;380:539–48.
12. Кобалава Ж.Д. Виллевальде С.В., Лукина О.И. Прорыв в лечении больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса: клиническое значение исследования PARADIGM-HF. Кардиология 2017;2:76-82 [Kobalava ZD, Villevalde SV, Lukina OI. A Breakthrough in the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: the clinical significance of the RARADIGM HF-Trial. Cardiology 2017;2:76-82 (In Russ.)].
13. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. Circulation 2004;109:2186-90.
14. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 30

J Med 2001;345:1667-5.
15. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartanon mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362:759-66.
16. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: CHARM-Added trial. Lancet 2003;362:767-71.
17. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Мерай И.А, Лукина О.И. Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(3):370-7 [Kobalava ZD, Villevalde SV, Meray IA, Lukina OI. Effect of cacubitril/valsartan on natriuresis, diuresis and blood pressure in hypertensive patients. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(3):370-7 (In Russ.)].
18. Januzzi J, Peacock W, Maisel A, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. J Am Coll Cardiol 2007;50(7):607-13.
19. Januzzi J, Camargo C, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol 2005;95(8):948-54.
20. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. Clin Chem 2008;54(4):752-6.
21. Maurin V, Canu A, Bernard A, et al. Early reverse remodeling and improvement of echo parameters after introduction of sacubitril/valsartan in 80 stable and well-treated HFrEF patients. Eur J Heart Failure 2017;19(Suppl. 1):296 (P1189).
22. Watcher R, Senni M2, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodinamically stabilized heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomized TRANSITION study. Eur J Heart Fail 2019; 21(8):998-1007.

Efficacy, clinical and hemodynamic effects, safety and tolerability of sacubitril/valsartan in early initiation in patients with decompensated heart failure

S.A. Galochkin, E.R. Kazakhmedov, V.V. Tolkacheva, N.Kh. Bagmanova

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Aim. To evaluate the tolerability, efficacy and clinical outcomes of the initiation sacubitril/valsartan in the hospital in patients stabilized after acute heart failure (AHF).

Material and methods. Thirty patients admitted to the clinic for an episode of AHF II-IV class NYHA and ejection fraction ≤40% (83.3% males, mean age of 66.0 [58.0-76.0] years) were included into the open-label study. Patients received the first dose of the study drug at least 6 hours prior to discharge from the hospital. The period of active treatment was 26 weeks. At week 12 and 26, we evaluated the number of patients who had achieved the target daily dose of 400 mg, and changes in signs and symptoms and severity of heart failure (HF) were evaluated. During the entire period of the study, safety parameters were investigated in all patients.

Results. Target dose of sacubitril/valsartan (200 mg b.i.d.) was achieved in 21 (70%) patients at week 12 and in 21 (77.8%) patients at week 26. Most patients showed an improvement in signs and symptoms and severity of HF. One patient discontinued treatment due to adverse event, and two patients died from cardiovascular causes, whereas 27 (90%) patients completed the study according to the protocol.

Conclusion. Sacubitril/valsartan is well tolerated, effective and safe drug in patients with chronic HF and a low ejection fraction.

Key words. *Heart failure, sacubitril/valsartan, treatment.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.V. Tolkacheva. Vinogradov Municipal Clinical Hospital, Vavilova, 61, Moscow, Russia. tolkachevav@mail.ru.

To cite: Galochkin SA, Kazakhmedov ER, Tolkacheva VV, Bagmanova NKh. Efficacy, clinical and hemodynamic effects, safety and tolerability of sacubitril/valsartan in early initiation in patients with decompensated heart failure. Kliniches - kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(1):25-30. (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-25-30.

Возможности применения тоцилизумаба у больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией с тяжелой коморбидной патологией: опыт двух российских центров

Т.В. Бекетова[1], Э.Н. Оттева[2], Е.Л. Насонов[1,3]

[1]ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой", Москва
[2]ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения", Хабаровск, [3]ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции: Т.В. Бекетова. НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. doc@tvbek.ru.

Для цитирования: Бекетова Т.В., Оттева Э.Н., Насонов Е.Л. Возможности применения тоцилизумаба у больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией с тяжелой коморбидной патологией: опыт двух российских центров. Клин фармакол тер 2020;29(1):31-35. [Beketova T, Otteva E, Nasonov E. Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in patients with serious comorbidities: experience of two Russian centers. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(1):31-35. (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-31-35.

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и ревматическая полимиалгия (РПМ) — взаимосвязанные воспалительные заболеваниями, развивающиеся у пациентов старше 50 лет.

Цель. Изучить эффективность внутривенного введения ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба (ТЦЗ) для лечения ГКА/РПМ у пациентов с тяжелой коморбидной патологией, повышающей риск нежелательных эффектов глюкокортикоидов (ГК).

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 22 пациента (21 женщина, средний возраст 72,8±6,5 лет) с ГКА (у 6), РПМ (у 13) или сочетанием ГКА и РПМ (у 3). Средняя продолжительность заболевания составила 3,5 (0,5-19) мес. У всех больных имелись признаки активности заболевания (концентрация С-реактивного белка 30,3±32,7 мг/л) и тяжелые сопутствующие заболевания (у 13 — три и более). ТЦЗ вводили внутривенно в дозе 2,3-8,8 мг/кг с интервалом 4 недели в течение 4,5 (2-11) месяцев. Одиннадцать пациентов получали преднизолон в дозе 20 (10-70) мг/сут. Длительность наблюдения составила 24 (6-60) мес.

Результаты. У всех пациентов отмечен полный клинический ответ с достижением ремиссии, в том числе на фоне монотерапии ТЦЗ. Преднизолон был отменен у 6 из 11 больных, в то время как у остальных его дозу уменьшили до 2,5 (2,5-10) мг/сут. В одном случае после отмены ТЦЗ развился рецидив ГКА, однако возобновление терапии препаратом (4 мг/кг) позволило вновь достичь ремиссии. У одного пациента наблюдался локтевой бурсит через 1 месяц после отмены ТЦЗ, а один пациент умер от острого инфаркта миокарда через 12 мес после прекращения лечения ТЦЗ. В одном случае диагностирован облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

Заключение. Ингибиторы интерлейкина-6 следует рассматривать как потенциально эффективные и относительно безопасные препараты для лечения больных ГКА/РПМ с тяжелой коморбидной патологией, непереносимостью или противопоказаниями к стандартной терапии ГК. Требуются дальнейшие исследования для уточнения оптимального режима дозирования, длительности терапии ТЦЗ, а также вопросов фармакоэкономики.

Ключевые слова. *Ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит, тоцилизумаб, ингибиторы интерлейкина 6.*

Гигантоклеточный артериит (ГКА) относят к наиболее распространенным заболеваниям из группы системных васкулитов [1]. Для ГКА характерно развитие артериита, часто гранулематозного, с поражением аорты и/или ее главных ветвей (преимущественно сонных и позвоночных артерий, с частым поражением височных артерий, возможным вовлечением коронарных артерий, краниальных артерий с развитием ишемической нейропатии зрительного нерва). У 40-60% пациентов ГКА сочетается с ревматической полимиалгией (РПМ), которая может быть единственным клиническим проявлением [2,3]. Тяжелым осложнением ГКА является поражение органа зрения, которое может привести к слепоте, развивается у каждого десятого пациента (в 3 раза чаще, чем в общей популяции [4]) и требует быстрого назначения адекватной терапии с использованием высоких доз глюкокортикоидов (ГК). ГКА развивается в возрасте старше 50 лет, поэтому у больных нередко наблюдаются различные сопутствующие заболевания, в том числе тяжелые, которые оказывают существенное влияние на выбор схемы лечения и ограничивают возможности применения ГК. В свою очередь, нежелательные эффекты ГК могут конкурировать по тяжести с ГКА/

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 32

ТАБЛИЦА 1. Основные результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы (GiACTA) ТЦЗ у больных ГКА (средний возраст 69 лет, соотношение мужчин и женщин 1:3) [6]

	ГК коротко + плацебо (n=50)	ГК длительно + плацебо (n=51)	ТЦЗ п/к 162 мг 1 раз в неделю + ГК (n=100)	ТЦЗ п/к 162 мг 1 раз в 2 недели + ГК (n=49)
Ремиссия через 52 недели, %	14,0	17,6	56,0*	53,1*
Средняя кумулятивная доза преднизолона через 52 недели, мг	3296	3817	1862*	1862*
Нежелательные реакции, %	96,0	92,2	98,8	95,9
в том числе серьезные	22,0	25,5	15,0	14,3
в том числе инфекционные	4,0	11,8	7,0	4,1

Примечание:*p<0,0001 между группами ТЦЗ и плацебо

РПМ, особенно у пожилых пациентов.

Прогресс в ревматологии, связанный с внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), создал предпосылки для разработки нового направления фармакотерапии ГКА/РПМ, предполагающей ингибирование интерлейкина (ИЛ)-6 [5]. Тоцилизумаб (ТЦЗ) – это рекомбинантное гуманизированное IgG1 моноклональное антитело, который селективно связывается с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ-6 и подавляет классический и транс-сигнальный рецепторные пути ИЛ-6. В России и других странах ТЦЗ (с использованием подкожного способа введения) зарегистрирован для лечения ГКА.

Опубликованные в 2016 г. данные двух двойных-слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продемонстрировали эффективность и приемлемую безопасность индукционной и поддерживающей терапии ТЦЗ у больных ГКА [6,7], подтвердив результаты небольших предварительных клинических исследований ТЦЗ при ГКА тяжелого течения, публиковавшихся с 2011 г. [8]. Накоплены данные, свидетельствующие о возможности эффективного применения ТЦЗ у больных РПМ [9], в том числе в качестве монотерапии.

Сравнительная характеристика двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых ТЦЗ применяли подкожно [6] или внутривенно [7], представлена в табл. 1 и 2. У больных ГКА частота достижения ремиссии в результате лечения ТЦЗ была достоверно выше, чем в группе плацебо, частота серьезных нежелательных реакций составила 15-35%. В результате лечения ТЦЗ внутривенно безрецидивная выживаемость через 52 недели достигла 85% и достоверно превышала таковую в группе плацебо (20%, p≤0,001). В исследовании GiACTA, в котором ТЦЗ вводили подкожно, частота достижения ремиссии через 52 недели не превышала 56% [6].

ТАБЛИЦА 2. Основные результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования II фазы ТЦЗ у больных ГКА (средний возраст 70 лет, соотношение мужчин и женщин 1:2,3) [7]

	Плацебо + ГК (n=10)	ТЦЗ в/в 8 мг/кг 1 раз в месяц + ГК (n=20)
Эффект лечения, %		
Ремиссия через 12 недель	40	85*
Безрецидивная выживаемость через 52 недели	20	85**
Средняя кумулятивная доза преднизолона через 52 недели, мг/кг	110	43
Нежелательные реакции, %	70	75
в том числе серьезные	50	35
в том числе инфекционные	10	50

Примечание:*p=0,03; **p≤0,001 между группами ТЦЗ и плацебо

Целью исследования, которое проводилось в двух российских центрах, было изучение эффективности внутривенного введения ТЦЗ для лечения ГКА/РПМ у пациентов с тяжелой коморбидной патологией, ограничивающей возможности применения ГК и метотрексата и повышающей риск нежелательных реакций.

Материал и методы

В проспективное исследование включали всех пациентов с ГКА и/или РПМ, которые получали ТЦЗ внутривенно. Диагноз ГКА устанавливали на основании определения, принятого на конференции в Чапел-Хилл, и классификационных критериев Американской коллегии ревматологов [2,3]. У всех больных исключали злокачественные новообразования, гематологическую патологию, хронические инфекции, в том числе вызванные вирусами гепатита В и С, вирусом иммунодефицита человека, и туберкулез. Для оценки тяжести ГКА/РПМ использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) по оценке пациента. У всех пациентов определяли содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, а у части – концентрацию ИЛ-6.

ТЦЗ назначали больным после взвешенного анализа соотношения пользы и риска препарата. Решение о внутривенном применении ТЦЗ в каждом случае было одобрено комиссией по назначению ГИБП.

Результаты

В проспективное исследование были включены 22 пациента (21 женщина, средний возраст 72,8±6,5 лет) с ГКА (у 6), РПМ (у 13) или сочетанием ГКА и РПМ (у 3). Средняя продолжительность заболевания составила 3,5 (0,5-19) мес. У 7 пациентов наблюдалось поражение органа зрения, в 4 случаях осложнившееся амаврозом. У 1 пациента при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) диагностировано поражение аорты и крупных артерий, еще в 1 случаев обсуждалось развитие коронарита. У всех больных имелись признаки клинической и лабораторной воспалительной активности. Медиана индекса по ВАШ составила 6,2 (1-10), а сред-

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 33

няя концентрация СРБ – 30,3±32,7 мг/л. У 5 из 6 обследованных больных выявлено повышение в сыворотке крови концентрации ИЛ-6 до 12,2 (2,4-21,9) пг/мл.

У всех пациентов имелись тяжелые сопутствующие заболевания, повышавшие риск развития побочных эффектов ГК, включая артериальную гипертонию (18), хроническую ишемическую болезнь сердца (10), остеопороз (9), сахарный диабет (7), катаракту или глаукому (4), стероидную миопатию (2), дивертикулез (2), бронхит (2), остеомиелит в анамнезе (1), ожирение (1). У 4 пациентов определялся выраженный медикаментозный синдром Иценко-Кушинга. У 13 из 22 больных диагностировали по крайней мере три клинически значимых сопутствующих заболевания.

Все пациенты получали лечение ТЦЗ внутривенно в дозе 2,3-8.8 мг/кг с интервалом 4 недели в течение 4 (1-10) мес. У 9 больных проводили монотерапию ТЦЗ. Одиннадцать больных получали преднизолон в дозе 20 (10-70) мг/сут, 2 пациента – метотрексат. Длительность наблюдения после начала терапии ТЦЗ составила 24 (6-60) мес.

Во всех случаях лечение ТЦЗ позволило быстро достичь медикаментозной ремиссии ГКА/РПМ. Нормализация содержания СРБ и СОЭ наблюдалась через месяц терапии, исчезновение клинических проявлений ГКА/РПМ, как правило, в течение одного-трех месяцев, хотя в некоторых случаях отмечено очень быстрое улучшение (через несколько дней), в том числе после назначения монотерапии ТЦЗ. Преднизолон был отменен у 6 из 11 больных, в то время как у остальных его дозу уменьшили до 2,5 (2,5-10) мг/сут. В одном случае развился рецидив ГКА через 4 месяца после короткого курса ТЦЗ (суммарно 600 мг), но после возобновления лечения ТЦЗ (4 мг/кг внутривенно) вновь достигнута ремиссия.

У одного пациента развился локтевой бурсит через 1 месяц после отмены ТЦЗ, еще один пациент умер от острого инфаркта миокарда через 12 месяцев после прекращения лечения ТЦЗ. В одном случае диагностирован облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, в одном развился псориаз, еще в одном – липодерматосклероз нижних конечностей.

Обсуждение

Одним из ключевых аспектов ГКА/РПМ является пожилой возраст пациентов, в среднем превышающий 76 лет [10], который ассоциируется с высокой частотой коморбидной патологии. При этом, как правило, присутствует несколько сопутствующих заболеваний. С возрастом закономерно увеличивается риск остеопороза. По данным крупного шведского когортного исследования [11] у больных ГКА по сравнению с общей популяцией установлено повышение риска остеопороза в 2,81 раза (95% доверительный интервал [ДИ] 2,33-3,37), венозных тромбоэмболических осложнений в 2,36 раза (95% ДИ 1,61-3,40), тяжелых инфекций в 1,85 раза (95% ДИ 1,57-2,18), в меньшей степени повышение риска заболеваний щитовидной железы (1,55; 95% ДИ 1,25-1,91), цереброваскулярных катастроф (1,40, 95% ДИ 1,12-1,74) и сахарного диабета (1,29; 95% ДИ 1,05-1,56). Риск ИБС был также повышен, однако его увеличение не достигло статистической значимости (1,20; 95% ДИ 1,00-1,44). В другом исследовании у больных ГКА повышения риска развития острого коронарного синдрома не выявлено [12]. Показано, что ГКА ассоциируется с повышением риска инфекционных осложнений в первые 6 месяцев заболевания и у пациентов старше 75 лет [13]. Отмечено, что среди больных ГКА смертность от инфекций выше, чем в контрольной группе ($p<0,0001$), при этом наиболее высоких значений показатели смертности достигают в первый год терапии ГК [14]. Эти данные подчеркивают важность результатов представленного исследования, в котором у больных в возрасте в среднем около 73 лет с ГКА/РПМ и тяжелой коморбидной патологией непосредственно во время терапии ТЦЗ не были зарегистрированы нежелательные реакции или летальные исходы.

В настоящее время доказательная база эффективности и безопасности ТЦЗ при ГКА основывается на двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [6,7]. Сравнение их результатов может указывать в пользу большей эффективности внутривенного введения ТЦЗ, чем подкожных инъекций, однако частота нежелательных реакций, в том числе серьезных, была ниже при подкожном введении ТЦЗ (14-15% против 35%). Следует отметить, что при назначении ТЦЗ больным артериитом Такаясу в одном сообщении отмечено развитие рецидива после перевода на подкожное введение [15].

Таким образом, при ГКА на результаты лечения может оказывать влияние помимо скорости назначения ТЦЗ, его дозы и продолжительности курса способ введения препарата. Представленные нами данные свидетельствуют о потенциальной эффективности непродолжительных курсов и невысоких доз внутривенного ТЦЗ, с которых, вероятно, предпочтительнее начинать лечение у пациентов пожилого возраста с факторами риска нежелательных реакций. Вместе с тем после назначения короткого курса из двух инфузий ТЦЗ (суммарно 600 мг, 12,8 мг/кг) нами отмечен рецидив ГКА. Опубликованы результаты открытого исследования IIA фазы у больных РПМ [16], в котором показана эффективность курсов лечения ТЦЗ длительностью 3,9±0,9 мес с достижением ремиссии во всех 9 случаях и отменой ГК через 4 месяца.

Вероятно, продолжительность курса ТЦЗ не должна быть короче 3 мес. При этом вопрос о назначении ТЦЗ необходимо решать в кратчайшие сроки после установления диагноза, до развития тяжелого, необратимого повреждения, прежде всего органа зрения. Имеется описание обратного развития двустороннего амавроза в результате лечения ТЦЗ при ГКА с передней ишемической нейропатией [17], что не отмечено другими исследователями [18]. Интересно, что взаимодействия ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-1 играют важную роль на раннем этапе

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 34

заболевания, в то время как для развернутой стадии большее значение отводят реакциям с участием ИЛ-12, интерферона-γ и патологической активации иммунного ответа Th1 типа, определяющей хронизацию воспаления сосудистой стенки [19]. По данным многоцентрового ретроспективного исследования [18], в которое были включены 34 больных ГКА, при раннем назначении ТЦЗ (менее 3 мес от начала болезни) у 7 пациентов не были отмечены рецидивы заболевания, в то время как при лечении ТЦЗ, начатом на более поздних сроках, обострения развились у 8 из 23 пациентов в среднем через 3,5 мес после отмены препарата.

Важным преимуществом лечения ТЦЗ при ГКА является потенциальное улучшение качества жизни пожилых пациентов. Так, по данным рандомизированного исследования, подкожное введение ТЦЗ у пациентов с ГКА привело к существенному повышению показателей качества жизни, которые через 52 недели лечения достигали или даже превышали нормативные значения, соответствующие возрасту и полу [20].

Таким образом, данные литературы и представленные нами результаты свидетельствуют о том, что ингибиторы ИЛ-6 следует рассматривать как потенциально эффективные и относительно безопасные препараты для лечения больных ГКА/РПМ с тяжелой коморбидной патологией, непереносимостью или противопоказаниями к стандартной терапии ГК. Требуются дальнейшие исследования для уточнения оптимального режима дозирования, длительности терапии ТЦЗ, а также аспектов фармакоэкономики.

Конфликт интересов: нет.

1. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. Medicine (Baltimore) 1999;78(5):292-308.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65(1):1-11.
3. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheuma to - logy 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1990;33(8):1122-8.
4. Saleh M, Turesson C, Englund M, et al. Visual Complications in Patients with Biopsy-proven Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. J Rheumatol 2016;43(8):1559-65.
5. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of intereukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievement, prospects, and hopes. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheuma - to logy Science and Practice 2017;55(6):590-9 (In Russ.)].
6. Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, et al. GiACTA Investigators. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. Semin Arthritis Rheum 2017 Apr;46(5):657-64.
7. Villiger P, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2016;387:1921-7.
8. Christidis D, Jain S, Das Gupta B. Successful use of tocilizumab in polymyalgic onset biopsy positive GCA with large vessel involvement. BMJ Case Rep 2011; 2011.
9. Сатыбалдыев А.М., Сатыбалдыева М.А., Насонов Е.Л. Тоцилизумаб в лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита. Клин фармакол тер 2017;26(1):47-53. [Satybaldyev AM, Satybaldyeva MA, Nasonov EL. Tocilizumab for polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(1):47-53 (In Russ.)].
10. Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS, et al. Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. Ann Rheum Dis 2010;69(4):780-1.
11. Mohammad AJ, Englund M, Turesson C, et al. Rate of comorbidities in giant cell arteritis: A population-based study. J Rheumatol 2017;44(1):84-90.
12. Udayakumar PD, Chandran AK, Crowson CS, et al. Cardiovascular risk and acute coronary syndrome in giant cell arteritis: a population-based retrospective cohort study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67(3):396-402.
13. Durand M, Thomas SL. Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: a cohort study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(4):581-8.
14. Schmidt J, Smail A, Roche B, et al. Incidence of severe infections and infection-related mortality during the course of giant cell arteritis: A multicenter, prospective, double-cohort study. Arthritis Rheumatol 2016;68(6):1477-82.
15. Iwagaitsu S, Naniwa T. Improvement of arterial wall lesions in parallel with decrease of plasma pentraxin-3 levels in a patient with refractory Takayasu arteritis after treatment with tocilizumab. Case Rep Rheumatol 2017;2017:4580967.
16. Lally L, Forbess L, Hatziz C, Spiera R. A prospective open-label phase IIA trial of tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatic. Arthritis Rheum 2016; 68:2550-4.
17. Vionnet J, Buss G, Mayer C, et al. Tocilizumab for giant cell arteritis with corticosteroid-resistant progressive anterior ischemic optic neuropathy. Joint Bone Spine 2017;84(5):615-9.
18. Régent A, Redeker S, Deroux A, et al. French Vasculitis Group, the Groupe Francais pour l'Etude de l'Arterite e Cellules Giantes, and the Club Rhumatismes et Inflammation. Tocilizumab in giant cell arteritis: a multicenter retrospective study of 34 patients. J Rheumatol 2016;43:1547–52.
19. Deng J, Younge BR, Olshen RA, et al. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. Circulation 2010;121:906-15.
20. Strand V, Dimonaco S, Tuckwell K, et al. Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. Arthritis Res Ther 2019;21(1):64.

Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in patients with serious comorbidities: experience of two Russian centers

T. Beketova[1], E. Ottevа[2], E. Nasonov[1,3]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow,
[2]Institute for HCW Postgraduate Training, Khabarovsk,
[3]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Aim. To evaluate the efficacy and safety of intravenous tocilizumab (TCZ) in patients with giant cell arteritis (PCA) and/or polymyalgia rheumatica (PMR) associated with comorbidities that increase the risk of side effects of glucocorticoids (GCs).

Material and methods. Twenty two patients (21 females, mean age 72.8±6.5 years) with GCA (n=6), PMR (n=13) or GCA/PMR (n=3) were enrolled into the prospective study. Mean disease duration was 3.5 (0.5-19) months. All patients had active GCA/PMR with mean C-reactive protein level of 30.3±32.7 mg/L. All patients had serious comorbidities (13 of them presented with at least three concurrent diseases). TCZ was administered intravenously at a dose of 2.3-8.8 mg/kg Q4W. Eleven patients were also treated with prednisone at a average dose of 20 (10-70) mg per day. The follow-up period was 24 (6-60) months.

Results. All patients responded to intravenous TCZ given for average of 4,5 (2-11) months and achieved remission of GCA/PMR. Several patients showed a very rapid improvement after initiation of TCZ monotherapy. Prednisone dose was discontinued in 6 patients and reduced to 2.5 (2.5-10) mg in 5 patients. After TCZ discontinuation, one patient developed relapse of GCA. However, this patient regained the remission after reinstitution of intravenous TCZ 4 mg/kg. One patient developed septic olecranon bursitis one month following TCZ discontinuation, whereas another patient died of myocardial infarction 12 months following TCZ discontinuation. Three remaining complications included one case of peripheral artery disease (claudication).

Conclusion. Interleukin-6 inhibitors should be considered as potentially effective and relatively safe treatment for

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 35

GCA/PMR patients with serious comorbidities, intolerance or contraindications to standard therapy with GCs. More data is needed to identify the optimal dosing regimen and duration of TCZ therapy, as well as its cost-effectiveness.

Keywords. *Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, tocilizumab, interleukin-6 inhibitor.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: T.V. Beketova. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Kashirskoye, 34A, Moscow, Russia. doc@tvbek.ru.

To cite: Beketova T, Otteva E, Nasonov E. Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in patients with serious comorbidities: experience of two Russian centers. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(1):31-35 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-31-35.

Серопозитивный и серонегативный варианты гранулематоза с полиангиитом: влияние АНЦА на клиническую картину и прогноз заболевания

И.Г. Смирнова[1], Н.М. Буланов[1], А.С. Зыкова[1,2], Е.А. Макаров[2], П.И. Новиков[1], С.В. Моисеев[1,2]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, [2]МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Для корреспонденции: И.Г. Смирнова. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва 119435, Россолимо, 11/5. mailbox.smirnova@gmail.com.

Для цитирования: Смирнова И.Г., Буланов Н.М., Зыкова А.С. и др. Серопозитивный и серонегативный варианты гранулематоза с полиангиитом: влияние АНЦА на клиническую картину и прогноз заболевания. Клин фармакол тер 2020;29(1):36-40. [Smirnova IG, Bulanov NM, Zykova AS, et al. ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(1):36-40 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-36-40.

Цель. Сравнить особенности течения и исходы заболевания у пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами гранулематоза с полиангиитом (ГПА).

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены 112 пациентов с ГПА. Типирование и количественное определение антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). У 59 из них были выявлены АНЦА к протеиназе-3 (ПР3), у 17 — к миелопероксидазе (МПО), у 4 — оба типа АНЦА, в то время как у 32 больных АНЦА не определялись. Медиана продолжительности наблюдения составила 75,5 [44,5;124] месяца. У всех больных рассчитывали Бирмингемский индекс активности васкулита (BVAS v.3) на момент установления диагноза и индекс повреждения (VDI) к концу наблюдения.

Результаты. Группы пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами ГПА были сопоставимы по половому и возрастному составу. Локальную форму ГПА у пациентов с серонегативным вариантом заболевания диагностировали значительно чаще, чем у больных с серопозитивным ГПА (59,4% и 11,3%, соответственно; $p<0,00001$). При этом в первой группе чаще всего наблюдалось изолированное поражение органа зрения в виде псевдоопухоли орбиты. У серопозитивных пациентов значительно чаще отмечалось поражение верхних дыхательных путей (97,5% и 68,0%), легких (77,2% и 31,3%) и почек (67,5% и 15,6%, все $p\leqslant0,00001$). Случаи быстропрогрессирующего гломерулонефрита и диффузного альвеолярного кровотечения были зафиксированы практически исключительно у серопозитивных пациентов ($p<0,01$), что объясняет более частую необходимость в применении циклофосфамида для индукции ремиссии у пациентов этой группы (87,5%, $p<0,0001$). Частота общих неспецифических симптомов, а также поражения суставов, кожи и нервной системы достоверно не отличалась между группами. Медианы индекса BVAS в начале заболевания и индекса VDI в конце наблюдения были значительно выше у пациентов с серопозитивным вариантом ГПА ($p<0,00001$). Частота возникновения обострений в течение первого года после достижения ремиссии была одинаковой в обеих группах. Общая выживаемость была несколько выше у серонегативных пациентов, однако эти различия не были статистически значимыми.

Заключение. Серонегативный вариант ГПА ассоциирован с локальной формой заболевания и меньшей частотой поражения почек и легких, однако частота обострений заболевания сопоставимы у серопозитивных и серонегативных пациентов.

Ключевые слова. *АНЦА-ассоциированный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, АНЦА.*

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) — это системные иммуновоспалительные заболевания, характеризующиеся поражением сосудов преимущественно мелкого калибра, а также присутствием в сыворотке антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). Выделяют три основные нозологические формы ААВ: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). У пациентов с ГПА чаще определяются АНЦА, специфичные к протеиназе-3 (ПР-3), а при МПА и ЭГПА — к миелопероксидазе (МПО), хотя частота выявления двух типов антител варьируется в широких пределах в зависимости от региона. Например, в России МПО-АНЦА имелись только у 7% больных ГПА [1], а в Китае — у 70,9% [2].

Несмотря на высокую частоту выявления АНЦА, а также их потенциальное влияние

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 37

на течение заболевание, наличие этих аутоантител формально не входит в критерии классификации ААВ [3,4]. Кроме того, у части больных ААВ, подтвержденным при гистологическом исследовании, АНЦА не определяются (АНЦА-отрицательный, или серонегативный вариант ААВ). Соответственно, отсутствие АНЦА не противоречит существующим классификационным критериям ААВ [5]. Точно оценить долю серонегативных ААВ не представляется возможным, так она зависит от надежности используемых методов определения АНЦА. По данным разных исследователей, частота серонегативных вариантов ААВ составляет от 20% [6] до 30% [7] среди всех трех ААВ. Она выше всего при ЭГПА, в то время как при МПА в большинстве случаев удается выявить АНЦА.

Различные исследователи пытались установить связь между отсутствием АНЦА и клиническими особенностями течения ААВ. Было показано, что для серонегативных форм характерно развитие ограниченных, или так называемых “локальных”, форм заболевания [8-12]. Например, J. Damoiseaux и соавт. после многократного серологического исследования диагностировали серонегативный ГПА у 12 пациентов; у всех заболевание характеризовалось формированием локализованного поражения [8]. Тем не менее, проблема серонегативных вариантов ААВ остается мало изученной. Ситуацию усугубляет тот факт, что в большинстве крупных клинических исследований отсутствие АНЦА рассматривалось как критерий исключения.

Целью исследования было сравнение особенностей течения и исходов ГПА у пациентов с серопозитивным (с антителами как к ПР3, так и к МПО) и серонегативным вариантами васкулита.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включали больных с достоверным диагнозом ГПА, установленным в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов [5], а также алгоритмом Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) [4, 13].

Количественное определение АНЦА проводили методом антиген-специфического иммуноферментного анализа (ИФА) (верхняя граница нормы 5 ЕД/мл). Пациентов считали серопозитивными при наличии ПР3-АНЦА и/или МПО-АНЦА в концентрации >5 ЕД/мл, серонегативными – при содержании АНЦА ≤5 ЕД/мл.

Активность заболевания в дебюте оценивали с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS v.3). У всех пациентов оценивали также индекс повреждения (Vasculitis Damage Index, VDI) в конце наблюдения, который отражает степень необратимого поражения органов и систем [14, 15].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS Statistics 23 (IBM, США). Для исследования достоверности различий по качественным параметрам применяли точный критерий Фишера. Нормальность распределения количественных показателей проверяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности отличий количественных параметров между двумя группами при распределении, отличающемся от нормального, результаты представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25 перцентиль;75 перцентиль] и применяли критерий Манна-Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследование были включены 112 больных ГПА, в том числе 37 мужчин и 75 женщин). Медиана возраста составила 45 [31;55] лет, а медиана длительности наблюдения – 75,5 [44,5;124,0] мес. Серопозитивный ГПА диагностировали у 80 (71,4%) пациентов: у 59 из них определялись ПР3-АНЦА, у 17 – МПО-АНЦА, у 4 – АНЦА обоих типов. У 32 (28,6%) больных наблюдался серонегативный вариант ГПА. У всех этих пациентов диагноз ААВ был установлен на основании характерных клинических данных и подтвержден при гистологическом исследовании.

Группы пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами ГПА были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Длительность наблюдения была несколько выше у серопозитивных пациентов, однако разница между группами не достигла статистической значимости.

Клинические особенности ААВ. Наличие АНЦА ассоциировалось с более частым развитием генерализованной формы заболевания с поражением верхних дыхательных путей, легких и почек (табл. 1). Локальную форму ГПА, напротив, значительно чаще диагностировали в группе пациентов, у которых отсутствовали АНЦА (59,4% против 11,3%). Наиболее частым локальным вариантом ГПА в обеих группах была псевдоопухоль орбиты, доля которой среди всех локальных вариантов составила 78,5%. Частота общих симптомов, а также поражения суставов, кожи и нервной системы достоверно не отличалась между группами больных серопозитивным и серонегативным ГПА.

Индекс BVAS в начале заболевания был значительно выше у пациентов с серопозитивным вариантом ГПА и составил в среднем 18,5 ($p<0,00001$). Индекс VDI в конце периода наблюдения также был достоверно выше у серопозитивных пациентов ($p<0,00001$).

Развитие жизнеугрожающих проявлений заболевания, в том числе быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) и диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК), наблюдалось почти исключительно у серопозитивных пациентов (табл. 1). Показатели функции почек также были хуже у пациентов с серопозитивным вариантом ГПА. В то же время концентрация гемоглобина в дебюте заболевания у серопозитивных пациентов была достоверно ниже, чем у пациентов без АНЦА (табл. 1).

Лекарственная терапия. Частота назначения ритуксимаба, азатиоприна и метотрексата у больных серопозитивным и серонегативным ГПА отличалась незначительно. В то же время циклофосфамид для индукции ремиссии значительно чаще применяли у серопозитивных пациентов (табл. 1).

Обострения и исходы. Частота возникновения обост-

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 38

ТАБЛИЦА 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами ГПА

Показатели	Серопозитивный ГПА (n=80)	Серонегативный ГПА (n=32)	p
Мужчины, n (%)	27 (33,7)	10 (31,2)	1,0
Возраст дебюта, годы	43,5 [29;55]	49,5 [36;56]	0,33
Длительность наблюдения, мес	78,0 [53;124]	57,5 [34;114]	0,052
Индекс BVAS в начале заболевания	18,5 [11;25]	6,0 [4;9]	<0,00001
Неспецифические проявления, n (%)	65 (81,3)	30 (93,8)	0,14
Индекс VDI в конце периода наблюдения	6,0 [4;9]	3,0 [2;4]	<0,00001
Локальная форма ГПА, n (%)	9 (11,3)	19 (59,4)	<0,00001
Поражение верхних дыхательных путей, n (%)	78 (97,5)	22 (68,8)	0,00001
Поражение легких, n (%)	61 (77,2)	10 (31,3)	0,00001
Легочное кровотечение, n (%)	28 (35,4)	1 (3,1)	0,00023
Поражение почек, n (%)	54 (67,5)	5 (15,6)	<0,00001
Расчетная СКФ в дебюте, мл/мин/1,73 м^2	72,8 [33,2;91,5]	79,3 [69,2;92,6]	0,13
Уровень креатинина в дебюте, мкмоль/л	89,0 [74,3;168,0]	75,0 [68,0;86,6]	0,0007
БПГН, n (%)	14 (17,5)	0	0,0096
Терминальная почечная недостаточность, n (%)	6 (8,3)	1 (3,2)	0,67
Артрит, n (%)	15 (19,2)	3 (16,7)	0,26
Поражение ЦНС, n (%)	1 (1,3)	0	1,0
Поражение ПНС, n (%)	18 (22,5)	3 (9,4)	0,18
Псевдоопухоль орбиты, n (%)	29 (36,7)	26 (81,3)	0,00002
Поражение кожи, n (%)	23 (28,8)	4 (12,5)	0,09
Гемоглобин, г/л	110,5 [97;125]	136,0 [129;142]	<0,00001
Обострение в первый год после достижения ремиссии, n (%)	32 (44,4)	16 (51,6)	0,53
Смерть, n (%)	4 (5,1)	0	0,58
Терапия, n (%)			
циклофосфамид	70 (87,5)	16 (50,0)	0,00009
ритуксимаб	25 (31,2)	9 (28,1)	0,82
азатиоприн	47 (63,5)	12 (44,4)	0,11
метотрексат	22 (29,7)	10 (35,7)	0,63

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI, БПГН – быстропрогрессирующий гломерулонефрит, ЦНС – центральная нервная система, ПНС – периферическая нервная система

рений в течение первого года после достижения ремиссии была сходной в обеих группах, составив в среднем 48%.

В группе больных серонегативным ГПА не было зафиксировано ни одного смертельного исхода, в то время как в группе сравнения умерли 4 больных. Тем не менее, выживаемость достоверно не отличалась между группами.

Почечная выживаемость также была недостоверно выше в группе серонегативных пациентов: прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии отмечено у 1 (3,2%) и 6 (8,3%) пациентов с серонегативным и серопозитивным ГПА, соответственно (разница не достигла статистической значимости).

Обсуждение

В многочисленных зарубежных и отечественных клинических исследованиях было продемонстрировано, что серотип АНЦА (наличие антител к ПР3 или МПО) достоверно ассоциировано с особенностями течения и исходов ААВ [16-19]. В связи с этим неоднократно предлагалось отказаться от существующей классификации ААВ и выделять два типа системного васкулита в зависимости от типа циркулирующих антител, т.е. ПР3-АНЦА- и МПО-АНЦА-позитивный варианты [7]. Применение метода полногеномного поиска ассоциаций (*genome-wide association studies, GWAS*) подтвердило наличие более тесной ассоциации определенных генов с типом АНЦА, а не клиническими синдромами, на основании которых выделяют различные нозологические формы ААВ [20,21]. Тем не менее, на практике по-прежнему используется “старая” классификация ААВ, предполагающая выделение ГПА, МПА и ЭГПА, однако в диагнозе целесообразно указывать наличие/отсутствие АНЦА и их тип.

В то же время, проблема серонегативных вариантов ААВ, при которых не определяются ПР3-АНЦА или МПО-АНЦА, недостаточно освещена в современной научной литературе. Большой интерес представляет работа E. Miloslavsky и соавт. [22], которые анализировали ПР3-АНЦА-позитивных и серонегативных пациентов с ГПА, принимавших участие в клинических исследованиях WGET и RAVE. Отсутствие АНЦА в циркуляции ассоциировалось с женским полом и меньшим значением индекса BVAS в начале заболевания, в первую очередь из-за более низкой частоты поражения почек (20% против 62% среди пациентов с серопозитивным ГПА). В то же время достоверных различий индекса VDI между двумя группами не выявили. У пациентов с серонегативным ГПА чаще диагностировали рецидивирующее течение заболевания на момент включения в исследование, в то время как общая частота обострений за время наблюдения была сопоставимой с таковой у ПР3-АНЦА-позитивных пациентов. Следует отметить, что авторы проанализировали только 15 пациентов с серонегативным вариантом ГПА, а длительность наблюдения ограничивалась 18 мес. При этом сравнение клинических показателей и течения болезни прово-

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 39

дилось только с ПР3-АНЦА-позитивными пациентами, а пациенты с МПО-АНЦА не были включены в исследование.

В нашем исследовании была установлена достоверная связь между наличием АНЦА и более высокой частотой развития генерализованных форм ГПА, в том числе с поражением почек и легких. При этом в исследовании E. Miloslavsky и соавт. подобная взаимосвязь была установлена только для почечного поражения. Случаи развития БПГН и ДАК мы наблюдали практически исключительно у серопозитивных пациентов. Вероятно, высокая частота жизнеугрожающих осложнений объясняет и более частое применение циклофосфамида для индукции ремиссии у пациентов этой группы. В свою очередь, отсутствие АНЦА в сыворотке было ассоциировано с локальным вариантом ГПА, что согласуется с данными, полученными в нескольких ранее опубликованных российских и зарубежных исследованиях [8-12]. Псевдоопухоль орбиты была самым распространенным вариантом поражения при локальной форме, что также согласуется с полученными ранее данными [23]. В отличие от E. Miloslavsky и соавт., мы не выявили преобладания женщин среди пациентов с серонегативным ГПА. Достоверно более высокие значения индексов BVAS и VDI у серопозитивных пациентов коррелируют с вовлечением большего числа органов и систем при данном типе заболевания. Сходная закономерность в отношении BVAS была отмечена и в работе E. Miloslavsky и соавт., хотя последние не выявили существенных различий индекса VDI между двумя группами, что может объясняться меньшей длительностью наблюдения.

Общая и почечная выживаемость в нашем исследовании были несколько выше у пациентов с серонегативным ГПА, что также согласуется с меньшей степенью выраженности клинических проявлений по сравнению с таковой у серопозитивных пациентов. Однако поскольку эти параметры достоверно не отличались между группами, а частота обострений в первый год после индукции ремиссии была сходной у больных серонегативным и серопозитивным ГПА, мы не можем рассматривать отсутствие АНЦА в качестве предиктора лучшей выживаемости или меньшего риска развития рецидивов. Возможно, это связано с тем, что при отсутствии яркой клинической картины у серонегативных пациентов увеличивается время до установления диагноза, а для индукции ремиссии назначается менее активная иммуносупрессивная терапия, что может способствовать более высокому риску ранних обострений, частота которых была сопоставимой с таковой у серопозитивных пациентов.

Важным ограничением в диагностике ААВ является технический аспект определения антител в сыворотке крови, так как результаты тестирования АНЦА во многом зависят от достоверности используемых лабораторных методов. Золотым стандартом выявления АНЦА сегодня считают антиген-специфический ИФА, позволяющий определить содержание ПР3-АНЦА и МПО-АНЦА. Постановка реакции непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) перед проведением антиген-специфического ИФА не является обязательным этапом определения АНЦА при подозрении на ААВ [8], хотя необходимо учитывать возможность ложноотрицательных результатов этого метода исследования [24,25]. Соответственно, при отрицательном результате антиген-специфического ИФА могут быть использованы метод НИФ [26], а также ИФА-тесты второго и третьего поколений (*capture* и *anchor*) [27]. Стандарти зованное и качественное выполнение лабораторных тестов позволяет избежать гипердиагностики серонегативных форм ААВ.

Заключение

Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о том, что серонегативный вариант ГПА ассоциирован с локальной формой заболевания и менее выраженными клиническими проявлениями, однако частота обострений была сопоставимой с таковой при серопозитивном варианте. Вероятно, это объясняется тем, что больные серопозитивным ГПА достоверно чаще получали более мощную индукционную иммуносупрессивную терапию, прежде всего циклофосфамидом, которая позволяет значительно улучшить течение ААВ, в том числе с угрожающими жизни проявлениями, такими как БПГН и ДАК.

Конфликт интересов: нет.

1. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология 2012;6(50):19-28 [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2012;50(6):19-28. (In Russ.)].
2. Chang DY, Li ZY, Chen M, Zhao MH. Myeloperoxidase-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis is a distinct subset of ANCA-associated vasculitis: A retrospective analysis of 455 patients from a single center in China. Semin Arthritis Rheum 2019;48(4):701-6.
3. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. Ann Intern Med 1998;129:345-52.
4. Abdulkader R, Lane SE, Scott DGI, Watts RA. Classification of vasculitis: EMA classification using CHCC 2012 definitions. Ann Rheum Dis 2013;72(11):1882-8.
5. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. Arthritis Rheum 1990;33:1135–6.
6. Wallace ZS, Stone JH. Personalized medicine in ANCA-associated vasculitis: ANCA Specificity as the Guide? Front Immunol 2019;10:2855.
7. Cornec D, Cornec-Le Gall E, et al. ANCA-associated vasculitis– clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. Nat Rev Rheumatol 2016;12:570-9.
8. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. Ann Rheum Dis 2017;76(4):647-53.
9. Nölle B, Specks U, L üdemann J, et al. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 1989; 111(1):28-40.
10. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosisetanercept trial. Arthritis Rheum 2003; 48:2299-309.
11. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? Ann Rheum Dis 2010;69:1934-9.
12. Novikov P, Smitienko I, Bulanov N, et al. Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) in patients with systemic vasculitides and other diseases. Ann Rheum Dis 2017;76(8):e23.
13. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Clin Exp Nephrol 2013;17(5):603-6.
14. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis 2009; 68(12):1827-32.
15. Bhamra K, Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. Curr

papers1_Layout 1 10.03.20 15:31 Page 40

Rheumatol Rep 2012;14(6):494-500.
16. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, et al. Factors determining the clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3. Arthr Rheumatol 2016;68:1700-10.
17. Terrier B, Pagnoux C, Geri G, et al. Factors predictive of ANCA-associated vasculitis relapse in patients given Rituximab-maintenance therapy. Arthritis Rheum 2014;66(Suppl10):779.
18. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. Arthr Rheum 2012;64(10):3452-62.
19. Буланов Н.М., Макаров Е.А., Щеголева Е.М. и др. Взаимосвязь антительного профиля и клинического течения поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Терапевтический архив 2018;90(6):15-21 [Bulanov NM, Makarov EA, Shchegoleva EM, et al. Relationship between serologic profile (ANCA type) and clinical features of renal involvement in ANCA-associated vasculitides. Terapevticheskij arkhiv 2018;90(6):15-21 (In Russ.).].
20. Smith K. Genetic studies in ANCA-associated vasculitis point to a new, practical disease classification based on autoantibody specificity. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo; March 2017.
21. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2012;367(3):214-22.
22. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, et al. Myeloperoxidase–antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): distinct patient subsets. Arthritis Rheumatol 2016;68:2945-52.
23. Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Груша Я.О. и др. Частота офтальмологических проявлений гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и их связь с системной патологией. Терапевтический архив 2015;5 (89):69-73 [Ismailova DS, Novikov PI, Grusha YaO, et al. The frequency of ophthalmologic manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and their relationship with systemic disease. Terapevticheskij arkhiv 2015;5 (89):69-73 (In Russ.)].
24. Tateyama K, Kodama S, Kishibe K, et al. A novel strategy with combined assays for detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in clinically ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis patients. Auris Nasus Larynx 2017;44(6):735-41.
25. Menezes JM, Rossener R, Silva APMAD, et al. Comparison between enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Einstein (Sao Paulo) 2020;18:eAO5132.
26. Bossuyt X, Cohen TJ, Arimura Y, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nat Rev Rheumatol 2017;13:683-92.
27. Hellmich B, Csernok E, Fredenhagen G, Gross WL. A novel high sensitivity ELISA for detection of antineutrophil cytoplasm antibodies against proteinase-3. Clin Exp Rheumatol 2007;25(1 Suppl 44):1-5.

ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis

I.G. Smirnova[1], N.M. Bulanov[1], A.S. Zykova[1,2], E.A. Makarov[2], P.I. Novikov[1], S.V. Moiseev[1,2]

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, Faculty of Medicine, Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To compare the clinical manifestations and outcomes of ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis (GPA).

Material and methods. One hundred twelve GPA patients were enrolled in a retrospective study. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) were determined by antigen-specific ELISA. Fifty nine patients tested positive for ANCA against proteinase-3 (PR3), 17 patients for ANCA against myeloperoxidase (MPO), and 4 patients for both types of autoantibodies, whereas ANCA were not detected in 32 patients. Median duration of follow-up was 75.5 [45;124] months. We calculated the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) at diagnosis and the Vasculitis Damage Index (VDI) at the end of follow-up.

Results. Patients with ANCA-positive and ANCA-negative GPA were similar in age and gender. Localized GPA in ANCA-negative patients occurred more frequently than in ANCA-positive patients (59.4% and 11.3%, respectively; $p<0.00001$). Orbital pseudotumor was the most common manifestation of the localized GPA in ANCA-negative patients. ANCA-positive patients compared with ANCA-negative patients presented more frequently with respiratory tract disease (97.5% vs. 68.0%), pulmonary involvement (77.2% vs. 31.3%), and kidney disease (67.5% vs. 15.6%, all $p\leqslant0.00001$). Rapidly progressive glomerulonephritis and diffuse alveolar hemorrhage occurred almost exclusively in ANCA-positive patients ($p<0.01$), partly explaining a higher rate of cyclophosphamide administration for remission infuction in this group of patients (87.5%, $p<0.0001$). The frequency of constitutional symptoms, arthritis, skin and nervous system disease was similar in ANCA-positive and ANCA-negative patients. Median BVAS at diagnosis and VDI at the end of follow-up were significantly higher in ANCA-positive patients than in ANCA-negative patients ($p<0.00001$). The relapse rate withing one year after achievement of remission was similar in two groups of patients. The difference in survival between ANCA-positive and ANCA-negative patients did not reach statistical significance.

Conclusion. ANCA-negative GPA is associated with the localized form of disease and a lower frequency of lung and kidney involvement, whereas the relapse rates were similar in ANCA-positive and ANCA-negative patients.

Key words. *ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, ANCA.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: I.G. Smirnova. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia.

To cite: Smirnova IG, Bulanov NM, Zykova AS, et al. ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(1):36-40 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-36-40.

ЛЕКЦИИ

Ингибиторы янус-киназ: перспективы применения при ревматоидном и псориатическом артрите и других ревматических заболеваниях

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции: С.В.Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com

Для цитирования: Новиков П.И., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ: перспективы применения при ревматоидном и псориатическом артрите и других ревматических заболеваниях. Клин фармакол тер 2020;29(1):41-47. [Novikov PI, Moiseev SV. Janus-kinase inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis and other rheumatic diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(1):41-47 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-41-47.

Ингибиторы янус-киназы подавляют внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, которая опосредует действие многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих ключевую роль в патогенезе ревматических заболеваний. В отличие от генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), они предназначены для приема внутрь и не вызывают образование нейтрализующих антител. В ревматологии ингибиторы янус-киназ применяют в комбинации со стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) у больных РА, не отвечающих на лечение БПВП или ГИБП, однако возможна и монотерапия тофацитинибом или барицитинибом, если одновременное применение БПВП по каким-то причинам невозможно или нежелательно (плохая переносимость, противопоказания). В исследовании ORAL Shift монотерапия тофацитинибом, которую проводили после отмены метотрексата у пациентов с РА, достигших низкой активности заболевания на фоне приема двух препаратов, по эффективности не уступала комбинированной терапии тофацитинибом и метотрексатом. В плацебо-контролируемых исследованиях установлена эффективность тофацитиниба в лечении псориатического артрита и псориаза, а также воспалительных заболеваний кишечника. Кроме того, эффективность и безопасность ингибиторов янус-киназ изучаются у больных анкилозирующим спондилитом и другими аутоиммунными заболеваниями.

Ключевые слова. *Ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб, барицитиниб, ревматические заболевания.*

Генно-инженерные препараты (ГИБП) в настоящее время применяют для лечения ревматоидного артрита (РА) и других заболеваний преимущественно в случае неэффективности или плохой переносимости стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). ГИБП представляют собой моноклональные антитела, растворимые рецепторы или гибридные молекулы, которые блокируют функцию различных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО)-α, интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23, или Т- и В-клеток, играющих ключевую роль в патогенезе ревматических заболеваний. В последние годы большой интерес у исследователей и разработчиков лекарственных средств вызывает изучение внутриклеточных сигнальных систем, опосредующих действие цитокинов и факторов роста, которое привело к появлению нового класса лекарственных препаратов, получивших название таргетных БПВП. Пока к этой группе относят только ингибиторы янус-киназ, оказывающие действие на внутриклеточную систему JAK/STAT, которая включает в себя янус-киназы (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу 2) и белок-трансдуктор и активатор транскрипции (*STAT – signal transducer and activator of transcription*) [1-3]. При взаимодействии цитокина с соответствующим рецептором JAK фосфорилируют белки STAT, которые индуцируют транскрипцию генов, опосредующих действие цитокинов.

В Российской Федерации зарегистрированы два ингибитора янус-киназ – тофацити-

lecture1_Layout 1 01.03.20 13:43 Page 42

ниб и барицитиниб, однако в клинических исследованиях изучается еще около десятка подобных препаратов [4]. Все ингибиторы янус-киназ – это низкомолекулярные синтетические препараты. В отличие от ГИБП, они предназначены для приема внутрь и не обладают иммуногенностью, т.е. не вызывают образование антител, которые могут нейтрализовать активность белковых молекул и снизить эффективность лечения. В ревматологии ингибиторы янус-киназ применяют для лечения РА и псориатического артрита (ПсА), однако в ближайшем будущем можно ожидать расширения показаний к назначению этих препаратов.

Тактика применения ингибиторов янус-киназ для лечения ревматодного артрита

В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2016 г. лечение РА было предложено начинать с монотерапии стандартными БПВП, прежде всего метотрексатом, дозу которого следует быстро увеличить до 25-30 мг/нед в случае хорошей переносимости [5]. Если в течение 6 мес не удается добиться низкой активности или ремиссии РА, то при наличии неблагоприятных прогностических факторов (сохраняющаяся высокая активность заболевания, аутоантитела, ранние эрозии, отсутствие ответа на два БПВП) к терапии целесообразно присоединить ГИБП или ингибитор янус-киназ. При выборе между последними предпочтение было отдано ГИБП, учитывая больший опыт их применения в клинической практике.

Недавно были опубликованы обновленные рекомендации EULAR по лечению РА [6]. В целом стратегия лечения этого заболевания не претерпела особых изменений, в частности препаратом первой линии по-прежнему остается метотрексат. Тем не менее, изменения коснулись выбора препаратов второй линии. В новой версии рекомендаций повышена роль ингибиторов янус-киназ, т.е. сегодня при выборе тактики дальнейшей терапии у пациентов, не ответивших на метотрексат или другие стандартные БПВП, нет оснований отдавать предпочтение именно ГИБП и рассматривать таргетные БПВП как препараты “резерва”. Основанием для пересмотра рекомендаций EULAR послужили результаты клинических исследований, подтвердивших высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ингибиторов янус-киназ в лечении РА, а также накопление опыта их применения в клинической практике. Так, к апрелю 2019 года в мире тофацитиниб получали более 200 000 больных РА.

Программа регистрационных исследований ингибиторов янус-киназ была сходной и предусматривала изучение различных схем их применения преимущественно у больных РА, у которых лечение стандартными БПВП и/или ГИБП не позволило достичь необходимого ответа. Эффективность и безопасность тофацитиниба в комбинации со стандартными БПВП сравнивали с плацебо и/или адалимумабом в 5 исследованиях, в том числе ORAL Scan, ORAL Standard, ORAL Sync, ORAL Step и ORAL Strategy [7]. Во всех этих исследованиях тофацитиниб оказывал быстрое действие (в течение 2-4 недель), а его присоединение к метотрексату или другим стандартным БПВП по сравнению с плацебо приводило к значительному увеличению частоты ответа на лечение, улучшению качества жизни и функциональной активности и задерживало прогрессирование рентгенологических изменений суставов. В рандомизированном исследовании ORAL Standard у 717 больных РА, у которых сохранялась умеренная или высокая активность заболевания на фоне терапии метотрексатом в стабильной дозе, частота ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР20) через 6 мес после присоединения тофацитиниба в дозах 5 или 10 мг два раза в день (51,5% и 52,6%, соответственно) почти в два раза превышала таковую в группе плацебо (28,3%, $p<0,001$) и была сходной с таковой в группе адалимумаба. Достоверное превосходство тофацитиниба в обеих дозах над плацебо было подтверждено и при анализе двух других первичных конечных точек, в том числе динамики счета нетрудоспособности (HAQ-DI) и частоты достижения ремиссии РА, которую оценивали на основании счета DAS28-4(СОЭ) [8].

Исследование ORAL-Step проводилось по сходному протоколу, однако в него были включены 399 больных РА, не ответивших на лечение ингибиторами ФНО-α [9]. Через 3 мес после начала лечения частота ответа по критериям АКР20 у больных, получавших тофацитиниб в дозах 5 или 10 мг два раза в сутки в сочетании с метотрексатом, составила 41,7% и 48,1%, соответственно, и достоверно превышала частоту ответа у пациентов, продолжавших прием метотрексата в комбинации с плацебо (24,4%). Динамика счета HAQ-DI и частота ремиссии РА также были достоверно выше в обеих группах тофацитиниба.

В целом результатых этих и других исследований в рамках программы ORAL показали, что при недостаточной эффективности стандартных БПВП присоединение тофацитиниба позволяет значительно уменьшить активность РА, в том числе у больных, не ответивших на лечение ГИБП.

Сходные результаты были получены при изучении эффективности барицитиниба у пациентов с РА, не ответивших на лечение стандартными БПВП (исследования RA BEAM и RA BUILD) и/или ГИБП (RA BEACON) [10,11]. В исследовании RA-BEAM, в которое были включены 1307 больных РА, не отвечавших на метотрексат, через 12 недель частота ответа по критериям АКР20 при лечении барицитинибом в дозе 4 мг один раз в сутки и метотрексатом (70%) достоверно превышала таковую при применении метотрексата в сочетании не только с плацебо (40%, $p<0,001$), но и адалимумабом (61%, $p=0,01$). Частота ремиссии РА, которую оценивали на основании счета SDAI через 12 недель, в группе барицитиниба также была выше, чем в группе плацебо, и сопоставимой с таковой в группе адалимумаба.

Недавно были опубликованы результаты клинических исследований 3 фазы, подтвердивших эффектив-

lecture1_Layout 1 01.03.20 13:43 Page 43

ность упадацитиниба в лечении активного РА у пациентов, не ответивших на стандартные БПВП (исследование SELECT NEXT) или ГИБП (исследование SELECT BEYOND) [12,13]. В обоих исследованиях комбинированная терапия ингибитором янус-киназ и стандартным БПВП по эффективности превосходила плацебо в сочетании с БПВП. Например, в исследовании SELECT BEYOND через 12 недель частота ответа по критериям АКР20 в группах упадацитиниба в дозах 15 и 30 мг/сут составила 65% и 56%, соответственно, а в группе плацебо – 28%.

Таким образом, результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что у больных РА умеренной или высокой активности ингибиторы янус-киназ могут рассматриваться как препараты второй и третьей линии и использоваться при недостаточной эффективности или плохой переносимости как метотрексата или других стандартных БПВП, так и ГИБП.

Монотерапия ингибиторами янус-киназ при РА

ГИБП и таргетные БПВП рекомендуется применять в сочетании с метотрексатом или другими стандартными БПВП. Однако результаты различных регистров, которые проводятся в Европе и США, свидетельствуют о том, что около трети больных РА получают ГИБП в виде монотерапии, что может быть связано с плохой переносимостью БПВП, наличием противопоказаний к их назначению или сопутствующих заболеваний [14-16]. По данным регистра Swiss RA (SCQM-RA), в который были включены более 3000 пациентов с РА, факторами, ассоциировавшимися с назначением монотерапии ГИБП, были пожилой возраст, сопутствующие заболевания, длительность РА и более высокая его активность, низкий индекс массы тела, а также опыт применения ГИБП в анамнезе [14]. Сходные данные были получены и в регистре Британского общества ревматологов [17]. Создается впечатление, что врачи назначают монотерапию ГИБП больным РА, лечение которых представляет собой более сложную задачу.

Данные наблюдательных исследований, проводившихся в обычной клинической практике, свидетельствуют о том, что от 10 до 77% больных РА прекращают прием метотрексата из-за нежелательных эффектов [18]. Основным фактором риска развития нежелательных явлений при лечении метотрексатом является низкая скорость клубочковой фильтрации, которая приводит к снижению клиренса метотрексата и повышению его концентрации в сыворотке. Не все пациенты сообщают врачу о том, что они не принимают метотрексат в комбинации с ГИБП, например, из-за легких нежелательных явлений или нежелания отказываться от приема алкоголя. По данным исследования, проводившегося в Канаде на основании анализа аптечных баз данных, около трети больных РА не приобретали выписанные им БПВП, в том числе метотрексат, в течение 6 мес после назначения ГИБП [19]. С одной стороны, приведенные данные свидетельствуют о том, что в клинической практике ревматологам следует строже контролировать сделанные назначения, но с другой стороны, очевидно существование группы больных РА, у которых применение препаратов второй-третьей линии возможно только в виде монотерапии.

Как тофацитиниб, так и барицитиниб разрешено назначать в виде монотерапии. Эффективность монотерапии тофацитинибом изучалась в трех исследованиях, в том числе ORAL Strategy, ORAL Start и ORAL Solo. В двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование ORAL Solo были включены 611 больных РА, у которых сохранялась активность заболевания несмотря на лечение стандартными БПВП или ГИБП [20]. Через 3 мес после начала монотерапии тофацитинибом в дозах 5 или 10 мг два раза в сутки частота ответа по критериям АКР20 (59,8% и 65,7%, соответственно) была достоверно выше, чем в контрольных группах больных, получавших плацебо (26,7%; $p<0,001$). Кроме того, лечение тофацитинибом по сравнению с плацебо привело к более значительному снижению счета HAQ-DI и увеличению частоты достижения низкой активности РА. Через 3 мес частота ремиссии РА достоверно не отличалась между группами сравнения, однако через 6 мес (после 3 мес всех пациентов групп плацебо переводили на прием тофацитиниба) она достигла 14,2% в группе тофацитиниба 10 мг.

В исследовании ORAL Strategy у 1146 больных РА, не ответивших на метотрексат, сравнивали эффективность монотерапии тофацитинибом и комбинированной терапии метотрексатом с тофацитинибом или адалимумабом [21]. В этом исследовании частота ответа по критериям АКР50 через 6 мес в группе больных, получавших монотерапию тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки, была несколько ниже, чем в группах сравнения (38% против 46% и 44%, соответственно), хотя разница между ними не достигла статистической значимости.

В исследовании RA BEGIN была сопоставлена эффективность монотерапии барицитинибом или метотрексатом и комбинированной терапии барицитинибом и метотрексатом у 588 больных РА [22]. Через 24 недели монотерапия ингибитором янус-киназ по эффективности, которую оценивали на основании частоты ответа по критериям АКР20, превосходила монотерапию метотрексатом (77% и 62%, соответственно; $p<0,01$) и вызывала значительное снижение активности заболевания и улучшение физической функции, а также задерживала прогрессирование рентгенологических изменений суставов. Следует отметить, что в это исследование включали первичных пациентов с РА, которые не получали ранее БПВП. В настоящее время применение ингибиторов янус-киназ, как и ГИБП, в качестве препаратов линии не рекомендуется.

Эффективность монотерапии упадацитинибом в дозе 15 или 30 мг/сут изучалась в плацебо-контролируемом исследовании SELECT MONOTHERAPY у 648 больных РА, у которых сохранялась активность болезни несмотря на лечение метотрексатом [23]. Через 14 недель

lecture1_Layout 1 01.03.20 13:43 Page 44

после начала лечения ингибитором янус-киназ частота ответа по критериям АКР20 (68-71%) достоверно превышала таковую у пациентов, продолжавших прием метотрексата (41%; p<0,0001). Частота достижения низкой активности РА при монотерапии упадацитибином также была достоверно выше, чем при лечении метотрексатом (45-53% против 19%; p<0,0001).

В целом приведенные данные свидетельствуют о том, что монотерапия ингибиторами янус-киназ может проводиться у пациентов с активным РА, не ответивших на лечение стандартными БПВП или ГИБП, если применение метотрексата или других БПВП невозможно из-за побочных эффектов или противопоказаний. Более того, в рекомендациях EULAR указано, что монотерапия ингибиторами янус-киназ может иметь преимущества перед монотерапией ГИБП (за исключением тоцилизумаба) [3].

Исследование ORAL-Shift

У части больных РА применение современных антиревматических препаратов в сочетании со стандартными БПВП позволяет достичь стойкой ремиссии, что позволяет обсуждать возможность уменьшения интенсивности иммуносупрессивной терапии. Очевидные достоинства такого подхода включают в себя снижение риска нежелательных явлений и затрат и улучшение приверженности к терапии [25]. Из экономических соображений эксперты EULAR в таких случаях рекомендуют отменять ГИБП и продолжать монотерапию стандартными БПВП [4]. Следует отметить, что полная отмена ГИБП более чем у половины пациентов приводит к развитию обострения РА [25-27], поэтому на первом этапе можно попытаться снизить дозу препарата или увеличить интервалы между его введениями. Факторы, позволяющие предсказать сохранение достигнутого ответа на лечение после прекращения введения ГИБП, включают в себя ранний РА, глубину и длительность ремиссии [28].

Высокая частота рецидивов РА после отмены ГИБП позволяет обсуждать целесообразность альтернативного подхода к ослаблению интенсивности иммуносупрессивной терапии путем отмены БПВП. Доводом в пользу подобной практики может служить и тот факт, что ГИБП или таргетные БПВП чаще всего назначают пациентам, у которых стандартные БПВП оказываются недостаточно эффективными. В рандомизированном исследовании TARA были сопоставлены результаты постепенной отмены (в течение 6 мес) стандартных БПВП или ингибиторов ФНО- α у 189 больных РА, у которых была достигнута ремиссия заболевания на фоне комбинированной терапии двумя препаратами [29]. Полной отмене БПВП предшествовало последовательное двукратное снижение дозы в два раза под контролем активности РА, в то время как ингибитор ФНО-α отменяли после увеличения интервала между введениями в два раза и последующего снижения дозы. Через 1 год кумулятивная частота рецидивов РА (33% и 43% после отмены БПВП и ингибиторов ФНО- α, соответственно) и значения счета DAS, HAQ-DI и EQ-5D достоверно не отличались между группами, хотя обращала на себя внимание тенденция к увеличению риска развития рецидива после отмены ГИБП по сравнению с БПВП. В отдельных исследованиях изучали результаты отмены стандартных БПВП у пациентов, получавших их в комбинации с ингибиторами ФНО- α или ИЛ-6. Например, в исследованиях COMP-ACT и JUST-ACT монотерапия тоцилизумабом после отмены метотрексата по эффективности не уступала продолжающейся комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом у пациентов с РА, достигших низкой активности заболевания [30,31].

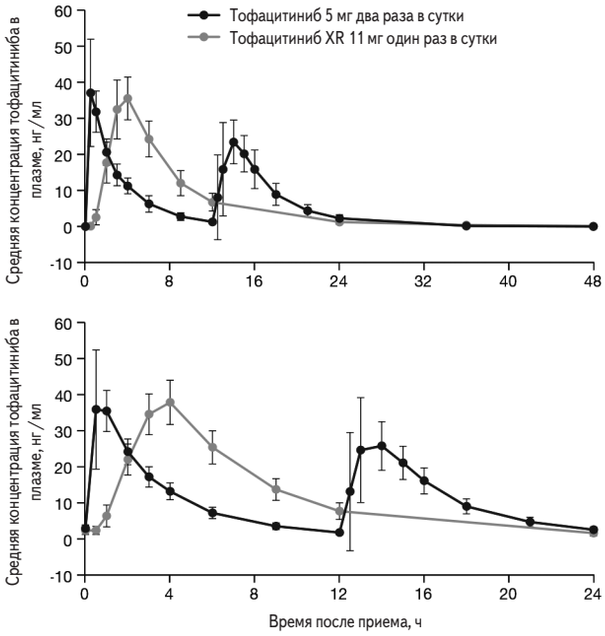

Рис. 1. Кривые зависимости концентрации тофацитиниба в плазме от времени после одногократного (вверху) и многократного (5 дней; внизу) применения тофацитиниба XR и стандартного тофацитиниба

Недавно были опубликованы результаты исследования ORAL Shift, в котором изучалась возможность отмены метотрексата у больных РА, достигших низкой активности заболевания на фоне комбинированной терапии тофацитинибом и метотрексатом [32]. В этом исследования применялась новая форма тофацитиниба, которую можно назначать один раз в день. В фармакокинетическом исследовании установлена биоэквивалентность тофацитиниба модифицированного высвобождения в дозе 11 мг один раз в день и стандартной формы тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день (рис. 1) [33]. В открытую 24-недельную фазу исследования были включены 694 больных РА, у которых сохранялась активность заболевания несмотря на лечение метотрексатом в дозе 15-25 мг/нед в течение по крайней мере 4 мес. Во время первой фазы все пациенты получали тофацитиниб модифицированного высвобождения

lecture1_Layout 1 01.03.20 13:43 Page 45

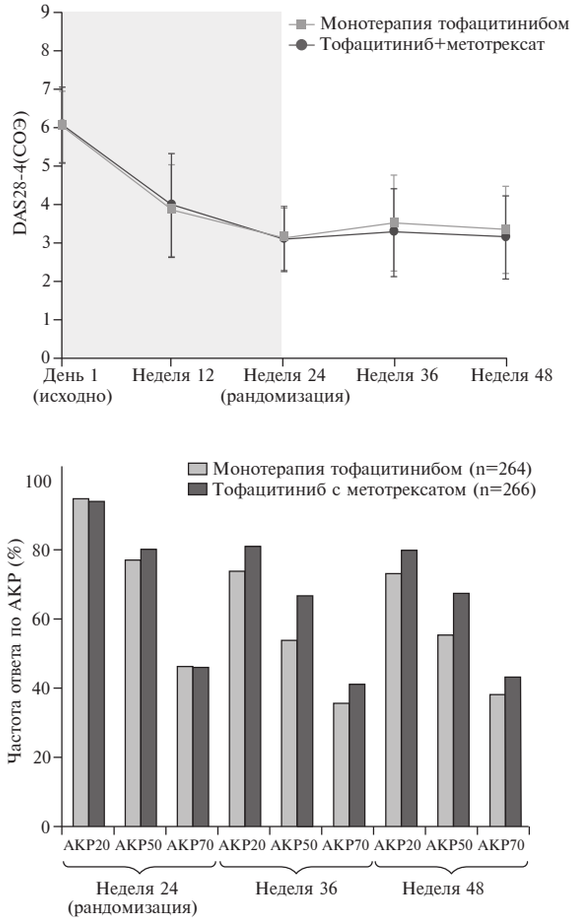

Рис. 2. Динамика счета DAS28-4(СОЭ) и частота ответа по критериям АКР при монотерапии тофацитинибом и комбинированной терапии тофацитинибом и метотрексатом у пациентов с РА, достигших низкой активности заболевания

в дозе 11 мг один раз в сутки и метотрексат. У 533 из 623 больных, продолжавших комбинированную терапию в течение 24 недель, была достигнута низкая активность РА, которую оценивали на основании счета CDAI (≤10). Во вторую 24-недельную двойную слепую фазу исследования были включены 533 больных с низкой активностью РА, которых рандомизировали на две группы: у 267 пациентов основной группы метотрексат был заменен на плацебо, т.е. они продолжили монотерапию тофацитинибом, в то время как у 266 больных группы сравнения во время второй фазы проводилась комбинированная терапия тофацитинибом и метотрексатом. Первичный анализ эффективности двух схем терапии предполагал сравнение изменений счета DAS28-4(СОЭ).

Две группы были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям. Во время двойной слепой фазы активность РА в обеих группах оставалась низкой, а достоверной разницы изменения счета DAS28-4(СОЭ) между двумя группами выявлено не было. Это позволило сделать вывод о том, что монотерапия тофацитинибом после отмены метотрексата у больных РА, достигших низкой активности заболевания на фоне комбинированной терапии, по эффективности не уступала продолжению комбинированной терапии. В конце исследования частота ответа по критериям АКР20 и АКР70 была сходной в группах больных, получавших монотерапию тофацитинибом и комбинированную терапию, в то время как частота ответа по критериям АКР50 была ниже на фоне монотерапии (55% и 67%, соответственно). У большинства больных двух групп во время двойной слепой фазы не были зарегистрированы обострения РА (нарастание счета DAS28-4(СОЭ) ≥1,2 по сравнению с таковым перед рандомизацией). Доля больных, у которых отмечались обострения РА, в двух группах была сопоставимой как через 36 недель (16% и 13%, соответственно), так и через 48 недель (14% и 9%).

Таким образом, первичный и большинство вторичных показателей активности РА оставались стабильными после отмены метотрексата у больных, продолжавших монотерапию тофацитинибом, которая по эффективности не уступала комбинированной терапии тофацитинибом и метотрексатом. Переносимость двух схем была сопоставимой. Это не было неожиданным, так как больные, которые плохо переносили тофацитиниб или метотрексат, были исключены из исследования во время открытой фазы. Результаты исследования ORAL-Shift показали, что у больных РА, достигших низкой активности заболевания на фоне комбинированной терапии тофацитинибом и метотрексатом, отмена стандартного БПВП не приводит к ухудшению эффективности лечения. Следует обратить внимание на то, что более чем у 85% больных, получавших монотерапию ингибитором янус-киназ, не были зарегистрированы обострения РА, частота которых была сходной с таковой на фоне комбинированной терапии.

Эффективность тофацитиниба в лечении псориатического артрита

Тофацитиниб стал первым ингибитором янус-киназ, зарегистрированным для лечения бляшечного псориаза и ПсА. Эффективность и безопасность тофацитиниба в дозах 5 и 10 мг два раза в сутки в лечении ПсА изучались в двух плацебо-контролируемых исследованиях в целом у 710 больных, не ответивших на лечение стандартными БПВП (ORAL Broaden) или комбинированную терапию БПВП и ингибиторами ФНО-α (ORAL Beyond) [34-36]. В обоих исследованиях ингибитор янус-киназ применяли в сочетании со стандартными БПВП, чаще всего метотрексатом. В исследовании ORAL Broaden была выделена также группа больных, которые получали адалимумаб. Через 3 мес частота ответа по критериям АКР20 в группах тофацитиниба (50,0-53,0%) достоверно превышала таковую в группе плацебо (28,0%) (рис. 3). Сходные результаты были получены при анализе ответа по критериям АКР50 и АКР70. Кроме того, лечение тофацитинибом привело к более значительному улучшению функциональной активности больных, которую оценивали на основании

lecture1_Layout 1 01.03.20 13:43 Page 46

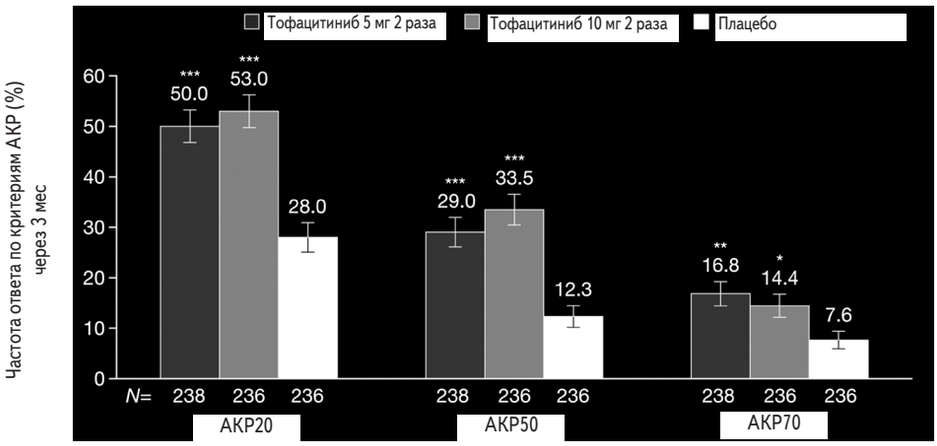

Рис. 3. Частота ответа по критериям АКР на лечение тофацитинибом у больных ПсА, не ответивших на стандартные БПВП или ГИБП в исследованиях ORAL Broaden и ORAL Beyond: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с плацебо

счета HAQ-DI, и снижению числа болезненных и опухших суставов. Преимущество тофацитиниба перед плацебо было отмечено и при оценке эффективности лечения псориаза (частота улучшения по критериям PASI75), энтезита и дактилита, а также спондилита (счет BASDAI). В исследовании ORAL Broaden тофацитиниб по эффективности существенно не отличался от адалимумаба.

Перспективы применения ингибиторов янус-киназ при анкилозирующем спондилите

Ингибиторы янус-киназ модулируют активность ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-23 и ФНО-α, которые играют ключевую роль в патогенезе анкилозирующего спондилита (АС), что открывает перспективы их применения при этом заболевании. Эффективность тофацитиниба в различных дозах (2, 5 и 10 мг два раза в сутки) в лечении АС изучалась в плацебо-контролируемом 16-недельном исследовании 2 фазы у 206 больных, не ответивших на нестероидные противовоспалительные препараты или плохо переносивших эти препараты [37]. По частоте ответа по критериям ASAS20 через 12 недель (первичный показатель эффективности) тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки достоверно превосходил плацебо (80,8% и 41,2%, соответственно, p<0,01). В группах тофацитиниба 2 и 10 мг два раза в сутки частота ответа по критериям ASAS20 также была выше (51,9% и 55,8%, соответственно), чем в группе плацебо, однако разница между ними не достигла статистической значимости. Преимущество тофацитиниба перед плацебо было подтверждено при анализе различных вторичных показателей эффективности, таких как частота ответа по критериям ASAS40, ASAS5/6, BASDAI50 и др. Лечение тофацитинибом было более эффективным у больных с высоким содержанием С-реактивного белка. Спектр нежелательных эффектов оказался сходным с таковым при применении тофацитиниба по другим показаниям. Результаты исследования обосновывают дальнейшее изучение эффективности тофацитиниба в лечении АС в исследованиях 3 фазы.

Заключение

Пероральные ингибиторы янус-киназ, которые представляют собой малые молекулы, не обладающие иммуногенностью, все чаще применяют как альтернативу ГИБП у больных РА, не отвечающих на лечение метотрексатом или другими БПВП. В клинических исследованиях эффективность ингибиторов янус-киназ установлена и у больных РА, у которых терапия ингибиторами ФНО-α не позволила достичь необходимого ответа. Как правило, ингибиторы янус-киназ целесообразно назначать в комбинации со стандартными БПВП, однако при необходимости, например, при плохой переносимости БПВП или при наличии противопоказаний к их применению, возможна и монотерапия тофацитинибом или барицитинибом. В исследовании ORAL Shift у больных РА, достигших низкой активности заболевания в результате терапии тофацитинибом с метотрексатом, отмена последнего не приводила к ухудшению результатов лечения, в частности повышению частоты обострений, по сравнению с продолжением комбинированной терапии. Тофацитиниб стал первым ингибитором янус-киназ, зарегистрированным для лечения ПсА, псориаза и язвенного колита. В настоящее время изучаются новые показания к применению препаратов этой группы, в частности в клиническом исследовании 2 фазы была показана эффективность тофацитиниба у больных АС, что обосновывает дальнейшей изучение его в клинических исследованиях 3 фазы.

Конфликт интересов: нет.

1. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология 2014;52(2):209–21 [Nasonov EL. New approaches to the treatment of rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2): 209-21 (In Russ.)].
2. Новиков П.И., Моисеев С.В. Тофацитиниб – первый пероральный ингибитор янус-киназ в лечении ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2015;24(5):29-37 [Novikov PI, Moiseev SV. Tofacitinib, the first oral Janus-kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2015;24(5):29-37 (In Russ.)].
3. Новиков П.И., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ в лечении ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2017;26(4):26-32 [Novikov PI, Moiseev SV. Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. Klinicheskaya far-

lecture1_Layout 1 01.03.20 13:43 Page 47

makologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(4):26-32 (In Russ.)].
4. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. BioDrugs 2019;33:15–32.
5. Smolen JS, Landew R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-77.
6. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020, Published Online First: 22 January 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
7. Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. Drugs 2017;77:1987-2001.
8. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012;367(6):508–19.
9. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. Lancet 2013;381(9865):451–60.
10. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2016;374(13):1243–1252.
11. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2017;376(7):652–662.
12. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic diseasemodifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2018;391 (10139):2503–12.
13. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018;391(10139):2513–24.
14. Gabay C, Riek M, Scherer A, Finckh A. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. Rheumatology 2015;54(9):1664–72.
15. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. Rheumatology (Oxford) 2011;50(1):222-9.
16. Listing J, Strangfeld A, Rau R, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low - results from RABBIT, the German biologics register. Arthritis Res Ther. 2006;8(3):R66.
17. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis 2011;70:583-9.
18. Emery P, Sebba A, Huizinga T. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013;72(12): 1897–904.
19. Choquette D, Thomas O, Arundine M. Lower than expected levels of DMARD acquisition immediately preand post biologic initiation in rheumatoid arthritis patients. Arthr Rheumatol 2012;64 (suppl 10):1841.
20. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al; ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012;367(6):495-507.
21. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al; ORAL Strategy investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet 2017;390(10093):457-68.
22. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. Arthritis Rheumatol 2017;69(3):506-17.
23. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. Lancet 2019;393(10188):2303-11.
24. Fautrel B, Den Broeder AA. De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (rA): why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? Best Pract Res Clin Rheumatol 2015;29:550–65.
25. Ghiti Moghadam M, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, et al. Stopping tumor necrosis factor inhibitor treatment in patients with established rheumatoid arthritis in remission or with stable low disease activity: a pragmatic multicenter, open-label randomized controlled trial. Arthritis Rheumatol 2016;68:1810–7.
26. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJM, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. BMJ 2015;350:h1389.
27. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: spacing of TNF-blocker injections in rheumatoid arthritis study). Ann Rheum Dis 2016;75:59–67.
28. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. Ann Rheum Dis 2016;75:1428–37.
29. van Mulligen E, de Jong PHP, Kuijper TM, et al. Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis: first-year results of the randomised controlled TARA study. Ann Rheum Dis 2019;78:746–53.
30. Pablos JL, Navarro F, Blanco FJ, et al. Efficacy of tocilizumab monotherapy after response to combined tocilizumab and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: the randomised JUST-ACT study. Clin Exp Rheumatol 2019; 37: 437–44.
31. Kremer JM, Rigby W, Singer NG, et al. Sustained response following discontinuation of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis treated with subcutaneous tocilizumab: results from a randomized, controlled trial. Arthritis Rheumatol 2018;70:1200–08.
32. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, et al. Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): a randomised, phase 3b/4, non-inferiority trial. Lancet Rheumatol 2019 Published Online August 6, 2019 http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30005-0,
33. Lamba M, Wang R, Fletcher T, Alvey C, Kushner J, Stock TC. Extended-release once-daily formulation of tofacitinib: evaluation of pharmacokinetics compared with immediate-release tofacitinib and impact of food. J Clin Pharmacol 2016;56:1362–71.
34. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. N Engl J Med 2017;377 (16):1537–50.
35. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. N Engl J Med. 2017;377(16):1525–36.
36. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: Pooled analysis of two phase 3 studies. Rheumatol Ther 2018;5(2):567–82.
37. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis 2017;76(8):1340-7.

Janus-kinase inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis and other rheumatic diseases

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Janus kinase inhibitors suppress the activity of the intracellular JAK-STAT signalling pathway that mediates the effects of the multiple cytokines and growth factors, which play an essential role in the pathogenesis of rheumatic diseases. Unlike biologic agents, Janus kinase inhibitors can be administered orally and do not induce formation of neutralizing antibodies. In rheumatology, Janus kinase inhibitors can be used in combination with the standard disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) for the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA) who do not respond to DMARD or biologic agents. However, monotherapy with tofacitinib or baricitinib is also possible, if patients do not tolerate DMARD or have contraindications for their administration. In the ORAL Shift study, monotherapy with tofacitinib in RA patients who achieved low disease activity following combination treatment with tofacitinib and metothrexate was at least as effective as combination treatment with two medications. Placebo controlled clinical trials showed the efficacy of tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis, psoriasis and inflammatory bowel diseases. Currently, the efficacy and safety of Janus kinase inhibitors are the subject of studies in patients with ankylosing spondylitis and other inflammatory diseases.

Key words. *Janus kinase inhibitors, tofacitinib, baricitinib, rheumatic diseases.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S.V. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia.

To cite: Novikov PI, Moiseev SV. Janus-kinase inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis and other rheumatic diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(1):41-47 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-41-47.

Неврологические осложнения инфекционного эндокардита

А.И. Данилов, С.Н. Козлов, М.Д. Сливкин

ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава РФ, Смоленск

Для корреспонденции: А.И. Данилов. Смоленский государственный медицинский университет. г. Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28. andrei.danilov@antibiotic.ru.

Неврологические осложнения развиваются у 15-40% пациентов с инфекционным эндокардитом и в большинстве случаев обусловлены тромбоэмболией церебральных сосудов. Риск эмболий зависит от размеров и подвижности вегетаций. Среди возбудителей эндокардита с развитием данных осложнений чаще других ассоциирован *Staphylococcus aureus*. При возникновении неврологических осложнений инфекционного эндокардита принципиально важным является привлечение специалистов различного профиля с целью более точной диагностики, определения тактики лечения и улучшения прогноза пациентов.

Ключевые слова. *Инфекционный эндокардит, неврологические осложнения, визуализирующие методы диагностики, антимикробная терапия.*

Неврологические осложнения развиваются у 15-40% пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ). Чаще всего они возникают до начала антимикробной терапии (АМТ) и в первые дни после ее назначения, когда отмечается гемодинамическая нестабильность вегетаций [1,2]. Спектр неврологических осложнений ИЭ включает в себя ишемический и геморрагический инсульт, транзиторные ишемические атаки, бессимптомную церебральную эмболию, микотические аневризмы, абсцесс мозга, менингит, токсическую энцефалопатию и эпилепсию [3,4]. Среди возбудителей ИЭ с развитием неврологических осложнений чаще других ассоциирован *Staphylococcus aureus*. Это связано с тем, что при стафилококковой этиологии заболевания наблюдаются острое течение инфекционного процесса и изменения в свертывающей системе крови, способствующие возникновению тромбоэмболий [5,6]. Ишемическое или геморрагическое повреждение центральной нервной системы приводит к более чем двукратному повышению внутрибольничной летальности пациентов с ИЭ [7,8].

Структура и характеристика неврологических осложнений ИЭ

Тромбоэмболические проявления – одни из самых частых системных осложнений ИЭ. Например, в многоцентровом исследовании МАЭСТРО частота их составила 38,2% и превышала таковую иммунопатологических проявлений заболевания (11,1%) (рис. 1) [2]. При стафилококковой этиологии ИЭ тромбоэмболические осложнения возникают чаще, чем при стрептококковой или энтерококковой (рис. 2) [9]. Результаты ряда современных исследований свидетельствуют о том, что при ИЭ чаще всего развиваются тромбоэмболии сосудов селезенки и головного мозга (табл. 1) [3,9].

Ряд экспертов констатировали достоверно более высокую летальность в группе пациентов с тромбоэмболиями (39%, $p<0,001$) по сравнению с таковой у пациентов, у которых данные осложнения не отмечались (9%) [9].

ИЭ может осложниться внутримозговым или субарахноидальным кровоизлияниями, сопровождающимися высокой летальностью [3,11]. Первичное внутримозговое кровоизлияние у больных с ИЭ наблюдается в 2,4% случаев [9]. Основной причиной вторичных геморрагических осложнений ИЭ является геморрагическая трансформация ишемиче-

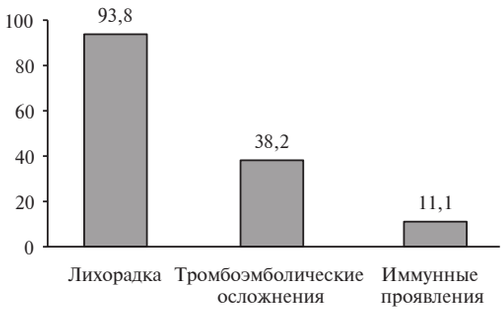

Рис. 1. Частота основных клинических проявлений ИЭ в % (исследование МАЭСТРО)

Для цитирования: Данилов А.И., Козлов С.Н., Сливкин М.Д. Неврологические осложнения инфекционного эндокардита. Клин фармакол тер 2020;29(1): 48-52 [Danilov AI, Kozlov SN, Slivkin MD. Neurological complications of infective endocarditis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(1):48-52 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-48-52.

lecture1_Layout 1 01.03.20 13:43 Page 49

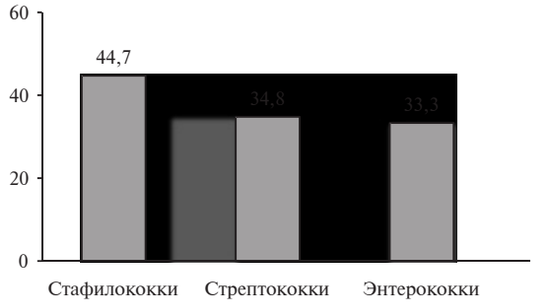

Рис. 2. Частота тромбоэмболических осложнений при ИЭ в зависимости от возбудителя (%)

ТАБЛИЦА 1. Структура тромбоэмболических осложнений при ИЭ, %

Локализация	Частота, %
Селезенка	40,8
Головной мозг	35,2
Конечности	25,3
Почки	22,5
Коронарные артерии	15,5
Легкие	8,5
Центральная артерия сетчатки	2,8

ского инсульта как следствие септической эмболии церебральных сосудов. К более редким причинам внутримозговых кровоизлияний относятся гнойный артериит, некроз сосудистой стенки, не приводящий к образованию аневризмы, а также сопутствующее назначение антиагрегантов и антикоагулянтов [8].

Микотические аневризмы встречаются у 2-5% пациентов с ИЭ (рис. 3) и могут быть обусловлены как прямым воздействием инфекционного агента на стенку сосуда, так и септической эмболией *vasa vasorum* [8]. Микотические аневризмы чаще развиваются в бифуркациях дистальных отделов средней мозговой артерии. Окклюзия сосудов септическими эмболами, сопровождающаяся вторичным артериитом и деструкцией стенки сосуда, как правило, наблюдается при ИЭ, вызванным *S. aureus*, в то время как поражение сосудистой стенки *vasa vasorum* ассоциировано с выделением *Streptococcus viridans* [12]. Микотические аневризмы могут быть бессимптомными, а клинические проявления их варьируются от легкой головной боли до менингеального синдрома, расстройств чувствительности, поражения черепно-мозговых нервов, эпилептических приступов, внезапно развившегося гемипареза и гемианопсии [13].

Менингит и менингоэнцефалит в последние десятилетия осложняют течение ИЭ примерно в 3% случаев. Они вызывают существенное ухудшение состояния больных и прогноза. Развитие воспаления мозговых оболочек связывают с воздействием высоко вирулентных возбудителей, присутствующих в составе тромботических масс, прежде всего *S. aureus* [9].

Абсцессы головного мозга при ИЭ встречаются редко. Они формируются в результате септических эмболий на фоне ограниченного инфекционного воспаления нервных волокон, которое может трансформироваться в микро- и/или макроабсцессы. Чаще развиваются микроабсцессы, которые могут проявляться головной болью, эпилептическими приступами и энцефалопатией [8].

Энцефалопатия является неспецифическим проявлением ИЭ и может быть объяснена наличием лихорадки, развитием острого нарушения мозгового кровообращения в лобных долях головного мозга, а также усугублением дисциркуляторной энцефалопатии у пожилых пациентов на фоне интоксикации. Развитие данного осложнения характеризуется изменением личности, возникновением галлюцинаций и параноидальных идей [9,10].

Ведение пациентов с неврологическими осложнениями инфекционного эндокардита

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 года подчеркивается важность лечения пациентов с ИЭ в специализированных центрах и привлечения мультидисциплинарной команды специалистов, которая способна определить тактику ведения пациентов (выбор комбинаций антимикробных препаратов и длительности АМТ, установление показаний для оперативного лечения), своевременно выявить осложнения заболевания и провести их коррекцию (табл. 2) [3,14].

Ключевую роль в прогнозировании тромбоэмболических осложнений играет эхокардиография, которая позволяет точно установить локализацию поражения, размеры микробных вегетаций, степень и динамику компенсации поврежденного клапана, что, в свою очередь, определяет дальнейшую тактику ведения пациентов с ИЭ. Факторы риска эмболий включают в себя размер и подвижность вегетаций, их локализацию на митральном клапане [15]. По данным современных исследований, высокий риск тромбоэмболических осложнений отмечается при наличии вегетаций диаметром более 10 мм, а самый высокий – при размере вегетаций 30 мм и более [16,17].

Рис. 3. Визуализация микотической аневризмы при ангиографии церебральных сосудов

lecture1_Layout 1 01.03.20 13:43 Page 50

ТАБЛИЦА 2. Показания к проведению раннего хирургического вмешательства при левостороннем ИЭ

Показания	Время	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Сердечная недостаточность			
Поражение аортального или митрального клапана с тяжелой острой регургитацией, обструкцией или фистулой, ведущее к рефрактерному отеку легких или кардиогенному шоку	Экстренно	I	B
Поражение аортального или митрального клапана с тяжелой острой регургитацией, обструкцией, вызывающее симптомы сердечной недостаточности или эхокардиографические признаки нарушенной гемодинамики	Неотложно	I	B
Неконтролируемая инфекция			
Локально неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, растущая вегетация)	Неотложно	I	B
Инфекция, вызванная грибами или множественно-резистентными микроорганизмами	Неотложно/ отложить	I	C
Персистирующие положительные результаты бактериологического исследования крови несмотря на назначение адекватной АМТ	Неотложно	IIa	B
Поражение протезированных клапанов, вызванное стафилококками и не-HACEK грамотрицательными микроорганизмами	Неотложно/ отложить	IIa	C
Предотвращение тромбоэмболических осложнений			
Поражение аортального или митрального клапана с персистирующими вегетациями размером более 10 мм после хотя бы одного эпизода эмболии несмотря на назначение адекватной АМТ	Неотложно	I	B
Поражение аортального или митрального клапана с вегетациями более 10 мм, ассоциированное с тяжелым стенозом или регургитацией и низким операционным риском	Неотложно	IIa	B
Поражение аортального или митрального клапана с изолированными очень большими вегетациями (более 30 мм)	Неотложно	IIa	B
Поражение аортального или митрального клапана с изолированными большими вегетациями (более 15 мм) и отсутствием других показаний для хирургического вмешательства	Неотложно	IIb	C

Примечание: *эхстренное хирургическое вмешательство – в течение 24 часов; **неотложное хирургическое вмешательство – в течение нескольких дней; ***отложить – через 1-2 недели АМТ

В многоцентровом исследовании МАЭСТРО чреспищеводная эхокардиография, позволяющей диагностировать ИЭ на начальных стадиях заболевания, использовалась в 15,8% случаев. Инфекционное поражение чаще всего локализовалось на митральном (43,6%) и аортальном (37,9%) клапанов. У 15,9% больных отмечалось сочетанное поражение клапанов, которое обусловливало повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений [18].

В последние годы увеличилось количество публикаций, свидетельствующих о потенциальной роли в диагностике инфекционного поражения эндокарда компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Однако на сегодняшний день эти методы исследования не вошли в рутинную практику, а их применение при ИЭ в основном ограничено диагностикой поражения головного мозга (табл. 3). Кроме того, использование контрастных веществ в ходе проведения данных визуализирующих методов исследования должно быть ограничено у пациентов с нефропатией и нестабильной гемодинамикой [3].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов наибольшее значение для снижения риска тромбоэмболических осложнений имеет раннее назначение адекватной АМТ [3]. Вместе с тем, согласно результатам исследования МАЭСТРО, стартовая АМТ при ИЭ была эффективной лишь в 51,3% случаев [1]. Следует отметить, что с учетом низкой частоты выделения этиологически значимых возбудителей при ИЭ в Российской Федерации (по данным исследования МАЭСТРО – 35,5%) важное значение для обеспечения эффективности АМТ имеет выявление потенциальных факторов риска, таких как инъекционная наркомания, кардиохирургические вмешательства и инвазивные медицинские манипуляции, которые обусловливают ведущую роль *S. aureus* в этиологической структуре заболевания [1,2].

Важно подчеркнуть, что применение антитромботических лекарственных средств в активную фазу инфекционного процесса в настоящее время не подкреплено данными крупных клинических исследований и оправдано лишь при поражении протезированных клапанов, частота вовлечения которых на сегодняшний день не превышает 15%. Кроме того, в случае поражения протезированных клапанов увеличивается вероятность выделения коагулазонегативных стафилококков, что также может способствовать нарушению реологических свойств крови [3].

Целесообразность выполнения раннего хирургического вмешательства для предотвращения тромбоэмболических осложнений у пациентов с ИЭ широко обсуждается в экспертном сообществе. В настоящее время рекомендуется индивидуально подходить к решению этого вопроса, принимая во внимание степень поражения клапанного аппарата сердца и динамику ответа на АМТ (табл. 2) [3,19].

Хирургическое лечение микотических аневризм, включающее клипирование или эндоваскулярную эмболизацию, представляет собой одну из наиболее сложных процедур даже в современных условиях. При

lecture1_Layout 1 01.03.20 13:43 Page 51

ТАБЛИЦА 3. Тактика ведения пациентов с неврологическими осложнениями ИЭ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Если после бессимптомной эмболии или транзиторной ишемической атаки кардиохирургическое вмешательство показано, оно должно быть выполнено без задержки	I	B
Нейрохирургическое вмешательство рекомендуется при очень больших, увеличивающихся или разрывающихся микотических аневризмах	I	C
После внутричерепного кровоизлияния хирургическое лечение должно быть отложено по крайней мере на 1 месяц	IIa	B
После развития ишемического инсульта вопрос о хирургическом лечении с целью коррекции сердечной недостаточности, устранения абсцесса или неконтролируемой инфекции должен быть немедленно рассмотрен при сохраняющихся показаниях к его проведению при отсутствии комы и исключении внутричерепного кровоизлияния с помощью КТ или МРТ	IIa	B
При сохранении подозрения на развитие микотических аневризм и отрицательных результатах неинвазивных визуализирующих методов рекомендуется проведение ангиографии	IIa	B

отсутствии возможности хирургического вмешательства терапия должна включать в себя длительный курс назначения антимикробных препаратов, что в подавляющем большинстве случаев позволяет уменьшить размер микотических аневризм [18].

Заключение

Проблема неврологических осложнений ИЭ остается одной из наиболее серьезных в кардионеврологии. Для ее успешного решения необходимы усилия широкого круга специалистов – кардиологов, кардиохирургов, неврологов, нейрохирургов, врачей функциональной диагностики и других. Современная диагностика ИЭ основывается на предложенных в 1994 г. и впоследствии дополненных Duke критериев, согласно которым ключевая роль отводится бактериологическому исследованию крови и визуализирующим методам диагностики. Вместе с тем, в Российской Федерации отмечается чрезвычайно низкая частота выделения этиологически значимых возбудителей из крови, а также недостаточно широкое использование чреспищеводной эхокардиографии, позволяющей диагностировать поражение клапанов сердца на начальных стадиях заболевания. Ранняя диагностика ИЭ и назначение адекватной АМТ способствуют максимальному сокращению риска неврологических осложнений. В случае развития таких осложнений показания к хирургическому лечению сохраняются, но потенциальная польза его должна быть сопоставлена с операционным риском и послеоперационным прогнозом.

Среди неврологических осложнений ИЭ чаще всего встречается ишемическое поражение головного мозга вследствие тромбоэмболии церебральных сосудов. Наиболее высокий риск тромбоэмболических осложнений наблюдается в первые 2 недели заболевания и ассоциирован с размерами и подвижностью вегетаций, наличием в анамнезе эпизода тромбоэмболии, а также видом этиологически значимого микроорганизма. Знание вариантов поражения нервной системы при ИЭ, которое может маскировать основное заболевание, позволит в более ранние сроки поставить правильный диагноз и своевременно назначить лечение, способствующее снижению смертности и улучшению прогноза у данной категории пациентов.

Повышение эффективности ведения пациентов с ИЭ невозможно без знания особенностей диагностики и подходов к терапии, четких представлений об этиологической структуре, учета глобальных и локальных данных об антимикробной резистентности наиболее часто встречающихся возбудителей. В этой связи чрезвычайно важной представляется совместная работа клинико-микробиологических лабораторий, направленная на получение достоверных данных о возбудителях и их чувствительности к антимикробным препаратам, и врачей, осуществляющих лечение пациентов с ИЭ. Одним из методов получения подобной информации является участие научных работников и практикующих врачей в многоцентровых клинических исследованиях, проводимых по единому протоколу.

Конфликт интересов: нет.

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н. и др. Особенности антимикробной терапии инфекционного эндокардита в Российской Федерации. Антибиотики и химиотерапия 2018;63(9-10):48-52 [Danilov AI, Kozlov RS, Kozlov SN, et al. Features of antimicrobial therapy of infective endocarditis in the Russian Federation. Antibiotiki i khimioterapiya 2018;63(9-10):48-52 (In Russ.)].
2. Данилов А.И., Осипенкова Т.А., Нанкевич И.Н. Современные особенности клинической картины инфекционного эндокардита в Российской Федерации. Трудный пациент 2019;17(6-7):6-8 [Danilov AI, Osipenkova TA, Ninkevich IN. Modern features of infectious endocarditis in the Russian Federation. Trudnyj patsient 2019;17(6-7):6-8 (In Russ.)].
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Europ Heart J 2015;36(44):3075-128.
4. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005;111(23):394-434.
5. Abdallah L, Habib G, Remadi JP, et al. Comparison of prognosis of *Staphylococcus aureus* left-sided prosthetic endocarditis and prosthetic endocarditis caused by other pathogens. Arch Cardiovasc Dis 2016;109(10):542-9.
6. Yombi JC, Yuma SN, Pasguet A, et al. Staphylococcal versus streptococcal infective endocarditis in a tertiary hospital in Belgium: epidemiology, clinical characteristics and outcome. Acta Clinica Belgica 2017;4:1-7.
7. Пономарева Е.Ю., Ландфанг С.В. Анализ госпитальной летальности при инфекционном эндокардите. Фундаментальные исследования 2015;1-6:1222-5 [Ponomareva EYu, Landfang SV. Analysis of the in-hospital mortality in infective endocarditis. Fundamental'nye issledovaniya 2015;1-6:1222-5 (In Russ.)].
8. Саковец Т.В., Хузина Г.Р. Неврологические осложнения при инфекционном эндокардите: клиника, диагностика, лечение. Практическая медицина 2018;16(10):25-9 [Sakovets TV, Khuzina GR. Neurological complications of infective endocarditis. Prakticheskaya meditsina 2018;16(10):25-9 (In Russ.)].
9. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. Москва, 2001 [Tuyrin VP.

lecture1_Layout 1 01.03.20 13:43 Page 52

Infective endocarditis. Moscow, 2001 (In Russ.)].
10. Carneiro TS, Awtry E, Dobrilovic N, et al. Neurological complications of endocarditis: a multidisciplinary review with focus on surgical decision making. Seminars Neurol 2019; 39(04): 495-506..
11. Morotti A, Gamba M, Costa P, et al. Infective endocarditis presenting with intracranial bleeding. J Emerg Med 2016;51(1):50-4.
12. Соболева В.Н., Гордеев И.Г., Волов Н.А., Отарова С.М. Инфекционный эндокардит и микотические аневризмы (клинические наблюдения). Терапевт 2013;7:65-70 [Soboleva VN, Gordeev IG, Volov NA, Otarova SM. Infective endocarditis and mycotic aneurisms (clinical cases). Terapevt 2013;7:65-70 (In Russ.)].
13. Glucksman A., Naut E. Cerebral aneurysm from cardiobacterium hominis endocarditis. Connecticut Med 2016;80(5):297-300.
14. Chambers J, Sandoe J, Ray S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. Heart 2014;100(7):524-27.
15. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, et al. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998-2013. J Amer Med Ass 2017;317(16): 1652-60.
16. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. Circulation Cardiovasc Imag 2013;7(1):149-54.
17. Fukuda W., K. Daitoku, M. Minakawa et al. Management of infective endocarditis with cerebral complications. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2014; 20(3):229-236.
18. Данилов А.И., Абраменкова Н.Ю., Милягин В.А., Осипенкова Т.А. Эхокардиографическое исследование пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2019; 18(1):95-98 [Danilov AI, Abramenkova Nyu, Milyagin VA, Osipenkova TA. Echocardiography in patients with infective endocarditis in the Russian Federation. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii 2019; 18(1):95-98 (In Russ.)].
19. Hodges KE, Hussain ST, Stewart WJ, Pettersson GB. Surgical management of infective endocarditis complicated by ischemic stroke. J Cardiol Surg 2017; 32(1):9-13.

Neurological complications of infective endocarditis

A.I. Danilov, S.N. Kozlov, M.D. Slivkin

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russa

Clinically evident neurological complications develop in 15-40% of patients with infective endocarditis and are usually associated with cerebrovascular embolism. The risk of thromboembolic complications is related to the size and mobility of vegetations and to the presence of *Staphylococcus aureus*. Neurological complications should be managed by an multidisciplinary team including cardiologists, neurologists, intensive care specialists, cardiac surgeons, clinical pharmacologists.

Key words. *Infective endocarditis, neurological complications, visualizing diagnostic methods, antimicrobial therapy.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.I. Danilov, Smolensk State Medical University. Krupskaya, 28, Smolensk 214019, Russa. andrei.danilov@antibiotic.ru.

To cite: Danilov AI, Kozlov SN, Slivkin MD. Neurological complications of infective endocarditis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(1):48-52 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-48-52.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Внесуставные (системные) проявления ревматоидного артрита

С.В. Моисеев[1], П.И. Новиков[1], Н.В. Чеботарева[1], В.В. Рамеев[1], М.Ю. Бровко[1], Л.А. Акулкина[1], Н.Е. Никуленкова[2], Н.М. Буланов[1], Т.П. Шевцова[1]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва,
[2]ГБУЗ Владимирской области Областная клиническая больница, Владимир

Для корреспонденции: С.В.Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com

Для цитирования: Моисеев С.В., Новиков П.И., Чеботарева Н.В. и др. Внесуставные (системные) проявления ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2020;29(1):53-60 [Moi seev SV, Novikov PI, Chebotareva NV, et al. Extraarticular (systemic) manifestations of rheumatoid arthritis. Kliniches - kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(1):53-60 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-53-60.

В клиническом разборе обсуждаются системные, или внесуставные проявления (ревматоидные узелки, интерстициальное заболевание легких, поражение почек, ревматоидный васкулит и др.), которые встречаются по крайней мере у трети больных РА и должны учитываться при выборе тактики лечения. От системных проявлений РА следует отличать ассоциированные заболевания (сердечно-сосудистые осложнения на фоне ускоренного прогрессирования атеросклероза, венозные тромбоэмболические осложнения, анемия, психические расстройства), в основе которых лежит персистирующее воспаление, и осложнения медикаментозной терапии, например, интерстициальное поражение легких, вызванное метотрексатом, или различные варианты лекарственной нефропатии.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, системные проявления, диагностика, лечение.*

С.В.Моисеев. В отличие от системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии, системных васкулитов и многих других аутоиммунных ревматических болезней, ревматоидный артрит (РА) считают заболеванием, преимущественно поражающим суставы. При этом внесуставные, или системные проявления РА в определенной степени игнорируются или по крайней мере недооцениваются [1]. Например, в рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 года указано, что РА – это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся опуханием, болезненностью и деструкцией синовиальных суставов, а предложенные классификационные критерии РА включают в себя только признаки поражения суставов, длительность заболевания, наличие аутоантител и лабораторных признаков воспаления [2]. Конечно, можно согласиться с экспертами, что системные проявления РА не повышают точность диагноза, а скорее затрудняют его, требуя исключения многих других аутоиммунных заболеваний. Однако системные проявления не обсуждаются и в рекомендациях EULAR 2016 г. по лечению РА, которые предполагают выбор стратегии терапии только на основании динамики “суставных” индексов [3]. Более того, неблагоприятные прогностические факторы, приведенные в данных рекомендациях (высокие уровни острофазных белков и значения счета опухших суставов, наличие ревматоидного фактора и/или антител к цитруллинированным белкам, ранние эрозии, неэффективность по крайней мере двух базисных противовоспалительных препаратов), не включают в себя какие-либо системные проявления, такие как поражение легких, периферическую невропатию, амилоидоз почек или ревматоидный васкулит, которые, несомненно, ухудшают прогноз и влияют на тактику лечения [4].

Еще в середине прошлого века академик Е.М. Тареев писал: “*участие внесуставных систем при ревматоидном артрите может быть даже более значительным, чем при ревматизме, поэтому нельзя представлять рев-*

razbor_Layout 1 10.03.20 15:35 Page 54

матоид как заболевание будто бы только суставов", а "*изучение этого заболевания, несомненно, задерживалось необоснованным узким взглядом на болезнь как на местное заболевание суставов*" [5,6]. Несколько позднее Е.М. Тареев и В.А. Насонова первыми в нашей стране описали поражение легких при РА в виде "своеобразно протекавшей интерстициальной пневмонии и гранулематоза". В клинике Е.М. Тареева активно изучались и другие внесуставные проявления РА, в частности поражение почек и амилоидоз (академик Н.А. Мухин, В.В. Сура).

П.И. Новиков. В литературе нет четкого определения внесуставных проявлений РА. Обычно к ним относят только поражение различных органов и тканей в рамках основного аутоиммунного процесса. Например, в российских клинических рекомендациях по ревматологии под редакцией академика Е.Л. Насонова 2017 г. выделены следующие внесуставные проявления РА [7]:

- ревматоидные узелки;
- кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит);
- васкулит других органов;
- невропатия (мононеврит, полиневропатия);
- плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной);
- синдром Шегрена;
- поражение глаз (склерит, эписклерит).
- интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ).

Хотя этот список представляется достаточно исчерпывающим, он не включает в себя поражение почек, которое может наблюдаться не только в рамках ревматоидного васкулита. Серьезным осложнением РА остается АА-амилоидоз, хотя сегодня он встречается значительно реже в результате современной базисной противовоспалительной терапии, которую рекомендуют назначать всем больным РА. Отдельную проблему представляют различные заболевания, ассоциированные с РА, такие как ишемическая болезнь сердца, связанная с ускоренным развитием атеросклероза, тромбоэмболические осложнения, анемия, депрессия и другие психоневрологические нарушения. В зарубежной литературе эти состояния нередко относят к системным проявлениям РА, хотя они не являются специфичными для РА и связаны с хроническим персистирующим воспалением, наблюдающемся при любом аутоиммунном заболевании [8]. Это не снижает важность их изучения, так как сегодня больные РА чаще умирают не от прямых последствий заболевания, а от сердечно-сосудистых осложнений [9]. Особо следует выделить осложнения лекарственной терапии, которые иногда бывает трудно дифференцировать от внесуставных проявлений РА, например, интерстициальное поражение легких, вызванное метотрексатом, или лекарственную нефропатию. Многочисленные осложнения (остеопороз, катаракта, атрофия мышц, гипергликемия и др.) вызывают глюкокортикостероиды, которые к тому же обладают и атерогенным действием. Применение любых иммуносупрессивных препаратов сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений.

В.В. Рамеев. Развитие АА-амилоидоза (вторичного, реактивного) при РА отражает персистирование воспаления на фоне недостаточно эффективной терапии, что патогенетически сближает его с сердечно-сосудистыми исходами или анемией, риск которых, как указано выше, при иммуновоспалительных заболеваниях также повышен. Отложения амилоида при АА-амилоидозе состоят в основном из сывороточного амилоидного белка (SAA), который является одним из основных белков острой фазы воспаления. SAA синтезируется гепатоцитами под действием провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-6 [10]. В прошлом АА-амилоидоз занимал первое место в структуре амилоидоза, однако сегодня он уступает AL-амилоидозу, что в значительной степени связано с успехами в лечении РА и других ревматических заболеваний.

С.В. Моисеев. Как часто встречаются внесуставные проявления у больных РА? Какое влияние они оказывают на прогноз?

Н.М. Буланов. Внесуставные проявления наблюдаются у 20-40% больных РА, в том числе тяжелые – у 1-20% [11,12]. По данным когортного исследования ERAS, в рамках которого 1429 больных РА наблюдали в течение в среднем 9 лет, наиболее частыми внесуставными проявлениями заболевания были ревматоидные узелки (32%), синдром Шегрена (10%), феномен Рейно (10%) и поражение легких (5%), реже встречались васкулит (3%), нейромиопатии (1%) и синдром Фелти (<1%) [13]. Сходные данные были получены в ретроспективном исследовании у 609 больных РА, медиана длительности наблюдения которых составила около 11 лет. Кумулятивная частота внесуставных проявлений достигла 40,6%, в том числе ревматоидных узелков – 34,0%, синдрома Шегрена – 11,4%, фиброза легких – 6,8% [14]. У 12,8% пациентов были выявлены тяжелые внесуставные проявления в соответствии с критериями, предложенными исследователями из Мальме (Швеция) [15]: перикардит/плеврит, синдром Фелти, "большой" кожный васкулит, невропатия, поражение органа зрения (склерит, эписклерит или васкулит сетчатки), гломерулонефрит или васкулит с поражением других органов. Следует учитывать, что любые данные о частоте внесуставных проявлений РА относительны, так как они зависят от длительности наблюдения пациентов, критериев оценки и методов исследования. Например, очевидно, что частота диагностики ИЗЛ при компьютерной томографии высокого разрешения будет выше, чем при обычной рентгенографии легких, а небольшой выпот в полости перикарда может быть выявлен только с помощью эхокардиографии, которую проводят далеко не всем больным РА.

Во многих исследованиях была отмечена ассоциация между внесуставными проявлениями РА и неблагоприятными исходами, в частностью смертностью [16]. Например, в одном исследовании наличие любого внесуставного проявления сопровождалось более чем дву-

razbor_Layout 1 10.03.20 15:35 Page 55

кратным увеличением риска смерти [12], хотя, вероятно, эта ассоциация характерна только для тяжелых внесуставных проявлений [17]. В исследовании ERAS значительное увеличение риска смерти было выявлено у пациентов с ИЗЛ и нейромиопатиями, в то время как ревматоидные узелки и синдром Шегрена ассоциировались с ухудшением функциональных исходов, а ревматоидные узелки – с эрозиями суставных поверхностей [13]. Присоединение новых внесуставных проявлений приводит к дальнейшему ухудшению выживаемости [18]. Увеличение риска смерти может быть следствием как самих внесуставных проявлений, например, поражения легких или амилоидоза почек, так и сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых исходов, которые чаще наблюдаются при тяжелом и неконтролируемом течении РА [18]. В целом приведенные данные свидетельствуют о том, что внесуставные проявления могут служить маркером более тяжелого течения РА, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

Л.А. Акулкина. Поражение бронхолегочной системы при РА проявляется интерстициальными изменениями легочной ткани, бронхиолитом, бронхоэктазами, васкулитом легочных сосудов, интрапаренхиматозными ревматоидными узлами [19]. ИЗЛ – это наиболее распространенный вариант поражения легких, ассоциированный с повышенной смертностью. Клинически явное ИЗЛ отмечается у 2-10% пациентов с РА, тогда как у 33-61% больных выявляют признаки ИЗЛ при отсутствии респираторной симптоматики [20,21]. В отдельных случаях поражение легких может предшествовать появлению симптомов артрита. К факторам, ассоциировавшимся с развитием РА-ИЗЛ, относят старший возраст, мужской пол, курение, антитела к цитруллинированным пептидам (АЦЦП) и IgM-ревматоидный фактор (РФ), а также активность суставного процесса [22,23]. Симптомы РА-ИЗЛ неспецифичны и включают в себя одышку при физической нагрузке, повышенную утомляемость и малопродуктивный кашель [24]. При наличии выраженного суставного синдрома, ограничивающего физическую активность пациента, клинические проявления заболевания легких могут отсутствовать вплоть до развития тяжелых вентиляционных нарушений. В связи с преимущественным поражением нижних долей легких наиболее частым аускультативным феноменом (72-100%) является симметричная двусторонняя крепитация в базальных отделах [21]. При функциональном исследовании характерен рестриктивный паттерн вентиляционных нарушений (5-25% пациентов с РА) и снижение диффузионной способности легких (20-45%) [25]. Главный метод диагностики РА-ИЗЛ – компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки, которую следует всегда проводить при подозрении на наличие поражения легких. Наиболее частыми паттернами РА-ИЗЛ (до 70%) являются обычная интерстициальная пневмония (ОИП) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) [19]. Для ОИП

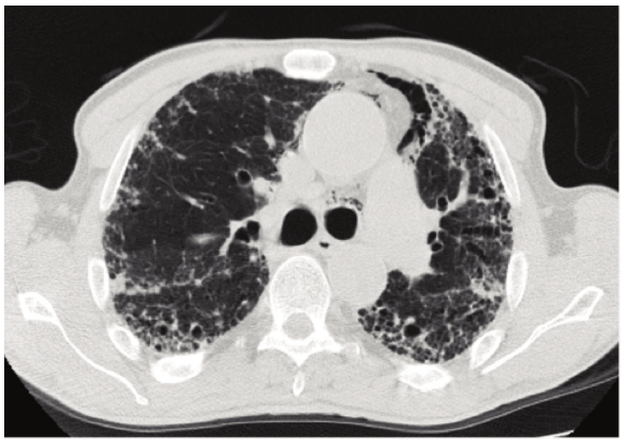

Рис. 1. РА-ИЗЛ с паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) у пациента 74 лет с РА: ретикулярные изменения преимущественно в периферических отделах обоих легких с формированием зон "сотового легкого"

типично наличие двусторонних ретикулярных изменений, зон "сотового легкого" в периферических субплевральных отделах легких с преобладанием в нижних долях (рис. 1). НСИП характеризуется наличием симметричных уплотнений по типу "матового стекла", умеренных ретикулярных изменений, расположенных на периферии, с относительной сохранностью субплевральных отделов, также с преобладанием в нижних долях. Реже при РА-ИЗЛ выявляют организующую (ОП) и лимфоцитарную пневмонии (ЛИП) [26]. Дифференциальный диагноз РА-ИЗЛ проводят с инфекционными осложнениями, лекарственным поражением легких, застойными явлениями в малом круге при левожелудочковой сердечной недостаточности. Метотрексат-индуцированное поражение легких отмечается у 1% пациентов, получающих терапию данным препаратом, и может имитировать НСИП, но, в отличие от РА-ИЗЛ, чаще имеет острое либо подострое течение и хронологическую связь с началом лекарственной терапии [27].

М.Ю. Бровко. Иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами (микофенолата мофетилом, лефлуномидом, метотрексатом) составляет основу лечения РА-ИЗЛ. ГИБП, в частности ритуксимаб или ингибиторы ФНО-α, могут быть использованы в случае рефрактерного течения заболевания [19]. В целом, эффективность иммуносупрессивной терапии выше у пациентов с воспалительными паттернами ИЗЛ, такими как клеточный вариант НСИП и ОП. И наоборот, фиброзирующие подтипы ИЗЛ, особенно ОИП, могут иметь непрерывно прогрессирующее течение, сходное с идиопатическим легочным фиброзом, и средней продолжительностью жизни 3-4 года [28]. В настоящее время активно изучается эффективность антифибротической терапии в лечении прогрессирующих фиброзирующих форм РА-ИЗЛ. Завершенное в 2019 г. многоцентровое рандомизиро-

razbor_Layout 1 10.03.20 15:35 Page 56

ТАБЛИЦА 1. Варианты поражения почек при РА [30]

Гломерулонефрит
- Мезангиопролиферативный гломерулонефрит
- IgA-нефропатия
- Мембранозный гломерулонефрит (медикаментозный и немедикаментозный)
- Болезнь минимальных изменений
- Фокальный сегментарный гломерулосклероз
Интерстициальный нефрит
- НПВП
Папиллярный некроз
- Лекарства
Ревматоидный васкулит
ХБП, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Пожилой возраст
- Артериальная гипертония
- Сахарный диабет

ванное клиническое исследование INBUILD показало, что нинтеданиб по сравнению с плацебо замедляет прогрессирование легочного поражения в данной группе пациентов [29].

Н.В. Чеботарева. Возможные варианты поражения почек при РА включают в себя гломерулонефрит, АА-амилоидоз, ревматоидный васкулит и различные формы лекарственной нефропатии (табл. 1) [30]. В отличие от СКВ, хронический гломерулонефрит при РА встречается редко, в то время как частота АА-амилоидоза при этом заболевании, наоборот, выше, чем при СКВ. В прошлом важную роль в этиологии поражения почек у больных РА играли нефротоксичные лекарственные средства, такие как D-пеницилламин, циклоспорин, препараты золота, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В последние годы широкое применение более безопасных БПВП, в том числе метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина, а также ГИБП привело к снижению доли лекарственной нефропатии в структуре поражения почек у больных РА. Тем не менее, многие пациенты с РА по-прежнему нередко принимают НПВП, которые могут вызвать интерстициальный нефрит. Кроме того, более ранняя и агрессивная базисная терапия привела к снижению частоты АА-амилоидоза у пациентов с РА, хотя он остается одним из основных вариантов нефропатии при этом заболевании. Например, в клинике им. Е.М. Тареева АА-амилоидоз при гистологическом исследовании почечных биоптатов был диагностирован у 41% больных РА с нефропатией. Сходные данные приводят и некоторые другие авторы [31]. Развитие АА-амилоидоза ассоциировалось с большей длительностью заболевания (>15 лет) и недостаточным контролем воспаления, характеризовавшимся стойким повышением уровня СРБ (>15 мг/л) [32]. Другим частым вариантом поражения почек при РА является мезангиопролиферативный гломерулонефрит, реже встречаются другие формы нефропатии, в том числе мембранозный гломерулонефрит, болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз.

Клинические проявления поражения почек включают в себя протеинурию, изменения мочевого осадка и/или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации. Нарастающая протеинурия с развитием нефротического синдрома, не сопровождающаяся изменениями мочевого осадка и артериальной гипертонией, наблюдается при амилоидозе почек, а также при мембранозной нефропатии, в то время как мезангиопролиферативный гломерулонефрит при РА обычно характеризуется легким течением и редким развитием нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности [30]. Следует отметить, что изменения в моче и клинические симптомы не позволяют надежно предсказать тип поражения почек при РА, поэтому пациентам с необъяснимыми протеинурией и хронической болезнью почек показана биопсия почки.

Несмотря на относительную редкость развития хронического гломерулонефрита и АА-амилоидоза, ХБП встречается более чем у половины больных РА, а частота ее превышает таковую в общей популяции [33]. Например, в недавно опубликованном ретроспективном исследовании, проведенном в Японии, исходно ХБП была выявлена у 24,5% из 1077 больных РА, в том числе снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2 – у 20,6%, протеинурия – у 8,0%, снижение рСКФ и протеинурия – у 4,1% [34]. Кумулятивная частота развития ХБП и дисфункции почек в течение 10 лет достигла 62,5% и 49,9%, соответственно. Hickson и соавт. наблюдали развитие дисфункции почек в течение 20 лет у 25,1% из 739 больных РА без исходного снижения рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 [35]. Важную роль в развитии ХБП при РА играют сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, а также возраст. По данным United States Renal Data System (USRDS), причинами поражения почек у 3754 больных РА с терминальной хронической почечной недостаточностью в 33,5% случаев был сахарный диабет, а в 30,6% – артериальная гипертония, в то время как совокупная доля амилоидоза, васкулита и анальгетической нефропатии составляла всего 10,0% [36]. Как и в общей популяции, ХБП у больных РА ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых исходов и смерти [37].

Важное значение для профилактики развития и прогрессирования АА-амилоидоза и хронического гломерулонефрита у больных РА имеет адекватная базисная терапия, обеспечивающая стойкое подавление воспалительной активности. В когортном исследовании у 20757 американских ветеранов войн с РА терапия ГИБП, начатая у 4617 пациентов, ассоциировалась с достоверным снижением риска развития ХБП и замедлением снижения рСКФ [38]. При лекарственной нефропатии в первую очередь следует отменить лекарственный препарат, вызвавший поражений почек. Наличие ХБП следует учитывать при выборе противовоспалительных препаратов и их доз. Например, метотрексат и НПВП противопоказаны больным с клиренсом креатинина ≤30 мл/мин, а дозу тофацитиниба следует снизить до 5 мг один раз в день у пациентов с клиренсом креатинина ≤50 мл/мин [30]. В то же время коррекция доз ГИБП, в том числе ингибиторов ФНО-α, ритуксимаба,

razbor_Layout 1 10.03.20 15:35 Page 57

абатацепта, тоцилизумаба и сарилумаба, у пациентов с ХБП не требуется.

П.И. Новиков. Ревматоидный васкулит, который поражает сосуды небольшого и среднего диаметра практически любых органов, – это нечастое внесуставное проявление РА, которое наблюдается у 2-3% больных [39,40]. В последние годы частота ревматоидного васкулита снизилась, по-видимому, на фоне более ранней и агрессивной терапии РА [12]. К факторам риска развития ревматоидного васкулита относят мужской пол, серопозитивность, длительное и более тяжелое течение РА, в том числе наличие ревматоидных узелков и эрозий суставных поверхностей, а также оперативные вмешательства на суставах [19]. У 90% больных ревматоидным васкулитом развивается поражение кожи: дигитальные инфаркты, незаживающие язвы, пальпируемая пурпура, гангренозная пиодермия. К характерным проявлениям васкулита относят также поражение периферической нервной системы (сенсорная и/или двигательная полиневропатия, множественный мононеврит) и органа зрения (склерит, эписклерит, язвенный кератит, васкулит сосудов сетчатки), реже встречается поражение других органов, в том числе легких, почек, желудочно-кишечного тракта, сердца. Примером ревматоидного васкулита у мужчины с тяжелым серопозитивным РА может служить следующее наблюдение.

Т.П. Шевцова. Пациент Б., 44 лет, госпитализирован в клинику им. Е.М. Тареева в июне 2016 года. В течение 4 лет страдает серопозитивным РА с поражением суставов кистей, коленных и голеностопных суставов. Перенес эписклерит. В течение короткого времени принимал метилпреднизолон в дозе 24 мг. Предпринимались попытки лечения метотрексатом и лефлуномидом, однако оба БПВП были отменены из-за плохой переносимости. В течение 3 мес лихорадка, нарастающая слабость и онемение в дистальных отделах конечностей. При обследовании в клинике резкое снижение силы в конечностях, ревматоидный узелок в области левого локтевого сустава, опухание и деформация суставов кистей, сетчатое ливедо. СОЭ 84 мм/ч, СРБ 47 мг/л, резкоположительные РФ и АЦЦП. Криоглобулины не определялись. Отмечалась небольшая протеинурия (0,5 г/сут) при отсутствии изменений мочевого осадка. При рентгенографии кистей выявлены выраженный склероз, снижение высоты суставных щелей, максимально выраженное в проксимальных межфаланговых суставах, остеопороз в диафизах, вывихи пястно-фаланговых суставов с признаками разрушения суставных поверхностей. На компьютерных томограммах легких определялись немногочисленные очаги размером до 6 мм и небольшой левосторонний выпот. Пациент консультирован неврологом, который расценил имеющиеся неврологические нарушения как проявления множественного неврита в рамках основного заболевания. Диагно стирован серопозитивный РА высокой степени активности с системными проявлениями в виде ревматоидного васкулита (множественные невриты, плеврит, эписклерит, сетчатое ливедо), поражения легких, ревматоидных узелков. Больному проводилась терапия метилпреднизолоном в сверх-высоких дозах внутривенно (3 г) и внутрь (40 мг) и циклофосфамидом внутривенно, которая привела к значительному уменьшению воспалительной активности и увеличению силы в конечностях.

Несмотря на отсутствие типичного поражения кожи и гистологического подтверждения, диагноз ревматоидного васкулита не вызывал сомнения, учитывая наличие характерных неврологических нарушений (множественного мононеврита) и эписклерита в анамнезе. Другие причины васкулита, в частности криоглобулинемия, выявлены не были. Обращали на себя внимание высокие титры аутоантител, тяжелое и неконтролируемое (пациент фактически не получал БПВП) течение заболевания с выраженными деструктивными изменениями суставов, которые, как указано выше, являются факторами риска развития ревматоидного васкулита. У пациентов с изолированным поражением кожи, проявляющимся небольшими инфарктами околоногтевого ложа, возможна терапия стандартными БПВП, однако в более тяжелых случаях, особенно при наличии поражения периферической нервной системы, почек и других органов, пациентам с ревматоидным васкулитом показана терапия высокими дозами глюкокортикостероидов и циклофосфамидом. Возможно также назначение ритуксимаба, учитывая положительный опыт его применения при АНЦА-ассоциированных и криоглобулинемическом васкулитах. По данным французского регистра AIR, лечение ритуксимабом позволило достичь полной ремиссии ревматоидного васкулита у 71% из 17 пациентов через 6 мес и у 82% через 12 мес [41]. Описаны также случаи успешного применения абатацепта и тоцилизумаба при этом состоянии [42-44].

С.В. Моисеев. Яркие системные проявления (лихорадка, кожная сыпь, миалгии и др.) в сочетании с серонегативным артритом наблюдаются при болезни Стилла взрослых, которая в Международной классификации болезней X пересмотра отнесена к “другим ревматоидным артритам”. В чем сходство и отличия между этим заболеванием и “классическим” РА?

П.И. Новиков. Основные клинические проявления болезни Стилла взрослых включают в себя высокую лихорадку (60-100% больных), артралгии и артриты с поражением мелких и крупных суставов (70-100%) и преходящие розовые макулопапулярные высыпания на проксимальных частях конечностей и туловище, возникающие на высоте лихорадки (60-80%) [45,46]. Реже встречаются миалгии, периферическая лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, плеврит, перикардит, снижение массы тела, боль в животе. Появлению первых симптомов может предшествовать боль в горле. В анализах крови определяются повышение СОЭ и концентрации СРБ, нейтрофильный лейкоцитоз, а также анемия и тромбоцитоз, повышение активности аминотрансфераз, однако РФ, АЦЦП и другие ауто-

razbor_Layout 1 10.03.20 15:35 Page 58

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии Yamaguchi

Большие критерии	Малые критерии	Критерии исключения
Лихорадка (39°С и более) ≥1 недели Артралгии или артрит ≥2 недель Типичная сыпь Лейкоцитоз ≥10000 в мм^3 и ≥80% полиморфноядерных лейкоцитов	Боль в горле Периферическая лимфаденопатия Увеличение печени или селезенки Повышение активности аминотрансфераз Отсутствие антинуклеарных антител и ревматоидного фактора	Инфекции Злокачественные опухоли (в основном лимфома) Другие ревматические заболевания, в частности системные васкулиты

Примечание: необходимо наличие по крайней мере 5 критериев, в том числе по крайней мере 2 больших

антитела отсутствуют. Классификационные критерии болезни Стилла, предложенные M. Yamaguchi и соавт. еще в 1992 г., приведены в табл. 2 [47]. В части случаев болезнь Стилла взрослых заканчивается выздоровлением или, наоборот, характеризуется рецидивирующим течением, однако у 40% пациентов наблюдается персистирующий полиартрит, в том числе эрозивный, который клинически трудно дифференцировать от РА. Важную роль в патогенезе болезни Стилла играет аутовоспаление, пусковым механизмом которого считают образование инфламмасомы, в состав которой входят криопирин или другие родственные белки, вспомогательный белок ASC и прокаспаза-1, превращающаяся в активную каспазу-1. Последняя вызывает активацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18, индуцирующих выделение других цитокинов, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли (ФНО)- α. В отличие от наследственных аутовоспалительных заболеваний, таких как криопирин-ассоциированный периодический синдром, у пациентов с болезнью Стилла не обнаружены какие-либо специфические мутации генов. Бóльшая длительность обострений и возможность деструктивных изменений суставов также сближают болезнь Стилла взрослых с аутоиммунными заболеваниями, прежде всего РА [45]. Основа лечения болезни Стилла взрослых – глюкокортикостероиды, которые обычно сочетают со стандартными БПВП, оказывающими стероидосберегающее действие [48]. При неэффективности глюкокортикостероидов или развитии стероидозависимости могут быть использованы ГИБП, в частности ингибиторы рецепторов ИЛ-6 [49]. Эффективность нового препарата этой группы – сарилумаба в лечении болезни Стилла взрослых иллюстрирует следующее наблюдение.

Н.Е. Никуленкова. Пациент П., 27 лет. В мае 2016 года после укуса пчелы появились лихорадка до 39 °С, боли в горле, боли в суставах кистей, локтевых и голеностопных суставах, миалгии, увеличение селезенки. При обследовании во Владимирской областной клинической больнице выявлены нейтрофильный лейкоцитоз (16 · 10^9/л), увеличение СОЭ (42 мм/ч) и содержания СРБ (76 мг/л). Активность аминотрансфераз была в пределах нормы. Антитела к ДНК, антинуклеарный фактор, антитела к цитоплазме нейтрофилов, РФ и АЦЦП не обнаружены. Диагностирован серонегативный ревматоидный артрит с системными проявлениями (болезнь Стилла). На фоне терапии преднизолоном в стартовой дозе 60 мг/сут состояние быстро нормализовалось. В октябре 2017 года через 5 мес после отмены глюкокортикостероидов развился рецидив заболевания, проявлявшийся лихорадкой, полиартритом, макулопапулезной сыпью, миалгиями, болями в горле. При обследовании обращали на себя внимание выраженный лейкоцитоз (34 · 10^9/л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ и содержания СРБ. При трепанобиопсии костного мозга данных за гематологическое заболевание нет. Аутоантитела не обнаружены. Возобновлена терапия метилпреднизолоном в дозе 24 мг/сут, назначен метотрексат в дозе 10 мг/нед, который вскоре пришлось отменить из-за развития пневмонии. В течение нескольких месяцев состояние оставалось удовлетворительным, однако с апреля 2018 год вновь ухудшение состояния, в связи с чем проводилась терапия метилпреднизолоном в дозе 24 мг/сут и метотрексатом в дозе 25 мг/нед. Неоднократные попытки снижения доз иммуносупрессивных препаратов сопровождались возобновлением лихорадки, кожных высыпаний, полиартрита, повышением СОЭ и уровня СРБ, в связи с чем в августе 2019 года начато лечение сарилумабом в дозе 200 мг подкожно каждые 2 недели, которое привело к быстрому улучшению состояния. В течение 4 мес состояние удовлетворительное, лихорадки нет, боли в суставах не беспокоят, СОЭ и концентрация СРБ нормализовались. Доза метилпреднизолона снижена до 4 мг/сут, а метотрексата – до 10 мг/нед.

В представленном наблюдении диагноз болезни Стилла не вызывал сомнения, учитывая наличие практически всех больших и малых классификационных критериев, включая серонегативный полиартрит, и отсутствие других ревматических и гематологических заболеваний или инфекций. Хотя первоначально лечение глюкокортикостероидами было эффективным и позволяло достичь достаточно длительных ремиссий, тем не менее, в последующем на протяжении примерно одного года наблюдалось непрерывно рецидивирующее течение заболевания несмотря на постоянную терапию глюкокортикостероидами и метотрексатом в терапевтической дозе. Применение сарилумаба быстро привело к улучшению состояния пациента и нормализации лабораторных показателей воспаления и позволило снизить дозы иммуносупрессивных препаратов. Выбор сарилумаба для лечения пациента определялся установленной ролью ИЛ-6 в развитии воспалительного ответа при ревматических заболеваниях. ИЛ-6 вызывает продукцию печенью различных острофазных белков, которые усиливают иммунный ответ путем выделения провоспа-

razbor_Layout 1 10.03.20 15:35 Page 59

лительных цитокинов, активации комплемента и стимуляции хемотаксиса нейтрофилов [50]. Персистирование воспаления, сопровождающегося увеличением секреции SAA, создавало угрозу развития АА-амилоидоза. Кроме того, ИЛ-6 вызывает лихорадку и секрецию гепцидина, участвующего в регуляции обмена железа. Повышенную продукцию этого белка считают причиной развития анемии при хронических заболеваниях.

П.И. Новиков. Сарилумаб – это человеческое IgG1 моноклональное антитело, которое взаимодействует с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ-6 [51]. Эффективность и благоприятный профиль безопасности сарилумаба в комбинации со стандартными БПВП или в виде монотерапии подтверждены в двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях MOBILITY, TARGET и MONARCH у пациентов с активным РА, не ответивших на стандартные БПВП и/или ингибиторы ФНО- α [52-54]. В этих исследованиях применение сарилумаба по сравнению с плацебо привело к уменьшению симптомов, улучшению физической функции и замедлению прогрессирования структурных изменений суставов у больных РА высокой или умеренной степени активности. В исследовании MOBILITY лечение сарилумабом вызывало значительное снижение уровней биомаркеров тканевой деструкции, деградации хряща и синовиального воспаления ($p<0,05$ по сравнению с плацебо) [55]. В последние годы обсуждается роль ИЛ-6 в развитии не только АА-амилоидоза, сердечно-сосудистых заболеваний и анемии, но и депрессивных расстройств, которые наблюдаются примерно у 40% пациентов с РА [56]. Связь депрессии с хроническим воспалением подтверждается экспериментальными, клиническими и эпидемиологическими исследованиями [57]. Депрессия сопровождается снижением ответа на лечение и является одной из причин хронической усталости, которая также характерна для больных РА. В исследовании MOBILITY лечение сарилумабом вызывало значительное уменьшение усталости, которую оценивали по шкале FACIT-F, уже через 2 недели после начала лечения, а достигнутый эффект сохранялся в течение 52 недель [58].

С.В. Моисеев. Системные, или внесуставные проявления (ревматоидные узелки, интерстициальное заболевание легких, поражение почек, ревматоидный васкулит и др.) часто встречаются у больных РА, могут быть причиной ухудшения функциональной активности и инвалидизации, а иногда и смерти пациентов и, соответственно, должны учитываться при выборе тактики лечения. От системных проявлений РА следует отличать ассоциированные заболевания (сердечно-сосудистые осложнения на фоне ускоренного прогрессирования атеросклероза, венозные тромбоэмболические осложнения, анемия, психические расстройства), в основе которых лежит персистирующее воспаление, и осложнения медикаментозной терапии, например, интерстициальное поражение легких, вызванное метотрексатом, или различные варианты лекарственной нефропатии.

Конфликт интересов: нет.

1. Муравьев Ю.В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2018;56(3):356-62 [Muravyev YuV. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):356-62 (In Russ.)].
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classificationcriteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010;69:1580–8.
3. Smolen JS, Landew R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-77.
4. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Системные проявления ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2013;51(1):76-80 [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Systemic manifestations of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;51(1):76-80 (In Russ.)].
5. Тареев Е.М. К учению о так называемом неспецифическом инфекционном артрите. Советская медицина 1953;(6):15-21 [Tareev EM. To the doctrine of the so-called nonspecific infectious arthritis. Sovetskaya Meditsina 1953;(6):15-21 (In Russ.)].
6. Тареев Е.М. Висцеральные поражения при системных васкулитах и ревматоидном артрите. Советская медицина 1956;(5):10-8 [Tareev EM. Visceral lesions in systemic vasculitis and rheumatoid arthritis. Sovetskaya Meditsina 1956;(5):10-8 (In Russ.)].
7. Насонов Е.Л. (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya (Russian clinical guidelines. Rheumatology). Moscow: GEOTAR-Media; 2017:464 p. (In Russ.)].
8. Moreland LW, Curtis JR. Systemic nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis: focus on inflammatory mechanisms. Semin Arthritis Rheum 2009;39:132-43.
9. Young A, Koduri G, Batley M et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. Rheumatology (Oxford) 2006;45:350–7.
10. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. Curr Opin Hematol 2000;7(1):64–9.
11. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update. Autoimmun Rev 2011; 11:123-31.
12. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. J Rheumatol 2011;38:983-9.
13. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21(5):907-27.
14. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. Ann Rheum Dis 2003;62(8):722-7.
15. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis; prevalence and mortality. Rheumatology (Oxford) 1999;38:668–74.
16. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis Rheum 2003;48:54-8.
17. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002;29:62-7.
18. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Multiple extraarticular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:1533–4.
19. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, et al. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. Clin Chest Med 2019;40(3):545-60.
20. Hyldgaar, C, Hilberg O, Pedersen AB, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Comorbidity and mortality. Ann Rheum Dis 2017;76:1700–6.
21. Gochuico BR, Avil, NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 2008;168:159–66.
22. Restrepo JF, del Rinc n I, Battafarano DF, et al. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2015;34:1529–36.
23. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. Arthritis Rheum 2010;62:1583–91.
24. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. Thorax 2001:56:622–7
25. Avnon LS, Manzur F, Bolotin A, et al. Pulmonary functions testing in patients with rheumatoid arthritis. Isr Med Assoc J 2009;11:83–7.
26. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. N Engl J Med 2018;379:2209–19.
27. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment. Front Med 2019;6:238.
28. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: Current practice in diagnosis and management. Curr Med Res Opin 2019;35:2015–24.
29. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med 2019;381(18):1718-27.
30. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2018;44(4):571-84.
31. G is M, Carvalho A, Sousa P et al. Renal involvement in rheumatoid arthritis:

razbor_Layout 1 10.03.20 15:35 Page 60

analysis of 53 renal biopsies. Port J Nephrol Hypert 2017;31(1):25-30.
32. Саркисова И.А., Рамеев В.В., Козловская Л.В. Факторы риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом. Нефрология и диализ 2007; 9(3):346.
33. Chiu HY, Huang HL, Li CH, et al. Increased risk of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis associated with cardiovascular complications - A national population-based cohort study. PLoS One 2015;10(9):e0136508.
34. Tokoroyama T, Ando M, Setoguchi K, et al. Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients. Nephrol Dial Transplant 2017;32(12):2035-42.
35. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. Am J Kidney Dis 2014;63(2):206-13.
36. Paudyal S, Yang FM, Rice C, et al. End-stage renal disease in patients with rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2017;46(4):418-22.
37. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, et al. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with RA. Nephron Clin Pract 2004;96(4):107–14.
38. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease. Kidney Int. 2018;93(5):1207-16.
39. Kishore S, Maher L, Vikas M. Rheumatoid vasculitis: a diminishing yet devastating menace. Curr Rheumatol Rep 2017;19:39.
40. Makola A, Mattesona EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: an update. Curr Opin Rheumatol 2015;27:63-70.
41. Puechal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, et al. Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: results from the AutoImmunity and Rituximab Registry. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(3):331–9.
42. Fujii W, Kohno M, Ishino H, et al. The rapid efficacy of abatacept in a patient with rheumatoid vasculitis. Mod Rheumatol. 2012;22(4):630–4.
43. Iijima T, Suwabe T, Sumida K, et al. Tocilizumab improves systemic rheumatoid vasculitis with necrotizing crescentic glomerulonephritis. Mod Rheumatol 2015; 25(1):138–42.
44. Sumida K, Ubara Y, Takemoto F, et al. Successful treatment with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody for multidrug refractory and anti-tumour necrosis factor-resistant systemic rheumatoid vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2011;29(1 Suppl 64):S133.
45. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. Auto immun Rev 2014;13(7):708-22.
46. Моисеев С.В., Новиков П.И., В.В. Рамеев В.В. Болезнь Стилла у детей и взрослых: новые представления о патогенезе и современные методы лечения. Клин фармакол тер 2017;26(4):15-20 [Moiseev S, Novikov P, Rameev V. Still's disease in children and adults: new insights in the pathogenesis and current treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya Clin Pharmacol Ther 2017; 26(4):15-20 (In Russ.)].
47. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992;19:424–30.
48. Franchini S, Dagna L, Salvo F, et al. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum 2010; 62:2530–5.
49. Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K, et al. Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Rheum Dis 2018;77:1720-9.
50. Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol 2017;13:535-51
51. Новиков П.И., Моисеев С.В. Сарилумаб – новый блокатор рецепторов к интерлейкину-6: фармакологические свойства, клиническая эффективность и безопасность у больных ревматоидным артритом. Клин фармакол тер 2019;28(4):37-42 [Novikov PI, Moiseev SV. Sarilumab, a new interleukin-6 receptor blocker: pharmacological properties, clinical efficacy, and safety in patients with rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(4):37-42 (In Russ.)].
52. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. Arthritis Rheumatol 2015;67(6):1424-37.
53. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al. Sarilumab and nonbiologic disease modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheumatol 2017;69(2):277–90.
54. Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. Ann Rheum Dis 2017;76(5):840–7.
55. Boyapati A, Msihid J, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synoviald amage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate Sarilumab: A Review response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. Arthritis Res Ther. 2016;18(1):225.
56. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. Rheumatology (Oxford) 2014;53(3):578-9
57. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. Научно-практическая ревматология 2019;57(3):318-27. Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):318-27 (In Russ.)].
58. Strand V, Kosinski M, Chen C-I, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. Arthritis Res Ther 2016;18:198

Extraarticular (systemic) manifestations of rheumatoid arthritis

S.V. Moiseev[1], P.I. Novikov[1], N.V. Chebotareva[1], V.V. Rameev[1], M.Yu. Brovko, L.A. Akulkina[1], N.E. Nikulenkova[2], N.M. Bulanov[1], T.P. Shevtsova[1]

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, Vladimir Clinical Hospital, Vladimir, Russia

The authors present two clinical cases and review extraarticular manifestations (rheumatoid nodules, interstitial lung disease, nephropathy, rheumatoid vasculitis, etc.) that occurrs in a third of patients with rheumatoid arthritis (RA) and should influence treatment decisions. Unlike systemic manifestations, certain RA-associated disorders are related to persisting inflammation (cardiovascular complications, venous thromboembolism, anemia, psychiatric disorders) or can be induced by drug treatment (interstitial lung disease induced by metothrexate or drug-induced nephropathy).

Key words. *Rheumatoid arthritis, extraarticular manifestations, diagnosis, treatment.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S.V. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Moiseev SV, Novikov PI, Chebotareva NV, et al. Extraarticular (systemic) manifestations of rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(1):53-60 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-53-60.

Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких

М.Ю. Бровко, Л.А. Акулкина, В.И. Шоломова,
П.И. Новиков, А.Ш. Янакаева, С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции: М.Ю. Бровко. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. michail.brovko@gmail.com.

Фиброзирующие варианты поражения легких, приводящие к развитию дыхательной недостаточности, относятся к числу наиболее тяжелых интерстициальных заболеваний легких. Помимо идиопатического легочного фиброза, они включают в себя хронический гиперсенситивный пневмонит, неспецифическую интерстициальную пневмонию, поражение легких в рамках системных заболеваний соединительной ткани, неблагоприятные варианты течения легочного саркоидоза и некоторые другие. Применяющаяся для лечения этих заболеваний иммуносупрессивная терапия у части пациентов оказывается неэффективной и сопряжена с высоким риском тяжелых нежелательных явлений. Изучение новых лекарственных препаратов с антифиброзным действием, в частности нинтеданиба, открывает новые возможности для лечения этой непростой группы больных.

Ключевые слова. *Интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз, антифиброзная терапия.*

Для цитирования: Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И. и др. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких. Клин фармакол тер 2020; 29(1):61-66 [Brovko MYu, Akulkina LA, Sholomova VI, et al. A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases. Klinicheskaya farma kologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(1):61-66 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66.

С.В. Моисеев. Среди хронических интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) наиболее тяжелыми являются варианты поражения легких, протекающие с формированием выраженного фиброза и, следовательно, дыхательной недостаточности. Хотя механизмы образования соединительной ткани при этих заболеваниях были достаточно хорошо изучены, терапевтические подходы к торможению фиброгенеза до недавнего времени оставались мало эффективными, а широко назначавшаяся ранее при всех вариантах ИЗЛ иммуносупрессивная терапия оказалась неоправданной при многих заболеваниях. Действительно, при хроническом гиперсенситивном пневмоните, фибротическом варианте неспецифической интерстициальной пневмонии (в том числе в рамках системных заболеваний соединительной ткани), продвинутых стадиях легочного саркоидоза применение преднизолона и иммуносупрессивных препаратов не приводит к торможению фиброзного ремоделирования легочной ткани и значительно повышает риск респираторных инфекций и других нежелательных явлений [1].

М.Ю. Бровко. В начале XXI века для лечения идиопатического легочного фиброза, характеризующегося рентгенологической и гистологической картиной обычной интерстициальной пневмонии, были зарегистрированы два препарата с доказанным антифиброзным действием – нинтеданиб и пирфенидон [2,3]. Общность механизмов развития легочного фиброза при обычной интерстициальной пневмонии и других вариантах фиброзирующих ИЗЛ позволили предположить, что эти препараты могут найти применение и при других заболевания [4].

Нинтеданиб является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназ, блокирующим важнейшие сигнальные пути фиброгенеза в легочной ткани, в которых участвуют фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF) [5]. Первоначально этот препарат изучали при онкологических заболеваниях и применяли для лечения немелкоклеточного рака легкого, однако в 2014 году были завершены 52-недельные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2, которые доказали способность препарата замедлять прогрессирование идиопатического легочного фиброза [2]. В целом в эти исследования были включены 1066 пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, которых рандомизировали на группы нинтеданиба в дозе 150 мг два раза в день или плацебо. Первичной конечной точкой была ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). В обоих исследованиях в группе нинтеданиба она была примерно в два раза ниже, чем в группе плацебо (в исследовании

razbor_Layout 1 10.03.20 15:35 Page 62

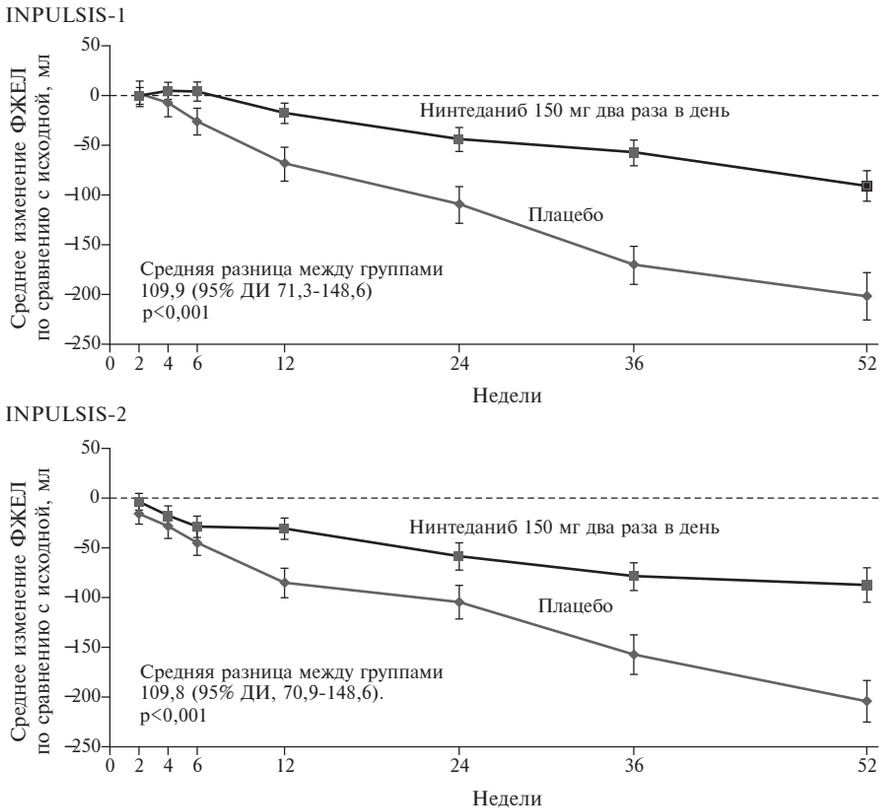

Рис. 1. Изменение ФЖЕЛ при лечении нинтеданибом или плацебо у больных идиопатическим легочным фиброзом в исследованиях INPULSIS

INPULSIS-1 разница ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ между группами составила 125,3 мл; p<0,001, а в исследовании INPULSIS-2 – 93,7 мл; p<0,001) (рис. 1). Во втором исследовании лечение нинтеданибом привело также к значительному увеличению времени до первого обострения идиопатического легочного фиброза по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,38; p=0,005).

В 2018 г. после завершения двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования SENCSIS была подтверждена эффективность назначения нинтеданиба при прогрессирующем поражении легких в рамках системной склеродермии (ССД) [6]. В исследование были включены 576 больных, которых рандомизировали на группы нинтеданиба в дозе 150 мг два раза в день внутрь или плацебо. Первичная конечная точка была такой же, как в исследованиях INPULSIS. Лечение нинтеданибом достоверно задерживало развитие фиброза у больных ССД, а разница ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ между двумя группами составила 41,0

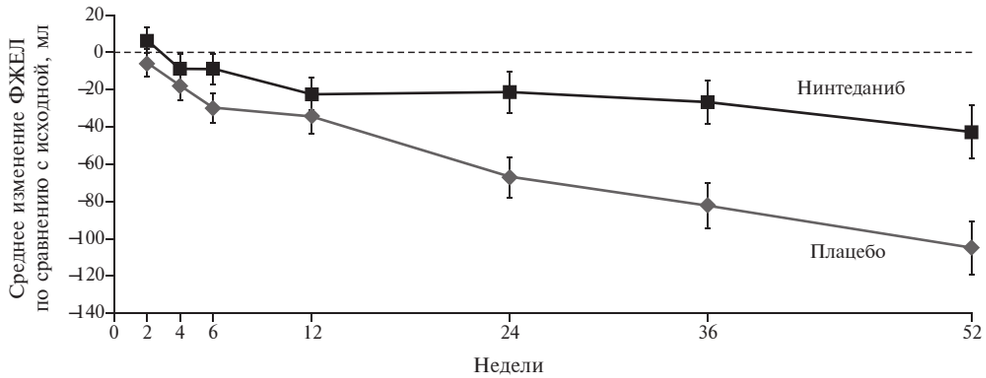

Рис. 2. Изменение ФЖЕЛ при лечении нинтеданибом или плацебо у больных ССД с поражением легких в исследовании SENCSIS

razbor_Layout 1 10.03.20 15:35 Page 63

мл в пользу нинтеданиба (p=0,04; рис. 2).

П.И. Новиков. ССД – это аутоиммунное заболевание, в основе которого лежат генерализованная микроангиопатия и активация процессов фиброгенеза. На ранних стадиях заболевание проявляется кожными изменениями в виде плотного отека пальцев и синдромом Рейно, которые могут не сопровождаться ухудшением общего состояния или признаками поражения внутренних органов (в том числе одышкой), поэтому пациенты зачастую не сразу обращаются за медицинской помощью. В связи с этим ССД нередко диагностируют поздно, когда патологические изменения в органах необратимы, а лечение менее эффективно. По данным канадского регистра, у 408 пациентов диагноз ССД был установлен в среднем через 6,0 лет после развития феномена Рейно и через 2,7 года после появления первых "внекожных" проявлений [7]. В России ССД диагностировали через 2,0–2,7 года после появления феномена Рейно при диффузной форме заболевания [8]. При этом результаты крупного исследования (n=5860) показали, что смертность пациентов с ССД достигает 68 на 1000 человек в год [9]. Таким образом, своевременная диагностика ССД представляет собой сложную, но очень важную задачу для врача. Примерно у 75% больных уже в первые годы заболевания выявляют интерстициальное поражение легких, характеризующееся медленным прогрессирующим течением с исходом в фиброз разной степени тяжести [10]. Л.В. Теплова и соавт. с помощью компьютерной томографии высокого разрешения выявили признаки поражения интерстиция легких у 82% из 138 пациентов с ССД [11].

Лечение ИЗЛ в рамках ССД обычно начинают с иммуносупрессивных препаратов, в частности циклофосфамида [12]. В многоцентровом, проспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании лечение цифлофосфамидом внутривенно в течение 6 мес с последующей заменой на азатиоприн привело к увеличению ФЖЕЛ на 4,2% по сравнению с контролем [13], что указывало на способность препарата замедлять прогрессирование поражения легких при этом заболевании. Тем не менее, через 2 года после начала 12-месячной иммуносупрессивной терапии было выявлено ухудшение ФЖЕЛ и рентгенологической картины [14].

В рандомизированном, двойном слепом 24-месячном исследовании микофенолат мофетил в дозе 3000 мг/сут у больных ССД с поражением легких не отличался от циклофосфамида в дозе 2 мг/кг/сут внутрь по эффективности, но имел преимущества по переносимости [15]. Результаты небольших неконтролируемых исследований свидетельствуют о том, что ритуксимаб может улучшить течение ИЗЛ у больных ССД [16]. Недавно эффективность и безопасность ритуксимаба были изучены у 254 больных ССД (у 58% из них имелось ИЗЛ), получавших лечение в центрах, которые входят в программу EUSTAR (в Российской Федерации – НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой и клиника им. Е.М. Тареева). Контрольную группу составили 9575 подобранных пациентов с ССД, которым проводилось лечение другими препаратами. Хотя ритуксимаб вызывал улучшение фиброза кожи, он не оказывал существенного влияния на динамику ФЖЕЛ или диффузионной способности по оксиду углерода (DL_{CO}).

В целом приведенные данные свидетельствуют о том, что иммуносупрессивные препараты, в том числе циклофосфамид, микофенолат мофетил и ритуксимаб, позволяют стабилизировать течение ИЗЛ у части, но далеко не у всех больных ССД, что определяет необходимость применения других подходов к лечению, прежде всего с использованием препаратов, обладающих антифиброзной активностью.

С.В. Моисеев. Особенно трудным является ведение пациентов с поражением легких в рамках ССД, у которых легочный фиброз прогрессирует несмотря на адекватную иммуносупрессивную терапию. Приводим клиническое наблюдение:

Л.А. Акулкина. Пациентка А., 50 лет. С 35 лет отмечает онемение и посинение пальцев рук на холоде. Диагностирован синдром Рейно. В 2010 г. в возрасте 40 лет появились малопродуктивный кашель и одышка при физической нагрузке. По месту жительства респираторная симптоматика трактовалась как проявление инфекционного процесса, в связи с чем периодически проводились антибактериальная терапия, инфузии эуфиллина без существенного эффекта. В 2014 г. при мультиспиральной компьютерной томография органов грудной клетки (МСКТ) выявлены признаки интерстициальной пневмонии, однако какая-либо терапия назначена не была, а дыхательная недостаточность постепенно нарастала. При контрольной МСКТ через полтора года в обоих легких, преимущественно в нижних долях, определялись участки фиброза и "сотового легкого" на фоне значительных интерстициальных изменений по типу "матового стекла" с утолщением и уплотнением легочного интерстиция и междольковых перегородок (более выражено в периферических отделах), а также внутригрудная лимфаденопатия верхней паравазальной, ретрокавальной, трахеобронхиальных и бифуркационной групп до 13 мм. Обратилась к фтизиатру, который исключил туберкулез органов дыхания. В 2016 г. в возрасте 46 лет впервые госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При осмотре обращали на себя внимание изменения кожи с формированием "кисетного рта", плотный отек пальцев рук, синдром Рейно с дигитальными язвами. При обследовании выявлены антинуклеарный фактор (АНФ) в титре 1:1280, положительные антитела к цитоплазматическому антигену SS-A (Ro), резкоположительные антитела к топоизомеразе I Scl-70. ФЖЕЛ была снижена до 74%, а DL_{CO} – до 58%. При эхокардиографии выявлены умеренные признаки легочной гипертензии с повышением систолического давления в легочной артерии до 45 мм рт. ст. Сочетание характерных кожных изменений, синдрома Рейно, изменений в легких по типу прогрессирующего фиброзирующего заболевания легких

razbor_Layout 1 10.03.20 15:35 Page 64

(утолщение, деформация внутридолькового и междолькового легочного интерстиция, участки кистозной трансформации легочной ткани, уменьшение нижних долей легких в размерах, наличие тракционных бронхоэктазов, уплотнение легочной ткани по типу "матового стекла" в субплевральных и базальных отделах обоих легких) и серологических маркеров позволило диагностировать ССД с поражением легких. Начата комбинированная иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом в дозе 800 мг внутривенно ежемесячно в течение 5 месяцев, пероральный прием преднизолона 10 мг/сут и гидроксихлорохина 200 мг/сут. В результате терапии отмечены уменьшение одышки и кашля, повышение толерантности к физическим нагрузкам, однако каждая инфузия циклофосфамида сопровождалась инфекционными осложнениями. Тем не менее, при МСКТ через 6 мес наблюдалась умеренная отрицательная динамика в виде нарастания интерстициальных фиброзных изменений в легких. Циклофосфамид был заменен на микофенолат мофетил, а терапия преднизолоном продолжена в прежней дозе. Увеличить дозу микофенолата мофетила до целевой не удалось в связи с развитием стойкой диареи, поэтому препарат был отменен. В декабре 2016 г. начаты инфузии ритуксимаба. В результате лечения наблюдался некоторый положительный клинический эффект в виде уменьшения одышки и выраженности синдрома Рейно, повышения толерантности к физическим нагрузкам. В мае 2017 г. лабораторные признаки активности заболевания отсутствовали, а при МСКТ выявлено уменьшение выраженности изменений по типу "матового стекла" в обоих легких, однако площадь фиброзных изменений несколько увеличилась. С учетом полной деплеции CD19+ В-лимфоцитов в периферической крови повторное введение ритуксимаба было решено отложить. В апреле 2018 г. рентгенологическая картина и функциональные легочные показатели без динамики. Отмечено нарастание числа CD19+ В-лимфоцитов до 0,8%, в связи с чем проведена очередная инфузия ритуксимаба 1 г. В мае 2019 года функция легких оставалась относительной стабильной (ФЖЕЛ 67%, DL_{CO} 46%), однако при МСКТ отмечено нарастание уплотнения легочной ткани по типу "матового стекла". Выполнено очередное введение ритуксимаба 1 г. При обследовании в декабре того же года клиническое состояние пациентки стабильно, признаков активности ССД нет, однако выявлено нарастание фиброзных изменений легочной ткани при отсутствии существенной динамики ФЖЕЛ и DL_{CO}. В настоящее время обсуждается возможность назначения нинтеданиба.

М.Ю. Бровко. История заболевания пациентки демонстрирует недостаточную эффективность применявшихся иммуносупрессивных лекарственных препаратов – несмотря на лечение в течение 3 лет отмечено снижение показателей легочной вентиляции, в том числе ФЖЕЛ на 10% и DL_{CO} на 12%. В этом случае оправдано применение антифибротической терапии, так как в исследовании SENCSIS лечение нинтеданибом у таких больных позволило замедлить нарастание респираторного дефицита у пациентов с ССД практически вдвое [6].

В.И. Шоломова. Опубликованные в 2019 г. результаты 52-недельного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования INBUILD подтвердили эффективность терапии нинтеданибом при практически полном спектре фиброзирующих ИЗЛ, не относящихся к ИЛФ. В исследовании приняли участие 663 пациента из 15 стран, включая Российскую Федерацию. Критериями включения были признаки интерстициального фиброза с вовлечением более 10% легочной паренхимы по данным МСКТ органов грудной клетки в сочетании с признаками прогрессирования заболевания за предыдущие 24 мес (нарастание рентгенологических изменений, снижение ФЖЕЛ, усугубление респираторной симптоматики) несмотря на иммуносупрессивную терапию. Лечение нинтеданибом 150 мг два раза в сутки и плацебо получали пациенты с гиперсенситивным пневмонитом, идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией, неклассифицируемой интерстициальной пневмонией, поражениями легких, ассоциированными с различными системными заболеваниями соединительной ткани (в том числе ССД, ревматоидным артритом), профессиональными заболеваниями и саркоидозом. У большей части пациентов (62,1%) имелись рентгенологические изменения, соответствующие паттерну обычной интерстициальной пнев мони.

В группе нинтеданиба отмечено значительное снижение ежегодной скорости падения ФЖЕЛ – 80,8 мл/год против 187,8 мл/год в группе плацебо (различие между группами составило 107 мл/год, $p<0,001$). В когорте пациентов с паттерном обычной интерстициальной пневмонии эта разница оказалась еще более значительной и достигла 128,2 мл/год ($p<0,001$) (рис. 3). Переносимость терапии исследуемым препаратом была удовлетворительной. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались диарея (66,9% пациентов) и изменение лабораторных показателей со стороны печени. Примером эффективного применения антифиброзного препарата при прогрессирующем легочном интерстициальном поражении может служить представленный ниже клинический случай.

А.Ш. Янакаева. Больная К., 65 лет. В 2014 г. в возрасте 60 лет появился постоянный сухой кашель, однако к врачу не обращалась. В январе 2016 г. при диспансеризации впервые выявлены патологические признаки на рентгенограммах легких. При МСКТ обнаружены изменения по типу "матового стекла" в базальных отделах обоих легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов до 14 мм. Признаков дыхательной недостаточности не выявлено. ФЖЕЛ составила 110%, однако исследование диффузионной способности не проводилось. При эхокардиографии без существенных отклонений. Диагностирована идиопатическая интерстициальная пневмония. Проводилась терапия преднизолоном 25 мг/сут и ацетилцистеином 600 мг/сут. При

razbor_Layout 1 10.03.20 15:35 Page 65

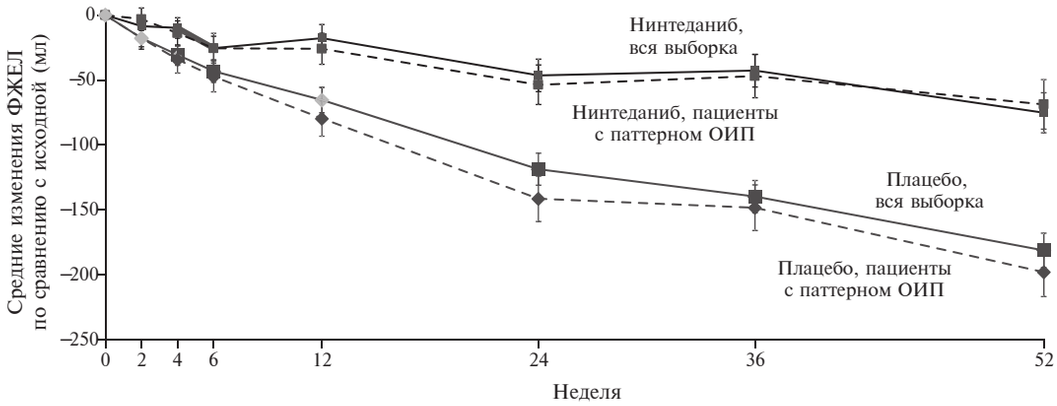

Рис. 3. Изменение ФЖЕЛ при лечении нинтеданибом или плацебо у больных фиброзирующими ИЗЛ в исследовании INBUILD. ОИП - обычная интерстициальная пневмония

контрольной МСКТ через 6 мес положительной динамики не наблюдалось, сохранялся сухой кашель. Рекомендовано продолжить прием преднизолона в дозе 15 мг/сут.

В апреле 2017 г. госпитализирована в Клинику им. Е.М. Тареева с жалобами на мучительный сухой кашель, слабость, умеренную одышку. В базальных отделах обоих легких выслушивалась крепитация. ФЖЕЛ – 91%, DL_{CO} – 67%. Рентгенологически определялась картина неспецифической интерстициальной пневмонии. По сравнению с предыдущим исследованием отмечено нарастание фиброзных изменений, в то время как выраженность зон “матового стекла” существенно не изменилась (рис. 4). При иммунологическом исследовании обнаружено повышение титра АНФ до 1:320, слабоположительный титр SS-A. Неоднократно осматривалась ревматологом, данных за какое-либо системное заболевание соединительной ткани не было. Диагностирована интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками [18]. Продолжена терапия преднизолоном в дозе 20 мг/сут, к которому был добавлен микофенолат мофетил в дозе 2000 мг/сут. В ноябре 2017 г. отмечено уменьшение площади интерстициальных изменений по типу “матового стекла” при усилении выраженности тракционных бронхоэктазов. Несмотря на проводимую иммуносупресивную терапию вентиляционная функция продолжала снижаться, в том числе ФЖЕЛ до 82% и DL_{CO} до 61%. С учетом неэффективности иммуносупрессивной терапии и соответствия пациенки критериям отбора в исследование INBUILD в декабре 2017 г. начато лечение нинтеданибом в дозе 150 мг два раза в сутки в сочетании с преднизолоном в дозе 10 мг/сут. На фоне 2-летней терапии нинтеданибом впервые отмечена стабилизация показателей функции внешнего дыхания: в сентябре 2019 г. ФЖЕЛ составила 81%, а DL_{CO} – 59%. При МСКТ выраженность фиброзных изменений не изменилась, в связи с чем терапию антифиброзным препаратом решено продолжить.

Рис. 4. МСКТ органов грудной клетки пациентки К.

С.В. Моисеев. Представленные истории болезни демонстрируют варианты неблагоприятного фиброзирующего течения ИЗЛ, отличных от идиопатического легочного фиброза. Обеим пациенткам показана длительная терапия антифиброзным лекарственным препаратом – нинтеданибом в дозе 150 мг два раза в сутки. Результаты плацебо-контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что лечение этим препаратом оказывает благоприятное влияние на различные фиброзирующие заболевания легких. Очевидно, что лучших результаты терапии можно ожидать у второй пациентки, учитывая отсутствие системного заболевания. Однако и первой больной назначение нинтеданиба также показано, так как неблагоприятный прогноз в первую очередь определяется поражением легких и прогрессирующей дыхательной недостаточности.

Необходимость лечения нинтеданибом должна быть подтверждена в лечебном учреждении, занимающемся изучением ИЗЛ и имеющем опыт ведения таких пациентов. Нинтеданиб переносится удовлетворительно и обычно не вызывает тяжелые нежелательные реакции, поэтому препарат может применяться под наблюдением

razbor_Layout 1 10.03.20 15:35 Page 66

врача поликлиники. Био химические показатели целесообразно контролировать ежемесячно в течение первых трех месяцев после начала лечения, а затем ежеквартально.

Конфликт интересов: нет.

1. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2012;366(21):1968-77.
2. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014;370(22):2071-82. .
3. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. Eur Respir J 2016;47(1):243-53.
4. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev 2019;28(153).
5. Wollin L, Distler JHW, Redente EF, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J 2019;54(3).
6. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. SENSCIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. N Engl J Med 2019;380(26):2518-28.
7. Hudson M, Thombs B, Baron M, et al. Time to diagnosis in systemic sclerosis: is sex a factor? Arthritis Rheum 2009;61(2):274-8.
8. Ананьева Л.П. Новые классификационные критерии системной склеродермии. Научно-практическая ревматология 2013;51(5):539-44 [Ananyeva LP. New classification criteria for scleroderma systmatica. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2013;51(5):539-44 (In Russ.)].
9. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis 2010;69(10):1809-15.
10. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Autoimmun Rev 2011;10(5):248-55.
11. Теплова Л.В., Ананьева Л.П., Лесняк В.Н. и др. Системная склеродермия с интерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких. Научно-практическая ревматология 2010;3:36-41 [Teplova LV, Anayeva LP, Lesnyak VN, et al. Systemic sclerosis with interstitial lung diseases: comparison with patients without lung involvement. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2010;3:36-41 (In Russ.)].
12. Чотчаева Ф.Р., Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Диагностика и лечение системной склеродермии. Клин фармакол тер 2018;27(1):66-73 [Chotchaeva FP, Zykova AS, Novikov PI, Moiseev SV. Diagnosis and treatment of systemic sclerosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharma - cology and Therapy 2018;27(1):66-73 (In Russ.)].
13. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized,double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. Arthritis Rheum 2006;54(12):3962-70.
14. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2007;176(10):1026-34.
15. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oralcyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a ran-domised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med 2016;4(9):708-19.
16. Ананьева Л.П., Десинова О.В., Конева О.А. и др. Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология 2013;51(5):514-23 [Ananieva LP, Desinova OV, Koneva OA, et al. Rituximab treatment for interstitial lung injury in scleroderma systematica. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheuma - tology Science and Practice. 2013;51(5):514-23. (In Russ.)].
17. Elhai M, Boubaya M, Distler O, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. Ann Rheum Dis 2019;78(7):979-87.
18. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2016;47(6):1767-75.

A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases

M.Y. Brovko, L.A. Akulkina, V.I. Sholomova, P.I. Novikov, A.S. Yanakaeva, S.V. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Fibrosing interstitial lung diseases (ILD) are the most severe forms of ILD that can result in rapid worsening of respiratory failure. Progressive lung fibrosis can develop in patients with both idiopathic pulmonary fibrosis and other ILD, including chronic hypersensitivity pneumonitis, nonspecific interstitial pneumonia, connective tissue disease–associated ILDs and pulmonary sarcoidosis. Immunosuppressive therapy prevents progression of fibrosis only in a proportion of patients with fibrosing ILD and is frequently associated with adverse events. Development of novel medications with antifibrotic activity, i.e. nintedanib that inhibits key pathways of pulmonary fibrogenesis, opened up a new perspective for treatment of these diseases.

Keywords. *Interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy.*

Conflict of interest: none declared.

For correspondence: M.Yu. Brovko. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. michail.brovko@gmail.com.

To cite: Brovko MYu, Akulkina LA, Sholomova VI, et al. A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(1):61-66. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Профилактика развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Е.П. Павликова, А.Г. Сорокина, А.В. Потапенко

Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

Для корреспонденции: А.Г. Сорокина. Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова. Москва, 119192, Ломоносовский просп., 27 корпус 10. drsorokinaag@gmail.com

Для цитирования: Павликова Е.П., Сорокина А.Г., Потапенко А.В. Профилактика развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Клин фармакол тер 2020; 29(1):67-74 [Pavlikova EP, Sorokina AG, Potapenko AV. Prevention of type 2 diabetes in patients with chronic heart failure. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(1):67-74 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-67-74.

Статья представляет собой аналитический обзор клинических исследований, посвященных проблемам развития, распространенности, прогноза и лечения сахарного диабета при хронической сердечной недостаточности. Особое внимание в работе уделяется противоречивым исследованиям о влиянии метформина на ремоделирование сердца у пациентов без сахарного диабета.

Ключевые слова. *Сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, метформин.*

В последнее десятилетие внимание специалистов привлекает проблема диагностики и лечения пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа (СД2) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). В первую очередь это связано с большим количеством механизмов взаимного влияния двух состояний друг на друга, хотя физиологические основы инициации одного заболевания другим до сих пор остаются неясными и вызывают множество споров. Тем не менее, результаты эпидемиологических исследований однозначно свидетельствуют о том, что риск развития ХСН у пациентов с СД2 примерно в 2,5 раза выше, чем у здоровых людей, а частота развития СД2 у пациентов с ХСН достоверно выше, чем у пациентов без ХСН [1]. Так, в проспективном исследовании приводятся данные наблюдения пациентов, не страдавших СД2 или ХСН [2]. В течение 11 лет у 447 (5,6%) из 7953 пациентов был диагностирован СД2, а у 321 (4,0%) – ХСН. При этом СД2 был выявлен у 11,8% пациентов, у которых развилась ХСН, и 5,4% пациентов без ХСН ($p<0,001$). К концу периода наблюдения у всех пациентов с ХСН без СД2 диагностировали инсулинорезистентность (ИР). Таким образом, вероятность развития нарушений метаболизма глюкозы при наличии ХСН крайне высока.

Несмотря на большое количество данных о взаимном влиянии заболеваний друг на друга, в литературе чаще освещается вопрос о предотвращении ХСН у пациентов с имеющимся СД2. В то же время ХСН сама по себе может способствовать развитию нарушений обмена глюкозы за счет гиперактивации нейрогуморальных систем, ИР и ряда других механизмов (рис. 1) [3]. В статье рассматриваются методы профилактики развития СД2 у пациентов с ХСН.

Известно, что взаимосвязь между прогнозом ХСН и состоянием гликемии носит нелинейный характер. Неоднократно продемонстрирована “U-образная” зависимость между содержанием гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и смертностью больных с ХСН [4]. По данным C. Lawson и соавт. (2018), наличие СД2 у пациента с ХСН ассоциировано с повышением количества госпитализаций и общей смертности. К категории высокого риска относились пациенты с содержанием $HbA_{1c}>9,5\%$ (госпитализации: отношение шансов [ОШ] 1,75; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,52–2,02; смертность: ОШ 1,30; 95% ДИ: 1,24–1,47) и <5,5% (госпитализации: ОШ 1,42; 95% ДИ 1,12-1,80; смертность: ОШ 1,29; ДИ 95% 1,10-1,51) [5]. Ряд других исследований позволил сузить диапазон относительно безопасного уровня HbA_{1c} до 7,1–7,8% [6]. В этой связи изучение механизмов инициации СД2 у

review1_Layout 1 10.03.20 15:24 Page 68

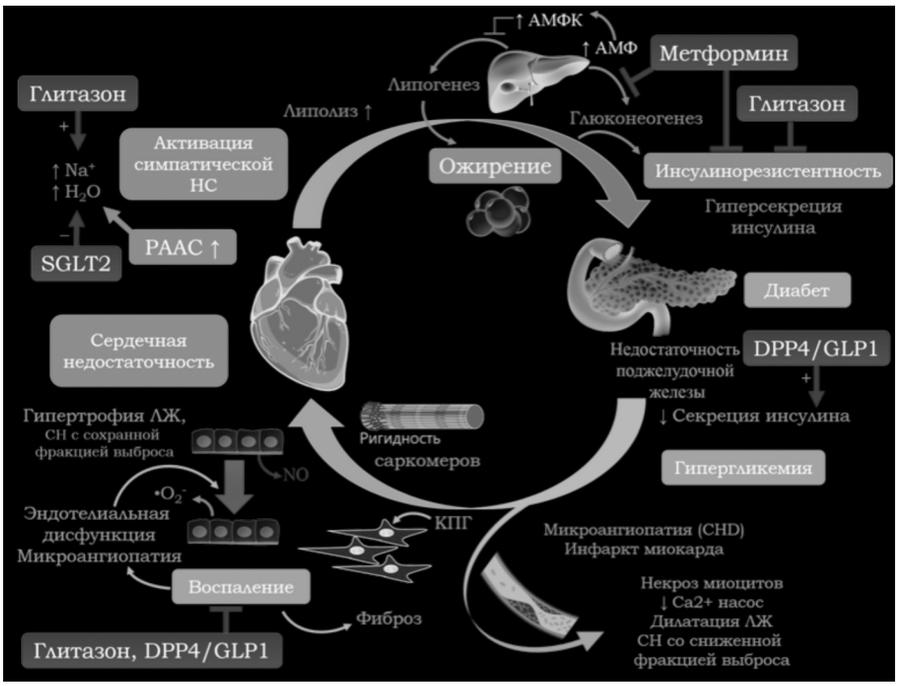

Рис. 1. При сердечной недостаточности нейроэндокринная активация изменяет гемодинамику и метаболизм и предрасполагает к развитию СД через резистентность к инсулину [3]. SGLT2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, DPP4 ингибиторы дипептилпептидазы-4, GLP1 — аналоги глюкагоноподобного пептида-1, АМФ — аденозинмонофосфат, АМФК — аде но зин монофосфаткиназа, КПГ — конечные продукты гликирования, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

пациентов с ХСН и методы его профилактики особенно актуальны.

Особенности немедикаментозных методов профилактики развития СД2 у пациентов с ХСН

Согласно рекомендациям Американской ассоциации по диабету и Алгоритмам оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом [7] основными немедикаментозными методами профилактики СД2 являются соблюдение диеты, физическая активность и меры, направленные на предотвращение развития сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе запрет курения, ограничение употребления алкоголя).

Диета подразумевает ограничение потребления животных жиров и сахаров, умеренное потребление продуктов, содержащих сложные углеводы. Употреб - ление алкогольных напитков возможно в количестве не более 1-2 условных единиц в сутки (но не ежедневно) в зависимости от пола. Пациентам с избыточной массой тела/ожирением рекомендуется снижение массы тела.

Данные рекомендации применимы и для пациентов с ХСН, однако следует учитывать особенности контроля массы тела и окружности талии у таких больных, так как при нарастании ХСН и лечении диуретиками возможна неадекватная оценка динамики массы тела. В настоящее время отсутствуют методы контроля массы тела, которые позволяли бы исключить вклад застоя по большому кругу кровообращения у пациентов с ХСН, однако ряд индексов находится в разработке [8].

В плане физической активности пациентам с СД2 рекомендуются аэробные упражнения продолжительностью 30—60 минут, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю. Для пациентов с разными функциональными классами (ФК) ХСН возможности физической активности могут быть значительно ограничены вплоть до невыполнимости. Это необходимо учитывать врачу, который рекомендует еженедельную ходьбу по 4-5 ч в неделю для профилактики СД2. Кроме того, известно, что физическую активность можно оценивать как по достижению максимальных показателей (расстояний с помощью теста с 6-минутной ходьбой, достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений [ЧСС] и т.п.), так и по уровню выносливости (максимальное потребление кислорода [VO_2] и РОС) [9]. Пациенты с ХСН отмечают ухудшение качества жизни именно за счет снижения выносливости в виде уменьшения толерантности к ранее привычным физическим нагрузкам. В этой связи логично проведение сравнительных исследований для выявления метода, который бы наиболее полно и объективно отражал клиническую тяжесть ХСН и коррелировал с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и прогностическими биологическими маркерами (NT-proBNP и др.).

Действительно, физические нагрузки, направленные на увеличение выносливости пациентов с СД2, главным

review1_Layout 1 10.03.20 15:24 Page 69

образом, интервальные тренировки, оказывали более выраженное положительное действие на показатели сердечного выброса и систолической функции [10]. Кроме того, по данным проспективного экспериментального исследования, изменение образа жизни пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса за счет диеты и физической активности в течение 3 мес (снижение массы тела на 2% и более от исходной считали успешным) приводило к улучшению диастолической функции ЛЖ ($p<0,01$), снижению ФК по NYHA ($p=0,03$) и уменьшению числа госпитализаций ($p=0,04$) [11]. В настоящее время проводится исследование Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF) trial, цель которого уточнить влияние регулярных физических тренировок на показатели диастолической дисфункции ЛЖ и качество жизни пациентов с ХСН за год наблюдения [12]. Возможно, что ориентация на другие типы нагрузок в сочетании с новыми методами оценки эффективности позволят защитить пациентов с ХСН от развития нарушений обмена глюкозы.

Необходимо отметить важность регулярного контроля гликемии у пациентов с ХСН для своевременной диагностики нарушений углеводного обмена. Неоднократно показан положительный эффект интенсивного контроля гликемии на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСН и СД2, однако границы оптимального содержания HbA_{1c}, частота контроля и безопасная скорость его изменения для пациентов с ХСН без СД2 остаются до конца неясными [13]. В российском проекте РЭМБОСД ХСН [14] в группе интенсивного контроля гликемии за 12 месяцев при отсутствии достоверного снижения содержания HbA_{1c} наблюдалось небольшое улучшение систолической функции ЛЖ, толерантности к физической нагрузке и качества жизни, что можно рассматривать как косвенное свидетельство эффективности данного метода, однако его влияние на течение ХСН требует дальнейшего изучения.

Медикаментозные методы профилактики развития СД2 у пациентов с ХСН

В настоящее время заболеваемость СД2 достигла уровня эпидемии и связана с огромными экономическими затратами. Как было показано ранее, пациенты с ХСН находятся в группе риска возникновения нарушений обмена глюкозы и требуют проведения профилактических мероприятий с целью предупреждения развития СД2. При этом профилактика целесообразна как у пациентов с ХСН и уже имеющимся преддиабетом, так и без него.

В настоящее время приоритетными средствами гипогликемической терапии у пациентов с ХСН и СД2 считают ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептилпептидазы-4 (ДПП-4), которые не только улучшали контроль уровня сахара крови, но и вызывали снижение сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с СД2 [15]. В то же время, согласно отечественным рекомендациям [7] препаратами выбора у пациентов с преддиабетом являются метформин, тиазолидиндионы (противопоказаны пациентам с ХСН) и акарбоза. Перспективными с точки зрения замедления развития нарушений обмена глюкозы следует считать ингибиторы ДПП-4 и иНГЛТ-2.

Метформин. С 2006 г. диагноз ХСН больше не является абсолютным противопоказанием к назначению метформина. В настоящее время Американское Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами (FDA) предписывает не назначать метформин пациентам с низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), нестабильной ХСН и печеночной недостаточностью из-за возможного развития лактацидоза [16], в остальном с метформина сняты все подозрения. Согласно клиническим рекомендациям диабетических ассоциаций США и Канады и Европейского кардиологического общества [17], для пациентов со стабильной ХСН и пациентов с СКФ>30 мл/мин/1,73 $м^2$ метформин вновь считают препаратом первой линии для лечения и профилактики СД2 [18].

В связи с запретом использования метформина у пациентов с ХСН долгое время все имеющиеся данные о его применении у этой группы больных получали либо из небольших обсервационных исследований, либо из мета-анализов. Полученные результаты при этом были достаточно противоречивы, и вопрос о возможности снижения риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема метформина у пациентов без диабета так и оставался без ответа [19].

Одновременно с этим достаточно обнадеживающие данные по кардиопротективному эффекту метформина получены в опытах на животных. Так, у мышей без СД на фоне приема метформина наблюдалось уменьшение зоны ишемического повреждения миокарда, а также процессов ремоделирования сердца. Авторы объясняют это активацией фосфорилирования eNO-синтазы и сверхэкспрессией рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PGC)-1α. Эффект метформина на ремоделирование, вероятнее всего, обусловлен воздействием на энергетический обмен кардиомиоцита через 5'АМФ-активируемую протеинкиназу, а уменьшение зоны инфаркта и улучшение сократительной способности левого желудочка могут быть связаны со снижением экспрессии трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), фактора некроза опухоли- α и фактора роста фибробластов (FGF) [20].

В клинической практике имеются данные о благоприятном эффекте метформина на ХСН, но только на самых ранних этапах ее развития. Этот эффект объясняют улучшением эндотелиальной функции, а также снижением артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью, что в комбинации с влиянием на дислипидемию и снижением индекса массы тела (ИМТ) следует скорее рассматривать как вторичную профилактику развития ХСН [21,22].

review1_Layout 1 10.03.20 15:24 Page 70

Однако, имеет ли смысл назначать метформин пациентам без диабета, но с уже имеющейся стабильной ХСН и можно ли ожидать замедления прогрессирования СД2 у данной группы пациентов было неясно.

Снижение зоны ишемии миокарда под действием метформина у пациентов с СД2 и нарушением толерантности к глюкозе доказано в многоцентровых клинических исследованиях [20] и в настоящее время не оспаривается. Однако метформин не давал кардиопротективного эффекта у пациентов, у которых отсутствовали нарушения метаболизма глюкозы на момент острого коронарного события. В 2013 г. опубликованы результаты резонансного британского исследования CAMERA, в котором изучалась эффективность метформина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не страдавших СД на момент включения в исследование [23]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 173 пациента без СД, но с гипертонической болезнью (41% и 44% в группах метформина и плацебо, соответственно), инфарктом миокарда (53% и 44%), чрескожным вмешательством на коронарных артериях (34% и 33%) и аорто-коронарным шунтированием (27% и 30%) в анамнезе, ХСН 1-2 ФК по NYHA (10% и 8%). Все больные принимали статины и имели высокую окружность талии. Они были рандомизированы на две группы: метформин в дозе 850 мг два раза в сутки или плацебо. Конечными точками были изменения индекса интима-медиа сонной артерии в течение 18 мес, показатели гликемии (HbA_{1c}, глюкоза натощак, инсулин крови, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR), липидного обмена, С-реактивного белка, тканевого активатора плазминогена. На основании полученных данных авторы сделали вывод об отсутствии влияния метформина на выбранные маркеры у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, принимавших статины, но не страдавших СД.

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования проспективного, моноцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования GIPS-III, в котором изучался эффект метформина на сократительную функцию миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, потребовавшим экстренного чрескожного вмешательства на коронарных артериях, но не страдавших СД [24]. Критериями исключения были инфаркт миокарда в анамнезе, необходимость проведения аорто-коронарного шунтирования, тяжелая почечная недостаточность и стандартные противопоказания к проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ). Пациенты были рандомизированы на группы метформина 500 мг два раза в день (первую дозу назначали через 3 ч после чрескожного вмешательства на коронарных артериях) и плацебо. Через 4 мес после инфаркта миокарда определяли изменения ФВ ЛЖ с помощью МРТ, а также оценивали число сердечно-сосудистых событий за время наблюдения, частоту развития СД и других нарушений обмена глюкозы, показатели диастолической дисфункции по эхокардиографии. Метформин не имел преимуществ перед плацебо в данной группе пациентов. Снижение ФВ ЛЖ (первичная конечная точка) выявили 135 из 191 пациента группы метформина и 136 из 189 больных группы плацебо (p=0,1). Уровни NT-proBNP (p=0,66), креатинина (p=0,61) и HbA_{1c} (p=0,15) также не отличались между группами. Случаев лактатацидоза не зарегистрировали. Впервые выявленный СД2 по данным глюкозо-толерантного теста диагностировали у 32 и 27 больных групп метформина и плацебо, соответственно. Таким образом, несмотря на обнадеживающие результаты исследований на животных, метформин не оказывал влияния на ремоделирование сердца человека.

Высказано предположение, что неэффективность метформина в данном исследовании можно объяснить недостаточной длительностью приема препарата, а также влиянием сопутствующей терапии по поводу острого инфаркта миокарда, однако о более продолжительных исследованиях в этой области пока не заявлено. Следует также обратить внимание, что в исследование включали пациентов с сохранной ФВ на начальном этапе (первичный инфаркт миокарда). Также нет данных о распределении пациентов с ХСН по ФК в разных группах (невозможно оценить, достигали ли пациенты данной выборки высокого ФК). Известно только о двух госпитализациях по поводу ХСН в группе метформина и отсутствии госпитализаций пациентов с данным диагнозом в группе плацебо.

В то же время основной вывод авторов исследования MET-REMODEL, в котором оценивали влияние метформина на ремоделирование сердца у пациентов без СД, крайне многообещающий, поскольку были продемонстрированы значимые эффекты терапии бигуанидами. При этом первичной конечной точкой был индекс массы ЛЖ, вторичными – ИР (индекс FIRI), ожирение, параметры эндотелиальной дисфункции [25]. Метформин оказывал достоверное благоприятное действие на все параметры, что подтверждало его кардиопротективное действие (p<0,02). Однако в исследование не включали пациентов с уже имеющимися дилатацией или гипертрофией камер сердца.

Действие метформина на систолическую и диастолическую функции миокарда человека на сегодня изучено меньше всего (табл. 1). Выраженное влияние препарата на сократительные свойства кардиомиоцитов человека и диастолическую функцию у животных не являются гарантией хороших результатов лечения у человека. Хотя выявлены отрицательные корреляции между развитием диастолической дисфункции у человека и терапией метформином [26,27], изменений систолической функции отмечено не было [28].

Тем не менее, мета-анализы показали положительное влияние метформина на прогноз у пациентов с ХСН и уже имеющимся СД2 [29]. В обсервационном исследовании у пациентов с ХСН и СД2 при лечении метформином продемонстрировано снижение общей смертности (23% против 37% в группе плацебо, p<0,001)

review1_Layout 1 10.03.20 15:24 Page 71

ТАБЛИЦА 1. Эффекты метформина на сердце у животных и человека

	Электрическая активность	Метаболизм	Ишемия	Ремоделирование	Систолическая/диастолическая функция
Животные	Изменения QT	Отсутствие эффекта	Уменьшение зоны инфаркта	Уменьшение гипертрофии, фиброза, апоптоза, улучшение геомет - рии ЛЖ	Улучшение систолической и диастолической функции
Человек	Отсутствие эффекта	Противоречивые данные	Уменьшение зоны инфаркта у пациентов с нарушенной толерентностью к глюкозе/ СД2, снижение смертности	?	?

и числа госпитализаций (35% и 64%, соответственно, p=0,01) [30]. В ретроспективном исследовании также выявлено снижение общей смертности и заболеваемости амбулаторных пациентов с СД2 и ХСН за двухлетний период наблюдения [31].

Если говорить об эффекте метформина у пациентов с имеющимися нарушениями обмена глюкозы, в 2019 г. ожидаются результаты проспективного рандомизированного открытого исследования MET-DIME, в котором оцениваются эффекты метформина на диастолическую дисфункцию ЛЖ у пациентов с метаболическим синдромом (нарушение обмена глюкозы, но без диагностированного СД). За первичную конечную точку приняты параметры эхокардиографии, в частности изменение скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу [32]. В проспективном исследовании TAYSIDE изучается возможность уменьшения ИР на фоне приема метформина у пациентов с ХСН [33]. Результаты этого исследования также будут опубликованы в ближайшее время.

Таким образом, целесообразность использования метформина у пациентов с ХСН оставляет большое количество вопросов и требует новых обсервационных и экспериментальных исследований. Так, с точки зрения профилактики развития СД важно оценить наличие эффекта метформина у пациентов с умеренным и высоким ФК ХСН, сохранной и сниженной ФВ, а также определить его действие на развитие ИР кардиомиоцитов. Кроме того, необходимо дальнейшее изучение влияния метформина на сократительную способность миокарда.

Тиазолидиндионы. Несмотря на положительный эффект тиазолидиндионов у пациентов с преддиабетом и СД2 [34], назначать эти препараты пациентам с ХСН не рекомендуется в связи со значимым ростом числа госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [35]. В исследовании IRIS у пациентов с ИР и острым нарушением мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атакой за последние 6 мес при применении пиоглитазона выявлено значительное увеличение частоты развития отеков, в связи с чем исследование было приостановлено [36]. Таким образом, в настоящее время в клинических рекомендациях назначение тиазолидиндионов для профилактики и лечения нарушений углеводного обмена у пациентов с ХСН относят к классу IIIA [15].

Агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1). Эффективность и безопасность использования агонистов ГПП-1 для профилактики СД2 не подтверждена и вызывает вопросы. Ряд исследователей предлагают рассматривать эту группу препаратов как наиболее перспективную для предупреждения развития СД2 у пациентов с ХСН прежде всего в связи с участием эндогенного ГПП-1 в метаболизме глюкозы и инсулина, а также в связи с наличием рецепторов к ГПП-1 в сердце. Неоднократно показано снижение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших агонисты ГПП-1. Так, в исследовании LEADER, в котором сравнивали эффективность лираглутида и плацебо у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, было продемонстрировано значимое снижение смертности от сердечно-сосудистых причин [37]. Аналогичные результаты получены в плацебо-контролируемом исследовании семаглутида в отношении сердечно-сосудистой смертности, частоты развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [38].

В то же время противоположные данные получены в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании FIGHT, в котором оценивалось влияние агониста ГПП-1 на прогрессирование ХСН. У пациентов с ХСН со сниженной ФВ лираглутид не улучшал клинического состояния в амбулаторном периоде [39]. Таким образом, требуются дополнительные исследования агонистов ГПП-1 для изучения их влияния на состояние сердца.

Ингибиторы дипептилпептидазы-4 (ДПП-4). В исследовании SAVOR-TIMI 53 применение саксаглиптина у пациентов с ХСН привело к увеличению числа госпитализаций на 27% (95% ДИ 1,07-1,51, p=0,007) [40]. Сходные результаты были получены при назначении саксаглиптина и в других менее крупных исследованиях [41]. В исследовании EXAMINE применение аллоглиптина также привело к увеличению частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, хотя частота острого инфаркта миокарда и инсульта не изменилась [42].

Однако результаты мета-анализов и ретроспективных

review1_Layout 1 10.03.20 15:24 Page 72

исследований ингибитороы ДПП-4 показывают безопасность препаратов этой группы у пациентов с ХСН [43]. В частности, при лечении ингибиторами ДПП-4 не было отмечено увеличения частоты госпитализаций по сравнению с таковой при лечении пиоглитазоном, препаратами сульфонилмочевины или инсулином [44]. Тем не менее, в настоящее время применение ингибиторов ДПП-4 при ХСН относится к классу рекомендаций IIb с уровнем доказанности B [15].

Акарбоза. Этот препарат относится к инсулиновым сенситайзерам, снижающим ИР, и рекомендуется для лечения нарушений толерантности к глюкозе и профилактики развития СД2 типа. С учетом известных особенностей патофизиологии СД2 у пациентов с ХСН акарбозу следует считать перспективным лекарственным средством. В ряде исследований назначение акарбозы пациентам с ИБС и нарушением толерантности к глюкозе не влияло на риск развития сердечно-сосудистых событий, однако значимо уменьшало заболеваемость СД2 [45]. В других работах показано снижение риска развития сердечно-сосудистых событий, в том числе застойной ХСН и артериальной гипертонии, при лечении акарбозой у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [46]. При этом не было отмечено увеличения числа госпитализаций по поводу ХСН при лечении акарбозой у больных СД2.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). иНГЛТ-2, которые назначают только пациентам с установленным СД2, имеют значимые преимущества у пациентов с ХСН [45]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME лечение эмпаглифлозином у пациентов с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний привело к снижению частоты острого инфаркта миокарда, инсульта и общей смертности, несмотря на довольно скромное улучшение контроля гликемии в виде снижения содержания HbA_{1c} на 0,4% в течение 94 дней [47]. В исследовании CANVAS у пациентов с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний при лечении канаглифлозином выявлено значительное снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также частоты инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с плацебо [48]. Тем не менее, применение иНГЛТ-2 у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и для профилактики развития СД2 пока не представляется возможным.

В исследованиях на животных применение эмпаглифлозина в течение 10 недель у крыс с преддиабетом привело к значительному снижению массы тела за счет уменьшения массы подкожной жировой клетчатки, а также вызывало уменьшение числа адипоцитов и их размеров и увеличение массы ЛЖ. При этом на фоне приема препарата не изменялись АД, сердечный ритм или симпатическая активность. иНГЛТ-2 являются многообещающими средствами для коррекции нарушенного метаболизма глюкозы [49], однако их влияние на уже имеющееся ремоделирование миокарда у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе или без нарушений обмена глюкозы пока мало изучено.

Активно обсуждаются механизмы и возможности кардиопротективного эффекта иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН [50]. Так, показано, что применение этих препаратов приводит к снижению общего объема плазмы. При этом увеличение гематокрита на 5% при лечении эмпаглифлозином ассоциировалось со снижением относительного риска госпитализаций по поводу ХСН на 35% [51]. Улучшение метаболизма миокарда под действием иНГЛТ-2 может опосредоваться изменением уровня глюкозы и инсулина в крови, влиянием на микроциркуляцию и активность NO-синтазы, улучшением эндотелиальной функции [52]. Кроме того, наличие кетоацидоза легкой степени способствует улучшению метаболизма миокарда, поскольку окисление кетоновых тел дает больше АТФ на потребление кислорода, чем другие субстраты [53].

Препараты сульфонилмочевины. Согласно последним данным, препараты сульфонилмочевины повышают риск развития сердечно-сосудистых событий и ХСН. Возможным объяснением этому факту считают способность сульфонилмочевины вызывать закрытие АТФ-чувствительных калиевыех каналов. Именно благодаря этому эффекту в бета-клетках поджелудочной железы происходит выделение инсулина, однако в миокарде это приводит к отрицательным результатам со снижением уровня АТФ в кардиомиоцитах [54]. В клинических исследованиях при сравнении препаратов сульфонилмочевины с метформином риск госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН был значимо выше при лечении производными сульфонилмочевины и соответствовал таковому на фоне приема тиазолидиндионов [55].

Инсулин. В 1975 г. был впервые показан антинатрий - уретический эффект инсулина: в результате внутривенного введения препарата пациентам без СД2 экскреция натрия с мочой снизилась на 50%, при этом АД и почечная функция не изменились [56]. В дальнейшем было доказано, что инсулин стимулирует чувствительные к амилориду натриевые каналы в дистальных канальцах, чем и объясняли описанный эффект [57]. В ретроспективных и обсервационных исследованиях показано, что у пациентов с ХСН и СД2, получавших инсулинотерапию, прогноз был хуже, чем у больных, которым назначали другие гипогликемические препараты [58]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях данный эффект не подтвердился [59]. Тем не менее, учитывая механизмы действия инсулина, в том числе антинатрийуретический эффект, нельзя полностью исключить возможность усугубления ХСН на фоне инсулинотерапии.

Влияние лечения самой ХСН на течение уже имеющегося СД в настоящее время также активно обсуждается. Показано, что использование β-адреноблокаторов не ухудшает контроль гликемии у пациентов с СД [60] и приводит к снижению смертности вне зависимости от пола и ФВ ЛЖ [61]. Использование комбинации ингибитора рецепторов ангиотензина II и неприлизина приводит к выраженному снижению содержания HbA_{1c} и

review1_Layout 1 10.03.20 15:24 Page 73

снижает вероятность необходимости начала лечения инсулином [62].

Заключение

Для пациентов с ХСН крайне важно выработать четкий алгоритм контроля развития СД2 и любых нарушений обмена глюкозы. Врач должен понимать, какие методы он может и должен использовать для предотвращения развития СД2 у этой группы больных, уметь оценивать динамику развития этого заболевания. Необходимо обеспечить доступность школы диабета для пациентов с ХСН, учитывая повышенный риск развития СД2 у таких больных. Огромные надежды возлагаются на будущие исследования, посвященные изучению взаимного влияния СД2 и ХСН и эффектов использующихся сегодня гипогликемических препаратов, для решения вопроса о предупреждении прогрессирования коморбидной патологии.

Конфликт интересов: нет.

1. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. Amer J Cardiol 1974;34(1):29–34.
2. Suthahar N, Meijers WC, Brouwers FP, et al. Heart failure and inflammation-related biomarkers as predictors of new-onset diabetes in the general population. Intern J Cardiol. 2018;250:188–94.
3. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology. Eur Heart J 2018;39(48):4243-54.
4. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Алейник Д.Я., Чарыкова И.Н. Предикторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет 2004;4:14-8 [Strongin LG. Predictors of survival of patients with chronic heart failure suffering from type 2 diabetes. Diabetes mellitus 2004;6(4):31–9 (In Russ.)].
5. Lawson CA, Jones PW, Teece L, et al. Association between type 2 diabetes and all-cause hospitalization and mortality in the UK general heart failure population: stratification by diabetic glycemic control and medication intensification. JACC Heart Fail 2018;6(1):18-26.
6. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2009;54(5):422-8.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.). Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск (дополненный). М.; 2017. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). Diabetes mellitus 2017 (In Russ.)].
8. Brinkley TE, Leng X, Chughtai HL, et al. Periaortic fat and cardiovascular risk: A comparison of high-risk older adults and age-matched healthy controls. Int J Obes (Lond) 2014;38(11):1397-402.
9. Wong AK, Symon R, AlZadjali MA, et al. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2012;14(11):1303-10.
10. Baldi JC, Wilson GA, Wilson LC, et al. The type 2 diabetic heart: its role in exercise intolerance and the challenge to find effective exercise interventions. Sports Med 2016;46(11):1605–17.
11. Ritzel A, Otto F, Bell M, et al. Impact of lifestyle modification on left ventricular function and cardiopulmonary exercise capacity in patients with heart failure with normal ejection fraction and cardiometabolic syndrome: a prospective interventional study. Acta Cardiol 2015;70(1):43-50.
12. Edelmann F, Bobenko A, Gelbrich G, et al. Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF): rationale and design of a multicentre, prospective, randomized, controlled, parallel group trial. Europ J Heart Fail 2017;19(8):1067–74.
13. Конышева М.С., Стронгин Л.Г., Починка И.Г. и др. Влияние снижения гликированного гемоглобина на течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский альманах. 2010;2:75-9 [Konysheva MS, Strongin LG, Pochinka IG, et al. The effect of reducing glycated hemoglobin on chronic heart failure patients with type 2 diabetes. Medical Almanac 2010;2:75-9 (In Russ.)].
14. Лапина Ю.В., Филатов Д.Н. Влияние строго гликемического контроля на клиническое состояние и течение заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Результаты исследования "Рациональная эффективная многокомпонентная терапия в борьбе с сахарным диабетом у больных ХСН" (РЭМБО-СД ХСН). Кардиология 2008;48(9):17–27 [Lapina YV, Filatov DN. The effect of strict glycemic control on the clinical condition and course of the disease in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes. Research results "Rational effective multicomponent therapy against diabetes in patients with heart failure". Cardio - logy 2008;48(9):17–27 (In Russ.)].
15. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018;20(5):853-72.
16. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: A systematic review. Ann Intern Med 2017;166(3):191-200.
17. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care 2019;42 (Supple 1):S3.
18. Connelly KA, Gilbert RE, Liu P. Treatment of diabetes in people with heart failure. Canad J Diab 2018;42:S196–200.
19. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. Diabetologia 2017;60(9):1620-9.
20. Varjabedian L, Bourji M, Pourafkari L, Nader ND. Cardioprotection by metformin: beneficial effects beyond glucose reduction. Am J Cardiovasc Drugs 2018;18(3):181-93.
21. Sobel BE, Hardison RM, Genuth S, et al. Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. Circu - lation 2011;124(6):695-703.
22. Anabtawi A, Miles JM. Metformin: nonglycemic effects and potential novel indications. Endocr Pract 2016;22(8):999-1007.
23. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(2):116-24.
24. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, et al. Metformin in non-diabetic patients presenting with st elevation myocardial infarction: Rationale and design of the glycometabolic intervention as adjunct to primary percutaneous intervention in st elevation myocardial infarction (GIPS)-III trial. Cardiovasc Drugs Ther 2012; 26(5):417-26.
25. Mohan M, McSwiggan S, Baig F, et al. Metformin and its effects on myocardial dimension and left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary heart disease (the MET-REMODEL study): rationale and design of the MET-REMODEL study. Cardiovasc Ther 2015;33(1):1-8.
26. Fang ZY, Schull-Meade R, Downey M, et al. Determinants of subclinical diabetic heart disease. Diabetologia 2005;48(2):394-402.
27. Giorda CB, Cioffi G, de Simone G, et al. Predictors of early-stage left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: results of DYDA study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011;18(3):415-23.
28. van der Meer RW, Rijzewijk LJ, de Jong HW, et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. Circulation 2009;119(15):2069-77.
29. Sharma DC, Asirvatham A, Singh P. Dose modification of antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. Indian J Endocrinol Metab 2017;21(4):618–29.
30. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. Circ Heart Fail 2013;6(3):395-402.
31. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. Circ Heart Fail 2011;4(1):53-8.
32. Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Bettencourt N, et al. METformin in DIastolic Dysfunction of MEtabolic syndrome (MET-DIME) trial: rationale and study design : MET-DIME trial. Cardiovasc Drugs Ther 2014;28(2):191-6.
33. Wong AK, AlZadjali MA, Choy AM, Lang CC. Insulin resistance: a potential new target for therapy in patients with heart failure. Cardiovasc Ther 2008;26(3):203-13.
34. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007;298(10):1180-8.
35. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. Am J Cardiovasc Drugs 2011;11(2):115-28.
36. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2016;374(14):1321-31.
37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(4):311-22.
38. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(19):1834-44.
39. Margulies KB, Anstrom KJ, Hernandez AF, et al. GLP-1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for the Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment (FIGHT) Study. Circ Heart Fail 2014;7(4):673-9.
40. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-26.
41. dos Santos L, Salles TA, Arruda-Junior DF, et al. Circulating dipeptidyl peptidase IV activity correlates with cardiac dysfunction in human and experimental heart failure. Circ Heart Fail 2013;6(5):1029–38.
42. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015;385:2067–6.
43. Chang CH, Chang YC, Lin JW, et al. No increased risk of hospitalization for heart failure for patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Taiwan. Int J Cardiol 2016;220:14-20.
44. Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: A retrospective cohort study. Ann Intern Med 2016 ;164(11):705–14.
45. Nassif M, Kosiborod M. Effect of glucose-lowering therapies on heart failure. Nat Rev Cardiol 2018;15(5):282–91.
46. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The

review1_Layout 1 10.03.20 15:24 Page 74

STOP-NIDDM Trial. JAMA 2003;290(4):486-94.
47. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373(22):2117-28.
48. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377(7):644-57.
49. Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. Cardiovasc Diabetol 2016;15(1):157.
50. Bell DSH, Goncalves E. Heart Failure in the diabetic patient – epidemiology, etiology, prognosis, therapy and the effect of glucose lowering medications. Diab Obes Metab 2019;21(6):1277–90.
51. Muskiet MHA, van Raalte DH, van Bommel EJ, et al. Understanding EMPA-REG OUTCOME. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3(12):928-9.
52. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes – mechanisms, management, and clinical considerations. Circulation 2016;133(24):2459-502.
53. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. Diabetes 2016;65(5):1190–5.
54. Bell DSH. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? CMAJ 2006;174(2):185–6.
55. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. Acta Diabetol 2009;46(2):145–54.
56. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. J Clin Invest 1975;55(4): 845–55.
57. Horita S, Seki G, Yamada H, et al. Insulin resistance, obesity, hypertension, and renal sodium transport. Int J Hypertens 2011;2011:391762.
58. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. Am Heart J 2005;149(1):168–74.
59. Gerstein HC, Jung H, Ryd n L, et al. Effect of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). Circulation 2018;137(1):88–90.
60. Wai B, Kearney LG, Hare DL, et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. Cardiovasc Diabetol 2012;11:14.
61. Garcia-Egido A, Andrey JL, Puerto JL, et al. Beta-blocker therapy and prognosis of heart failure patients with new-onset diabetes mellitus. Int J Clin Pract 2015;69(5):550–9.
62. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Get al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371(11):993–1004.

Prevention of type 2 diabetes in patients with chronic heart failure

E.P. Pavlikova, A.G. Sorokina, A.V. Potapenko

Univesity Hospital, Medical Research Center,
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

This review article summarizes recent data on the prevalence, prognosis, pathophysiology, and therapeutic strategies to prevent type 2 diabetes in patients with chronic heart failure. Particular attention is paid to conflicting data on the metformin's effect on cardiac remodeling in patients without diabetes.

Key words. *Type 2 diabetes, chronic heart failure, metformin.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.G. Sorokina. Lomonosovkiy av., 27/10, Moscow 119192, Russia.

To cite: Pavlikova EP, Sorokina AG, Potapenko AV. Prevention of type 2 diabetes in patients with chronic heart failure. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(1):67-74 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-67-74.

Клинико-фармакологические подходы к прогнозированию риска падений у пожилых

В.А. Шалыгин, И.И. Синицина, В.А. Савельева, Е.С. Ильина, Д.А. Сычев

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Для корреспонденции: В.А. Шалыгин. РМАНПО, Москва, 125993, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. staffoffrost@gmail.com.

В обзорной статье обсуждается проблема падений у пожилых пациентов, которая имеет важное медико-социальное значение. Рассматрива ются основные модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития падений. Перечислены препараты, повышающие риск падений (в первую очередь применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и психотропные лекарственные средства), и подчеркивается значимость лекарственно-индуцированных падений, как и необходимость борьбы с ними. Указаны возможные меры профилактики падений.

Ключевые слова. *Падения, пожилые пациенты, лекарственные средства, повышающие риск падений, полипрагмазия, клинико-фармакологический аудит.*

Для цитирования: Шалыгин В.А., Синицина И.И., Савельева В.А. и др. Клинико-фармакологические подходы к прогнозированию риска падений у пожилых. Клин фармакол тер 2020; 29(1):75-79 [Shalygin VA, Sinitsina II, Savelyeva MI, et al. Predicting the risk of falls in the elderly. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(1):75-79 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-75-79.

Проблема падений, особенно у пожилых пациентов, становится все более актуальной для органов здравоохранения и социального обеспечения разных стран, что подтверждается увеличивающимся интересом к данному вопросу в научной литературе. По определению доклада Все - мир ной организации здравоохранения (ВОЗ) старение на биологическом уровне характеризуется постепенным накоплением молекулярных и клеточных повреждений, которые приводят к прогрессирующим и генерализованным нарушениям многих функций организма, а также повышают уязвимость к экологическим воздействиям и риск заболеваний и смерти [1,2].

Улучшение результатов лечения и исходов – одна из приоритетных задач современной медицины. У гериатрических пациентов, страдающих различными заболеваниями, велика вероятность назначения потенциально нежелательных ЛС и, как следствие, увеличение риска развития побочных реакций [3]. Кроме того, у пожилых людей отмечаются существенные изменения ответа на прием определенных групп ЛС. Возрастные особенности организма приводят к изменению фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, что, в свою очередь, может увеличить риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [4]. При этом исследования свидетельствуют о том, что большинство госпитализаций, связанных с ненадлежащим применением ЛС и развитием НЛР, потенциально можно предупредить [5].

Одними из серьезных осложнений фармакотерапии у пожилых людей являются лекарственно-индуцированные падения, которые служат наиболее распространенной причиной травм, инвалидизации и смертности среди пациентов старше 65 лет [1,6]. Эта проблема особенно актуальна для пациентов экономически развитых стран, в которых возрастает доля людей старшего возраста, вынужденных принимать различные ЛС [7]. Под “падением”, согласно ВОЗ, понимают непреднамеренный переход в положение лежа на землю, пол или другой более низкий уровень, исключая намеренную смену положения тела для отдыха на мебели или любом другом объекте [1,8].

По данным зарубежных авторов, по крайней мере треть людей в возрасте старше 65 лет отмечали, как минимум, одно падение в течение года, а в возрасте старше 75 лет падения наблюдались в 60% случаев [6,8-10]. Паде ния могут быть причиной травм, переломов, ран, повреждений головного мозга и даже смерти. Каждый год в мире реги - стрируют более 37 миллионов падений с серьезными последствиями, требующих меди цинской помощи, из них около 646 тыс. со смертельным исходом [1]. По данным ВОЗ, падения занимают второе место в мире среди причин смерти в результате непреднамеренных травм и несчастных случаев у людей в возрасте старше 65 лет. Прямые медицинские расходы, связанные с падениями пожилых людей, в Финляндии и Австралии составляют, в среднем, 3611 и 1049 долларов США на одного человека [1]. Это наглядно свидетельствует о том, что данная проблема является не только медицинской, но и социально-экономической.

review1_Layout 1 10.03.20 15:24 Page 76

Факторы риска падений

Факторы, влияющие на вероятность падения, принято разделять на модифицируемые и немодифицируемые, а также на внутренние и внешние. К внутренним факторам, увеличивающим риск падения, относят возраст (особенно старше 65 лет), пол, генетические особенности, старческую астению и снижение силы в нижних конечностях, нарушения равновесия и походки, мочеотделения, сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких, низкую минеральную плотность костей, сердечную недостаточность, множественные сопутствующие заболевания, болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения и снижение зрения. Внешними же факторами являются параметры окружающей среды, включая плохую или неправильно подобранную обувь, отсутствие облегчающих передвижение средств, плохое освещение, характер поверхности, по которой осуществляется передвижение – скользкие полы, лестницы, неровность поверхности, ее наклон и т.д. Соответственно, возраст, пол и генетические особенности являются немодифицируемыми факторами, а факторы окружающей среды и физическая функция – модифицируемыми. К модифицируемым факторам риска относят также полипрагмазию (одновременный прием 5 и более ЛС) и назначение ЛС, прием которых ассоциирован с повышенным риском падения [11,12].

Одним из факторов риска падений считают неблагоприятные реакции на ЛС [12]. К факторам риска падений у пожилых людей относят женский пол, наличие двигательных нарушений, предшествующие падения и переломы, мышечную слабость, нарушения зрения и равновесия, низкую минеральную плотность костей, полипрагмазию, низкую физическую активность, депрессию, когнитивные расстройства, сахарный диабет, артериальную гипертонию, анемию, ортостатическую гипотензию (ОГ), недостаток витамина D. В обновленном практическом руководстве по профилактике падений у людей пожилого возраста, подготовленном экспертами гериатрических обществ США и Великобритании (2010 г.), указаны еще несколько факторов риска: прием психотропных препаратов, снижение остроты зрения, постуральная гипотензия, сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, заболевания стоп [13]. Наличие офтальмологической (катаракта, макулярная дегенерация, глаукома) и кардиологической патологии (слабость синусового узла, вазовагальный синдром, атриовентрикулярная блокада, бради- и тахиаритмии) увеличивает риск падений в 2-3 раза [14]. В руководстве Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS) подчеркивается, что назначение более четырех лекарственных средств одновременно приводит к повышению риска падения [15].

Лекарственно-индуцированные падения

Использование некоторых групп ЛС является одним из факторов, предрасполагающих к падениям. Регуляторные органы разных стран разрабатывают рекомендации и руководства по профилактике падений у людей пожилого возраста, включающие аудит лекарственных назначений с целью выявления ЛС, которые необходимо применять осторожно [16,17]. Пока не существует общепринятого списка таких препаратов, но выделены определенные группы ЛС, повышающих риск падений (ЛСПРП, в англоязычной литературе *fall-risk-increasing-drugs – FRIDs*) [11,16,18,19]. Многие исследователи относят к ЛСПРП следующие средства [16,20]:

I. Психотропные препараты:
- антидепрессанты;
- снотворные препараты;
- антипсихотические препараты;
- противосудорожные препараты;
- наркотические анальгетики.

II. Лекарственные препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы:
- антиаритмические препараты;
- гипотензивные препараты.

III. Другие.

Причинами падений, в том числе опосредованными, при приеме ЛСПРП являются следующие состояния [16,20]:

- Артериальная гипотензия, в том числе ОГ, вазовагальный синдром и гиперчувствительность каротидного синуса.
- Седация, спутанность сознания, когнитивные расстройства, которые снижают скорость реакции на нарушение равновесия.
- Брадикардия, тахисистолия и периоды асистолии.
- Нарушения зрения.
- Гипогликемия.

Британское гериатрическое общество и Национальный институт передовых клинических технологий (NICE) рекомендовали “светофорную” классификацию ЛСПРП, разработанную на основании исследования A. Darovsky в госпитале Джона Редклифа (Оксфорд) [20,21]. В этой классификации выделены психоактивные ЛС, угнетающие функцию ЦНС, замедляющие реакцию и вызывающие чрезмерную седацию и ОГ, и ЛС, влияющие на гемодинамику и способные вызвать ОГ [18]. В зависимости от степени увеличения риска падения ЛСПРП обозначены разными цветами, что позволяет дифференцировать высоко опасные (красный уровень), опасные (оранжевый уровень) и умеренно опасные (желтый уровень) препараты.

Следует еще раз отметить возможность увеличения риска падений при полипрагмазии за счет более высокой вероятности назначения потенциально нежелательных ЛС, а также развития межлекарственных взаимодействий. Достоверное увеличение риска падений отмечается при назначении ≥4 ЛС, а при одновременном приеме от 5 до 9 или ≥10 ЛС он увеличивается в 4 и 6 раз, соответственно [15,22,23]. В публикациях последних лет, посвященных проблеме падений у пациентов пожилого и старческого возраста, наряду с полипрагмазией, указывается на возможное влияние инициации фармакотерапии или назначения “новых”

review1_Layout 1 10.03.20 15:24 Page 77

ЛС на риск падений [24,25]. В некоторых исследованиях было показано, что назначение пациенту “новых” ЛСПРП увеличивало вероятность развития падения только в первые дни их приема [26,27]. В когортном исследовании, в котором изучался риск развития переломов бедренной кости более чем у 900 тыс. пожилых норвежцев, получающих антигипертензивные препараты, было показано, что падения с травмами чаще отмечались при применении петлевых диуретиков у “новых” пользователей, которым эти ЛС назначали впервые, в том числе в дополнение к базовому лечению [28]. D. Butt исоавт. получили сходные данные, причем особенно высокой указанная зависимость была в течение первых 14 дней приема тиазидных диуретиков, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, β-адреноблокаторов, а повышенный риск падений сохранялся в течение 45 дней [24]. G. Corrao и соавт. также отметили увеличение риска падений и травматического перелома шейки бедра у пожилых пациентов в течение первых 30 дней после инициации терапии петлевыми диуретиками и α-адреноблокаторами [29].

Риск падений увеличивается также при их наличии в анамнезе. В таких случаях факторами риска могут быть страх перед падениями и низкая физическая активность [6,26].

Существуют ряд шкал для прогнозирования риска падений, например, шкала риска падений больницы Хопкинса (табл. 1) [30,31].

Помимо клинических характеристик вероятность падения изучали у пациентов, принимающих бензодиазепины, в зависимости от активности изоферментов цитохрома P450 и их генетических детерминант, в частности полиморфизмов генов CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP2C9, CYP2C19. При наличии аллельных вариантов *CYP2C9 *2* и **3* у людей старшей возрастной группы, принимающих бензодиазепины, было выявлено статистически значимое увеличение вероятности падений на 18% и 36%, соответственно, по сравнению с таковой при наличии аллельного варианта *CYP2C9* *1 [32].

ТАБЛИЦА 1. Шкала риска падений больницы Джонса Хопкинса (Johns Hopkins Hospital Fall Assessment Tool)

Факторы риска	Баллы
Возраст, лет	
60-69	1
70-79	2
80 и старше	3
Падения в анамнезе	
Падения за предыдущие 6 мес	5
Мочеиспускание и дефекация	
Недержание	2
Частые или резкие позывы	2
Частые/резкие позывы и недержание	4
Лекарственная терапия (опиаты/контролируемая пациентом анальгезия, антиконвульсанты, диуретики, антигипертензивные, снотворные, слабительные, седативные, психотропные средства)	
1 из перечисленных групп	3
2 или более из перечисленных групп	5
Процедура, сопровождавшаяся седацией, в последние 24 ч	7
Медицинское оборудование – устройства, препятствующие передвижению пациента (инфузионные системы, зонды, дренажи, постоянные катетеры, пневматическая компрессия и т.п.)	
1 устройство	1
2 устройства	2
3 или более устройств	3
Подвижность (выбрать все подходящие и сложить баллы)	
Требуется помощь при вставании, передвижении или смене положения тела	2
Неустойчивая походка	2
Нарушения зрения или слуха, затрудняющие физическую активность	2
Ментальный статус (выбрать все подходящие и сложить баллы)	
Нарушенное восприятие окружающей обстановки	1
Импульсивность	2
Неадекватная самооценка физических и ментальных ограничений	4
Всего:	

Примечание: средний риск – 6-13 баллов, высокий риск – более 13 баллов

Профилактика падений

Данные систематических обзоров и мета-анализов свидетельствуют о том, что до 10-15% падений у пожилых людей потенциально предотвратимы [33]. Падения можно предупредить с помощью разных мероприятий, в том числе путем переоценки медикаментозного лечения [34]. Любой эпизод падения у пациента пожилого и старческого возраста требует пересмотра сделанных назначений [35]. Для оптимизации проводимой терапии предлагается оценивать листы назначений, в том числе с использованием так называемых ограничительных перечней. Ограничительные перечни составлены регуляторными органами разных стран и представляют собой списки ЛС, которые не рекомендуется назначать пожилым людям или следует применять в сниженных дозах. Так, Американским гериатрическим обществом рекомендовано использование критериев Бирса (пос - лед ний пересмотр от 2019 г.) [36]. При выборе дозы необходимо учитывать не только возраст, но и наличие отдельных состояний, например, сниженной функции почек [20,36,37]. Другим примером ограничительных перечней, впервые предложенным для проверки медикаментозных назначений в Ирландии в 2008 г., служат STOPP/START критерии, составленные по аналогичному принципу [38].

Кроме того, представляется целесообразной оценка лечения по шкале антихолинергической нагрузки ACB. Некоторые авторы считают, что на увеличение холинергической активности плазмы указывает индекс по этой шкале, составляющий 6 и более баллов [39]. Однако другие авторы отметили увеличение риска развития когнитивных нарушений на 45% у пациентов с индексом по шкале ACR ≥1 [40].

V. Marvin и соавт. проанализировали более сотни листов назначений у больных с падениями в анамнезе [41]. Более половины пациентов необоснованно принимали >6 ЛС с возможными неблагоприятными лекарст-

review1_Layout 1 10.03.20 15:24 Page 78

венными взаимодействиями, при этом у 65% людей в листе назначений присутствовали антихолинергические средства. Авторы разработали алгоритмы безопасной пациент-ориентированной отмены ЛСПРП, в том числе с привлечением клинического фармаколога [41]. Подчеркивается важность участия клинических фармакологов в аудите лекарственных назначений, что позволяет значительно уменьшить количество принимаемых препаратов и тем самым снизить риск падений, общую лекарственную нагрузку и затраты. Отдельно отмечена необходимость повышения информированности лечащих врачей о проблеме, а также интегрирования в систему электронных назначений инструментов, позволяющих предупредить о возможных взаимодействиях и необходимости пересмотра принимаемых ЛС в соответствии с международными рекомендациями [41]. Подобным инструментом могут служить разнообразные утилиты, имеющиеся на интернет-сервисах www.drugs.com или www.medscape.com. Обосновывается необходимость проведения всестороннего аудита листов назначений с привлечением клинического фармаколога с целью отмены препаратов или снижения их дозы для предотвращения НЛР [41,42].

Заключение

Таким образом, падения у пожилых пациентов являются важной медицинской и социально-экономической проблемой и могут быть обусловлены различными модифицируемыми и немодифицируемыми, а также внутренними и внешними факторами. Необходимо дальнейшее изучение проблемы, хотя и сегодня профилактика падений у пациентов пожилого возраста может осуществляться путем оптимизации окружающей среды (ровные и нескользкие полы, удобные проходы, использование средств, облегчающих передвижение) и переоценки медикаментозного лечения. Кроме того, врачи и клинические фармакологи могут использовать имеющиеся методы рационализации фармакотерапии (критерии Бирса, STOPP/START критерии, шкала антихолинергической активности препаратов, проверка межлекарственных взаимодействий), позволяющие прогнозировать развитие НЛР, в том числе лекарственно-индуцированные падения [23,31,33,34,37,43].

Конфликт интересов: нет.

1. Информационный бюллетень ВОЗ. Падения. Январь 2018. http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/falls.
2. Sourdet S, Lafont C, Rolland Y, et al.. Preventable iatrogenic disability in elderly patients during hospitalization. J Am Med Dir Assoc 2015;16(8):674–81.
3. Fastbom J, Schmidt I. Indikatorer for god la kemedelsterapi hos aldre. The Swedish National Board for Health and Welfare 2010. http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/2010-6-29.
4. Le Couteur DG, McLachlan AJ, de Cabo R. Aging, drugs and drug metabolism. J Gerontol Biol Sci Med Sci 2012;67:137e9.
5. Milos V, Bondesson A, Magnusson M, et al. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. BMC Geriatrics 2014;14:40.
6. Lee J, Choi M, Kim CO. Falls, a fear of falling, and related factors in older adults with complex chronic disease. J Clinical Nursing 2017;26(23-24):4964-72.
7. Watanabe JH. Medication use, falls, and fall-related worry in older adults in the United States. Consult Pharm 2016;31(7):385-93.
8. Yoshida S. A Global Reporton on Falls Prevention. Epidemiology of Falls, ВОЗ 2008 http://www.who.int/ageing/projects/falls_prevention_older_age/en/.
9. Skelton D, Dinan S, Campbell M, Rutherford O. Tailored group exercise (Falls Management Exercise — FaME) reduces falls in community-dwelling older frequent fallers (an RCT). Age Ageing 2005;34(6):636–9.
10. Klipstein-Grobusch K, den Breeijen JH, Goldbohm RA, et al. Dietary assessment in the elderly: validation of a semiquantitative food frequency questionnaire. Eur J Clin Nutr 1998;52(8):588-96.
11. Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature. Maturitas 2013;75(1):51-61.
12. Информационный бюллетень ВОЗ № 344, 2012 г.
13. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. J Amer Geriatr Soc 2011;59(1):148-57.
14. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2): CD007146.
15. NHS, Drugs and falls, Guidance Sheet 5, Caring for Care Homes, 2015. https://www.gov.im/media/1347552/care-homes-medication-and-falls-december-2014.pdf.
16. Zeimer H. Medications and falls in older people. J Pharmacy 2011;3(1):1593-602.
17. Ming Y, Zecevic A. Medications & polypharmacy influence on recurrent fallers in community: a systematic review. Canadian Geriatr J 2018;21(1):14-25.
18. Seppala L, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-fisk-increasing drugs: A systematic review and meta-analysis: III. Others. J Am Med Dir Assoc 2018;19(4): 372e1-8.
19. Seppala LJ, Wermelink AM, de Vries M, et al. Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: II. Psychotropics. J Am Med Dir Assoc 2018; 19(4):371.e11–7.
20. Сычев Д.А., Жучков А.В., Богова О.Т., Ильина Е.С. Падения пациентов пожилого и старческого возраста: вклад лекарственных средств. Клиническая геронтология 2017;23:56-64 [Sychev DA, Zhuchkov AV, Bogova OT, Ilyina ES. Falls of elderly and senile patients: the contribution of medicines. Klinicheskaya gerontologiya 2017;23:56-64 (InRuss.)].
21. Darowski A, Dwight J, Reynolds J. Medicines and falls in hospital: guidance sheet. National Institute for Health and Clinical Excellence Guidelines, 2011; https://www.rcplondon.ac.uk/file/933/download?token=drzlaAJ2.
22. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. J Clin Epidemiol 2012;65(9):989-95.
23. Казаков А.С., Лепахин В.К., Астахова А.В. Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств. Российский медико-биологическй вестник 2013;3:70-6 [Kazakov AS, Lepakhin VK, Astakhova AV. Complication of pharmacotherapy associated with drugs interactions. Rosijskij mediko-biologicheskj vestnik 2013;3:70-6 (In Russ.)].
24. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. Osteoporos Int 2013;24:2649-265.
25. Musich S, Wang SS, Ruiz J, et al. Falls-related drug use and risk of falls among older adults. A studyin a US MedicarePopulation. Drugs Aging 2017;34:555-65.
26. Tinetti ME, Han L, Lee DSH, et al. Antihypertensive medications and serious injuries in a national representative sample of older adults. JAMA Intern Med 2014;174(4):588-95.
27. Berry SD, Placide SG, Mostofsky E, et al. Antipsychotic and benzodiazepine drug changes affect acute falls risk differently in the nursing home. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016;71(2):273-8.
28. Ruths S, Bakken MS, Ranhoff AH, et al. Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study. BMC Geriatr 2015; 15:153.
29. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: A population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. Drugs Aging 2015;32(11):927-36.
30. Pos SS, Cvach M, Dawson PB, et al. The Johns Hopkins Fall Risk Assesment Tool. Postimplementation evaluation. J Nurs Care Qual 2007;22(4):293-8.
31. Клейменова Е.Б., Яшина Л.П. Протоколы по обеспечению безопасности медицинской помощи в многопрофильном стационаре. Учебно-методическое пособие. Под. ред. Д.А. Сычева. М., 2019, 352 с.
32. Ham AC, Ziere G, Broer L, et al. CYP2C9 genotypes modify benzodiazepine-related fall risk: original results from three studies with meta-analysis. JAMDA 2017;18(1):88.e1–15.
33. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment. Systematic review and meta-analyses. BMJ 2007;334(7584):82.
34. Лесняк О.М. Падения как важная составная часть проблемы переломов у пожилых людей. Русский медицинский журнал 2008;17:1142-46 [Lesnyak OM. Falls as important part of problem of fractures in the elderly. Russkij meditsinskij zhurnal 2008;17:1142-46 (InRuss.)].
35. Park H, Satoh H, Miki A, et al. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. Eur J Clin Pharmacol 2015;71(12):1429-40.
36. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2019;67(4):674-94.
37. Сычев Д.А., Данилина К.С., Отделенов В.А. Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара. Клин фармакол тер 2013;22(2):87-92 [Sychev DA, Danilina KS, Otdelenov VA. Clinico-pharmacological approachs to polypharmacy problem in the elderly patients in the multidisciplinary hospital. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2013;22(2):87-92 (In Russ.)].
38. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. Clin Pharmacol Ther 2008;46(2):72-83.
39. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, et al. The anticholinergic drug scale as a measure of drug related anticholinergic burden: Association with serum anticholinergic activity. J Clin Pharmacol 2006;46(12):1481–6.

review1_Layout 1 10.03.20 15:24 Page 79

40. Han L, McCusker J, Cole M, et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. Arch Intern Med 2011;161:1099–105.
41. Marvin V, Ward E, Poots A, et al. Deprescribing medicines in the acute setting to reduce the risk of falls. Eur J HospPharm 2017;24:10–5.
42. https://www.drugs.com/drug_interactions.php
43. Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике.Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2014;7(1):26-31 [Kostyleva MN, Belousov YuB, Gratsianskaya AN, Postnikov SS. Evaluation of drug treatment safety in clinical practice. Farmakoehkonomika. Sovremennaya farmakoehkonomika I farmakoehpidemiologiya 2014;7(1):26-31 (In Russ.)].

Predicting the risk of falls in the elderly

V.A. Shalygin, I.I. Sinitsina , M.I. Savelyeva, E.S. Ilyina, D.A. Sychev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The authors discuss the problem of falls in the elderly patients that is an important medical and social issue. The main modifiable and unmodifiable risk factors for falls are listed, including the administration of fall-risk-increasing drugs (primarily cardiotropic and psychotropic medications).

Keywords. Falls, elderly patients, fall-risk-increasing drugs – FRIDs, polypharmacia, pharmacological audit.

Conflict of interest: none declared.

Corresponse to: V.A. Shalygin. The Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya, 2 / 1, b. 1, Moscow 125993, Russia. staffoffrost@gmail.com.

To cite: Shalygin VA, Sinitsina II, Savelyeva MI, et al. Predicting the risk of falls in the elderly. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(1):75-79 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-75-79.

Некоторые аспекты безопасности фармакотерапии пожилых пациентов с психическими заболеваниями

О.О. Кирилочев[1,2], А.Р. Умерова[1], И.П. Дорфман[1], С.Е. Батаева[1]

[1]ФГБОУ ВО "Астраханский государственный медицинский университет", Минздрава РФ, Астрахань, [2]ГБУЗ Астраханской области "Областная клиническая психиатрическая больница", Астрахань

Для корреспонденции: О.О. Кирилочев. Астраханский ГМУ. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. kirilochev@gmail.com.

Для цитирования: Кирилочев О.О., Умерова А.Р., Дорфман И.П., Батаева С.Е. Некоторые аспекты безопасности фармакотерапии пожилых пациентов с психическими заболеваниями. Клин фармакол тер 2020;29(1):80-84 [Kirilochev OO, Umerova AR, Dorfman IP, Bataeva SE. Safety of pharmacotherapy in the elderly patients with psychiatric diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(1). (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-80-84.

Цель. Изучить частоту назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам, получающим лечение в условиях психиатрического стационара.

Материал и методы. Были проанализированы медицинские карты 250 пациентов старше 65 лет, получающих стационарную психиатрическую помощь, на предмет выявления потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов с помощью критериев STOPP/START.

Результаты. Всего было выявлено 490 случаев назначений потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов в соответствии с критериями STOPP/START. Чаще всего пожилым пациентам психиатрического стационара назначали препараты, которые предсказуемо увеличивают риск падений – нейролептики и бензодиазепины (56,7%). Кроме того, применялись психотропные препараты фенотиазинового ряда в качестве фармакотерапии первой линии, центральные холиноблокаторы для лечения экстрапирамидных побочных эффектов, связанных с приемом нейролептиков, и у больных с деменцией, а также некоторые другие нерекомендованные препараты, влияющие на ЦНС (30,6%). Одновременное применение двух или более препаратов с антихолинергическими свойствами было отмечено в 6,3% случаев.

Заключение. Проведенный фармакоэпидемиологический анализ показал высокую частоту назначений потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет в условиях оказания стационарной психиатрической помощи. Применение STOPP/START критериев в психиатрическом стационаре должно способствовать борьбе с полипрагмазией и снижению частоты неблагоприятных лекарственных реакций.

Ключевые слова. *Потенциально не рекомендованные лекарственные препараты, полипрагмазия, неблагоприятные лекарственные реакции, лица пожилого возраста, психические заболевания, STOPP/START критерии.*

Безопасность лекарственной терапии пожилых пациентов с психическими заболеваниями – важнейшее условие рационального лечения. Решение этой задачи представляет сложности, так как и возраст, и ведущая патология оказывают непосредственное воздействие на риск развития неблагоприятных лекарственных реакций. С одной стороны, возрастные изменения в организме, существенно влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов, сопутствующие заболевания, потенциальные межлекарственные взаимодействия вследствие полипрагмазии способствуют увеличению частоты побочных эффектов по сравнению с таковой у молодых пациентов [1]. С другой стороны, наличие хронического психического заболевания является одним из факторов необоснованного назначения большого количества лекарственных препаратов и увеличения риска неблагоприятных лекарственных реакций [2], а сочетание психической и соматической патологии осложняет фармакотерапию геронтологических больных [3].

Мониторирование назначенного лечения пожилого пациента, как правило, находяще-

epidemiol1_Layout 1 01.03.20 14:13 Page 81

гося не только в состоянии мультиморбидности психической и соматической патологии, но и в условиях длительного воздействия лекарственных препаратов, требует не только особого подхода, но и специальных навыков по его оптимизации. Первый аспект во многом обусловливает полипрагмазию, которая по мнению зарубежных исследователей может сопровождаться повышенным риском летального исхода, напрямую зависящего от количества назначенных лекарственных препаратов [4]. При этом психические заболевания обычно предполагают длительное лечение. Так, для достижения антипсихотического или антидепрессивного эффекта требуется несколько недель, что существенно увеличивает риск развития нежелательных побочных эффектов, которые включают в себя экстрапирамидные расстройства с дальнейшим развитием поздней дискинезии [5], гиперпролактинемию [6], удлинение интервала QT и желудочковую тахикардию по типу пируэт [7], гематотоксичность [8], метаболические нарушения [9].

В связи с этим очень важное значение имеет предупреждение нерационального назначения лекарственных препаратов, риск от применения которых может превышать пользу у пациентов пожилого возраста. Для оптимизации фармакотерапии предложена концепция “потенциально не рекомендованных лекарственных средств” – специально разработанных ограничительных перечней, основанных на результатах систематических обзоров и мета-анализов. Одним из таких инструментов являются STOPP/START критерии (Screening Tool of Older People’s Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment), разработанные в 2015 году экспертной группой из 13 стран Европейского союза и включающие 80 индикаторов назначения потенциально не рекомендованных препаратов и 34 индикатора не назначенных потенциально полезных лекарственных средств [10,11]. Применение этих критериев ассоциировалось с положительными исходами у пожилых пациентов в рандомизированных контролируемых исследованиях [12].

При изучении частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет в психиатрической практике были установлены некоторые особенности. Так, сами психические заболевания позволяли предсказать более частое применение лекарственных препаратов из “ограничительных перечней” [13]. К тому же большая часть потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов в условиях психиатрического стационара относилась к группе психотропных средств [14]. Оптимизация лекарственной терапии при оказании психиатрической помощи с помощью STOPP/START критериев допустима и рекомендована с привлечением клинического фармаколога [15], что должно повысить качество оказания медицинской помощи и уменьшить риск развития неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов [16].

Целью исследования было изучение частоты применения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у пожилых пациентов, получающих лечение в условиях психиатрического стационара.

Материал и методы

Анализировали карты пациентов в возрасте старше 65 лет, находившихся в психиатрическом стационаре. Критериями включения были наличие информации в медицинской документации о назначении психолептиков или психоаналептиков (коды анатомо-терапевтическо-химической классификации N05 и N06) после установления клинического диагноза и общее количество лекарственных средств не менее 5. Международные непатентованные наименования сопоставляли с 80 STOPP критериями. START критерии в данном исследовании не применялись.

Оценивали абсолютную и относительную частоту выявления отдельных критериев, а статистическая обработка данных проводили с помощью программного обеспечения AnalystSoft Inc., StatPlus:mac, Версия 6.8.1.0.

Результаты

Были отобраны 250 карт стационарных больных, в том числе 72 мужчин и 178 женщин в возрасте в среднем 75,1±6,9 года. Среднее количество лекарственных препаратов на одного пациента составляло 8,1±2,3. У 97 (38,8%) больных были диагностированы другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью, у 53 (21,2%) – деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках, у 49 (19,6%) – шизофрения, у 34 (13,6%) – сосудистая деменция. Частота других диагнозов составила менее 2%.

В соответствии с критериями STOPP/START 232 (92,8%) пациента получали лекарственные препараты, которые потенциально не рекомендованы в старшей возрастной группе. Всего было выявлено 490 подобных назначений, которые распределялись следующим образом: “Раздел K: Препараты, которые предсказуемо увеличивают риск падений у пожилых людей” – 278 (56,7%), “Раздел D: Центральная нервная система и психотропные препараты” – 150 (30,6%), “Раздел N: Антимускариновые/антихолинергические препараты” – 31 (6,3%), “Раздел B: Сердечно-сосудистая система” – 15 (3,06%), “Раздел J. Эндокринная система” – 13 (2,7%), “Раздел C: Антиагреганты/антикоагулянты” – 3 (0,6%). Результаты анализа частоты STOPP-критериев представлены в табл 1.

Обсуждение

Частота применения потенциально не рекомендованных препаратов у пациентов старше 65 лет в условиях психиатрического стационара оказалась высокой. Сходные данные были ранее получены зарубежными исследователями. Например, в клиническом исследовании, проведенном в 2015 г. в Германии, она составила 53% [17], в Дании в 2016 г. – 59% [18], а в многоцентровом исследовании, выполненном в 8 европейских странах у пациентов с деменцией, – 60% [19]. Психиатрическая патология была фактором, достоверно

epidemiol1_Layout 1 01.03.20 14:13 Page 82

ТАБЛИЦА 1. Частота STOPP-критериев у пожилых пациентов, находившихся в психиатрическом стационаре

Шифр критерия	Препараты, назначение которых нежелательно пациентам в возрасте 65 лет и старше	Количество критериев	% от количества критериев	% от количества пациентов
K2	Нейролептики (могут привести к нарушению ходьбы, паркинсонизму).	207	42,2	82,8
D12	Фенотиазины в качестве терапии первой линии, так как существуют более безопасные и эффективные альтернативы. Фенотиазины имеют седативный эффект, обладают значительной антимускариновой токсичностью у пожилых людей, за исключением прохлорперазина (в настоящее время не зарегистрирован в РФ) для лечения тошноты/рвоты/головокружения, хлорпромазина для купирования стойкой икоты, левомепромазина как противорвотного препарата в паллиативной помощи.	75	15,3	30,0
K1	Бензодиазепины (седативное действие, может привести к снижению чувствительности, ухудшать баланс).	71	14,5	28,4
D7	Антихолинергические/антимускариновые препараты для лечения экстрапирамидных побочных эффектов, связанных с приемом нейролептиков (риск антихолинергической токсичности).	61	12,5	24,4
N1	Одновременное применение двух или более препаратов с антимускариновыми/антихолинергическими свойствами (например, спазмолитики мочевого пузыря, кишечника, трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты первого поколения) (риск увеличения антимускариновой/антихолинергической токсичности).	31	6,3	12,4
J1	Препараты сульфонилмочевины с длительной продолжительностью действия (например, глибенкламид, хлорпропамид [в настоящее время не зарегистрирован в РФ], глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии).	13	2,7	5,2
B9	Терапия диуретиками для лечения артериальной гипертонии при недержании мочи (усиление симптомов недержания).	8	1,6	3,2
D8	Антихолинергические/антимускариновые препараты у больных с делирием или деменцией (риск прогрессирования когнитивных нарушений).	6	1,2	2,4
B12	Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) в комбинации с калийсберегающими препаратами (например, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, амилорид [в настоящее время не зарегистрирован в РФ], триамтерен) без контроля уровня калия в сыворотке (риск развития тяжелой гиперкалиемии >6,0 ммоль/л; калий в сыворотке следует контролировать регулярно, по крайней мере, каждые 6 месяцев).	5	1,0	2,0
D11	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы при наличии упорной брадикардии (<60 в минуту) в анамнезе, блокады сердца или рецидивирующих необъяснимых обмороков или одновременное применение с препаратами, снижающими частоту сердечных сокращений, такими как бета-адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем, верапамил (риск нарушения проводимости сердца, обмороков и травм).	4	0,8	1,6
D14	Антигистаминные препараты первого поколения (широко доступны менее токсичные и более безопасные антигистаминные препараты).	4	0,8	1,6
B4	Бета-адреноблокатор при брадикардии (<50 в минуту), атриовентрикулярной блокаде II или III степени (риск полной блокады, асистолии).	2	0,4	0,8
C2	Ацетилсалициловая кислота при наличии язвенной болезни в анамнезе без совместного назначения ингибиторов протонной помпы (риск обострения язвенной болезни).	1	0,2	0,4
C4	Комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела для вторичной профилактики инсульта, за исключением пациентов, перенесших острый коронарный синдром или стентирование коронарной артерии менее 12 мес назад или страдающих тяжелым стенозом сонной артерии, сопровождающимся клиническими симптомами (нет доказательств преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией клопидогрелом).	1	0,2	0,4
C11	Нестероидные противовоспалительные препараты в комбинации с антитромбоцитарными препаратами без профилактического назначения ингибиторов протонной помпы (риск развития язвы желудка).	1	0,2	0,4

ассоциированным с риском использования препаратов из “ограничительных перечней” [20]. В нашем исследовании частота назначения потенциально не рекомендованных препаратов пожилым пациентам была еще выше, что, по нашему мнению, может быть связано с несколькими причинами. Во-первых, более половины выявленных критериев относились к разделу “Препараты, которые предсказуемо увеличивают риск падений у пожилых людей”. Очевидно, что нейролептики (критерий K2, n=207; 82,8% пациентов), которые могут приводить к нарушению ходьбы и паркинсонизму, являются “ведущей” группой препаратов в психиатрическом стационаре. Бензодиазепины (критерий K1; седативное действие, которое может привести к снижению чувствительности и ухудшению баланса), занимающие третью позицию по частоте назначения (n=71, 28,4% пациентов), также имеют достаточно большое количество показаний в психиатрической практике. Во-вторых, лекарственные препараты, которые могут предсказуемо увеличивать риск падений у пожилых людей, были выделены в отдельный раздел только в STOPP/START критериях, пересмотренных в 2015 г. В

epidemiol1_Layout 1 01.03.20 14:13 Page 83

предыдущих критериях они находились в разделе "Центральная нервная система" и предполагали наличие падения за последние 3 месяца. Вероятно, это связано с увеличением числа научных публикаций, посвященных лекарственно-индуцированным падениям [21]. В некоторых исследованиях была установлена статистически достоверная связь между приемом лекарственных препаратов, способных индуцировать падение у пожилых пациентов, и самим падением, расцениваемым как неблагоприятная лекарственная реакция [22], причем вклад антипсихотических препаратов, бензодиазепинов и антидепрессантов оказался высоким [23,24]. В российских методических руководствах "Фармако - терапия у лиц пожилого и старческого возраста", утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2018 г., каких-либо ограничений по поводу применения указанных препаратов нет.

Вторым по частоте критерием был "Фенотиазины в качестве терапии первой линии; существуют более безопасные и эффективные альтернативы", обнаруженный у 75 (30,0%) пациентов пожилого возраста. Известно, что риск возникновения экстрапирамидных симптомов выше всего при применении пиперазиновых фенотизинов и бутерофенонов. Кроме того, у пожилых людей лечение фенотиазинами может привести к чрезмерной седации и антихолинергической нагрузке [25].

В 61 (12,5%) случае пожилым пациентам были назначены центральные холиноблокаторы для купирования лекарственного паркинсонизма на фоне нейролептической терапии (критерий D7). Данные препараты не рекомендуется применять у пожилых людей для профилактики экстрапирамидных расстройств ввиду высокой антихолинергической активности. Использовать их необходимо с большой осторожностью [26], что отражено в клинических рекомендациях и инструкциях по медицинскому применению. Сходные клинические последствия, включающие в себя когнитивные расстройства, нарушения мочевыделения и зрения [27], могут наблюдаться при применении некоторых других лекарственных препаратов, обладающих высокой антихолинергической активностью, что было отмечено у 31 (6,3%) пациента.

У 13 (5,2%) пациентов был выявлен STOPP-критерий "Препараты сульфонилмочевины с длительной продолжительностью действия при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии)". У пожилых людей гипогликемия может сопровождаться нарушениями ритма, ухудшением когнитивных функций, увеличением риска падений и переломов [28]. Критерий "Терапия диуретиками для лечения артериальной гипертонии при недержании мочи" был зафиксирован у 8 (3,2%) пациентов, критерий "Антихолинергические/антимускариновые препараты у больных с делирием или деменцией" – у 6 (2,4%). Лечение подобными препаратами может привести к увеличению риска прогрессирования когнитивных нарушений. В современных исследованиях показана также возможность развития деменции при необоснованном применении такой фармакотерапии [29]. У 5 (2,0%) пациентов был выявлен STOPP-критерий "Антагонисты альдостерона в комбинации с калийсберегающими препаратами без контроля уровня калия в сыворотке". По 1,6% пожилых пациентов имели следующие потенциально не рекомендованные назначения: "Ингибиторы ацетилхолинэстеразы при одновременном применении с препаратами, снижающими частоту сердечных сокращений" и "Антигистаминные препараты первого поколения". Остальные STOPP-критерии были выявлены менее, чем у 1% пациентов старше 65 лет.

Заключение

Проведенный фармакоэпидемиологический анализ с использованием STOPP/START критериев показал высокую частоту назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет в условиях оказания стационарной психиатрической помощи. Наиболее широко применялись препараты, способные вызвать падения, риск которых следует учитывать при проведении фармакотерапии у пожилых людей. Частое назначение фенотиазиновых антипсихотиков может быть обусловлено не только фармакоэкономическими причинами, но и клиническими предпосылками, хотя у пациентов старшей возрастной группы предпочтительно применение более безопасных альтернативных препаратов. Кроме того, пожилые пациенты нередко получали лекарственные средства с выраженной антихолинергической активностью и некоторые потенциально не рекомендованные препараты для лечения соматической патологии.

Результаты проведенного исследования указывают на необходимость тщательного мониторирования не только эффективности, но и безопасности лекарственной терапии. Применение STOPP/START критериев в условиях психиатрического стационара должно способствовать борьбе с полипрагмазией и снижению частоты неблагоприятных лекарственных реакций.

Конфликт интересов: нет.

1. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. Pharm World Sci PWS 2002; 24(2):46-54.
2. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. Am Fam Physician 2019;100(1):32-8.
3. Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. и др. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):94-100 [Ushkalova EA, Tkacheva ON, Runikhina NK, et al. Pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii 2016;12(1):94-100 (In Russ.)].
4. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, et al. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. J Am Pharm Assoc 2017; 57(6):729-38.
5. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. World Psychiatry 2018;17(3):341-56.
6. Mittal S, Prasad S, Ghosh A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: case studies and review. Postgrad Med J 2018;94:226-9.
7. Chohan PS, Mittal R, Javed A. Antipsychotic Medication and QT Prolongation. Pakistan J Med Sci 2015;31(5):1269-71.
8. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, et al. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. Expert Opin Drug Saf 2012;11(4):527-42.
9. Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S, et al. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. Early Interv Psychiatry 2016;10(3):193-202.
10. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. Age Ageing 2015;

epidemiol1_Layout 1 01.03.20 14:13 Page 84

44(2):213-8.
11. Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С., Ильина Е.С. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии. Клин фармакол тер 2016;25(2):76-81. [Sychev DA, Bordovsky SP, Danilina KS, Ilyina ES. Inappropriate prescribing in older people: STOPP/START criteria. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2016;25(1):76-81 (In Russ.)].
12. Curtin D, Gallagher PF, O'Mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. Ther Adv drug Saf 2019;10:2042098619829431.
13. Lang PO, Vogt-Ferrier N, Hasso Y, et al. Interdisciplinary geriatric and psychiatric care reduces potentially inappropriate prescribing in the hospital: interventional study in 150 acutely ill elderly patients with mental and somatic comorbid conditions. J Am Med Dir Assoc 2012;13(4):406.
14. Rongen S, Kramers C, O'Mahony D, et al. Potentially inappropriate prescribing in older patients admitted to psychiatric hospital. Int J Geriatr Psychiatry 2016;31(2):137-145.
15. Hannou S, Voirol P, Pannatier A, et al. Pharmacist intervention acceptance for the reduction of potentially inappropriate drug prescribing in acute psychiatry. Int J Clin Pharm 2017;39(6):1228-36.
16. Page AT, Clifford RM, Potter K, et al. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2016;82(3):583-623.
17. Hefner G, Stieffenhofer V, Gabriel S, et al. Side effects related to potentially inappropriate medications in elderly psychiatric patients under everyday pharmacotherapy. Eur J Clin Pharmacol 2015;71(2):165-172.
18. Soerensen AL, Nielsen LP, Poulsen BK, et al. Potentially inappropriate prescriptions in patients admitted to a psychiatric hospital. Nord J Psychiatry 2016; 70(5):365-73.
19. Renom-Guiteras A, Thürmann PA, Miralles R, et al. Potentially inappropriate medication among people with dementia in eight European countries. Age Ageing 2018;47(1):68-74.
20. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Knopf H, Th ürmann PA. [Which factors are associated with the use of potentially inadequate medications (PIM) in the elderly? : Results from the German health interview and examination survey (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018;61(1):40-51.
21. Seppala LJ, van der Velde N, Masud T, et al. EuGMS Task and Finish group on Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs): Position on knowledge dissemination, management, and future research. Drugs Aging 2019;36(4):299-307.
22. Ильина Е.С., Бордовский С.П., Польшина Н.И. и др. Назначение потенциально не рекомендованных лекарственных средств (по критериям STOPP/START) как фактор риска падений у пациентов старческого возраста с полипрагмазией. Клин фармакол тер 2018;27(4):72-6. [Ilyina ES, Bordovsky SP, Polshina KS, et al. Prescription of potentially inappropriate medications defined by STOPP/START criteria as a fall risk factor in the elderly patients with polypharmacy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2018;27(4):72-6 (In Russ.)].
23. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, et al. Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: II. Psychotropics. J Am Med Dir Assoc 2018;19(4):371.
24. Johnell K, Bergman GJ, Fastbom J, et al. Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults. Int J Geriatr Psychiatry 2017;32(4):414-20.
25. Chahine LM, Acar D, Chemali Z. The elderly safety imperative and antipsychotic usage. Harv Rev Psychiatry 2010;18(3):158-72.
26. Drimer T, Shahal B, Barak Y. Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients. Int Clin Psychopharmacol 2004;19(1):27-9.
27. Lee MS, Kisely S, Zolotarev B, et al. Anticholinergic burden in older inpatients on psychotropic medication: do we care? Australas Psychiatry 2017;25(6):566-70.
28. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people - a less well recognized risk factor for frailty. Aging Dis 2015; 6(2):156-67.
29. Gray SL, Hanlon JT. Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications. Ther Adv drug Saf 2016;7(5):217-24.

Safety of pharmacotherapy in the elderly patients with psychiatric diseases

O.O. Kirilochev[1,2], A.R. Umerova[1], I.P. Dorfman[1], S.E. Bataeva[1]

[1]Astrakhan State Medical University, Astrakhan,
[2]Astrakhan Regional Clinical Psychiatric Hospital, Astrakhan

Aim. To evaluate the prescription rates of potentially inappropriate medications for elderly patients receiving treatment in a psychiatric inpatient setting.

Material and methods. We studied medical records of 250 patients over 65 years of age using the STOPP/START criteria.

Results. A total of 490 prescriptions of potentially inappropriate medications were detected, including administration of neuroleptics and benzodiazepines that predictably increase the risk of falls (56.7%), phenothiazines as a first-line pharmacotherapy, central anticholinergic drugs for the treatment of extrapyramidal adverse effects associated with the use of neuroleptics. Up to one third of patients with dementia (30.6%) were treated with non-recommended medicines affecting the central nervous system. Concomitant administration of at least two drugs with antimuscarinic/anticholinergic properties was found in 6.3% of patients.

Conclusion. The pharmacoepidemiological analysis revealed high frequency of prescription of potentially inappropriate medications for patients over 65 years of age treated in a psychiatric inpatient setting. The use of the STOPP/START criteria in a psychiatric setting may be beneficial to avoid polypharmacy and decrease the incidence of adverse drug reactions.

Key words. *Potentially inappropriate medications, polypharmacy, adverse drug reactions, elderly, mental disorders, STOPP/START criteria.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.O. Kirilochev. Department of Clinical Pharmacology, Astrakhan State Medical University, 414000, Astrakhan, 121 Bakinskaya st. kirilochev@gmail.com.

To cite: Kirilochev OO, Umerova AR, Dorfman IP, Bataeva SE. Safety of pharmacotherapy in the elderly patients with psychiatric diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(1):80-84 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-80-84.