title1.qxp_title1.QXD 10.06.2021 00:06 Page 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

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*

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*

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*

ЛЕКЦИЯ

6 **Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению**

Maurizio Pieroni

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

17 **Ранние изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа**

А.Е. Петросян, М.Л. Диане, Е.О. Котова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

22 **Эффективность и безопасность тофацитиниба у пациентов с COVID-19: многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование**

С.В. Моисеев, Н.М. Буланов, А.С. Зыкова, М.Ю. Бровко, П.Н. Новиков, Л.А. Акулкина, Н.В. Чичкова, Н.В. Трушенко, М.В. Лукина, Ю.Д. Сорокин, Е.А. Тао, Е.Е. Филатова, А.А. Китбалян, П.П. Потапов, Л.А. Ермолова, О.А. Суворова, С.Н. Авдеев, В.В. Фомин

31 **Ритуксимаб в лечении системной склеродермии**

Т.П. Шевцова, В.Б. Надточеева, С.В. Нимирицкая, Л.А. Акулкина, Н.М. Буланов, П.И. Новиков

36 **Периодическая болезнь: основные проблемы диагностики и лечения**

В.В. Рамеев, А.Х. Симонян, М.В. Богданова, Л.В. Лысенко (Козловская), С.В. Моисеев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

44 **Тафамидис в лечении транстиретинового амилоидоза сердца**

С.В. Моисеев, В.В. Рамеев

title1.qxp_title1.QXD 10.06.2021 00:06 Page 2

51 **Медицинский телепатронаж как здоровье - сберегающая технология при ведении больных с хроническими неинфекционными заболеваниями**

Р.В. Горенков, Л.В. Иваницкий, И.В. Пожаров, Е.И. Курбатова, И.В. Объедков, Т.К. Чернявская, Е.П. Какорина

59 **Эффективность и безопасность антагонистов Ха фактора у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий**

В.Н. Дроздов, Е.К. Кочеткова

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

67 **Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита**

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, Н.В. Чеботарева, С.В. Гуляев, Н.М. Буланов, Т.П. Шевцова, Е.М. Щеголева

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

75 **Полиморфные варианты генов рецепторов дофамина DRD2, DRD3 и DRD4 ассоциированы с ранней эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом**

Д.В. Иващенко, Л.В. Федина, Д.А. Юделевич, Н.И. Буромская, П.В. Шиманов, Р.В. Дейч, И.В. Дорина, К.А. Акмалова, А.А. Качанова, Е.А. Гришина, Л.М. Савченко, Ю.С. Шевченко, Д.А. Сычев

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2021, 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.qxp_title1.QXD 10.06.2021 00:06 Page 3

CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

LECTURE

6 **Cardiomyopathy in Fabry disease: insights in the pathogenesis and new treatment options**

M. Pieroni

POINT OF VIEW

17 **Early prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes**

A.E. Petrosyan, M.L. Diane, E.O. Kotova

ORIGINAL ARTICLES

22 **Tofacitinib in patients with COVID-19: a multicenter non-randomized controlled study**

S. Moiseev, N. Bulanov, A. Zykova, M. Brovko, P. Novikov, L. Akulkina, N. Chichkova, N. Trushenko, M. Lukina, Y. Sorokin, E. Tao, E. Filatova, A. Kitbalyan, P. Potapov, L. Ermolova, O. Suvorova, S. Avdeev, V. Fomin

31 **Rituximab in systemic sclerosis**

T. Shevtsova, V. Nadtocheeva, S. Nimiritskaya, L. Akulkina, N. Bulanov, P. Novikov

36 **Familial Mediterranean fever: diagnostic issues and treatment options**

V. Rameev, A. Simonyan, M. Bogdanova, L. Lysenko (Kozlovskaya), S. Moiseev

REVIEW

51 **Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy**

S. Moiseev, V. Rameev

51 **Medical telepatronage as a health-saving technology in the management of patients with chronic non-communicable diseases**

R.V. Gorenkov, L.V. Iwanitsky, I.V. Pozharov, E.I. Kurbatova, I.V. Obedkov, T.K. Chernyavskaya, E.P. Kakorina

59 **Efficacy and safety of Xa factor antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation**

V.N. Drozdov, E.K. Kochetkova

CLINICAL CASE DISCUSSION

67 **Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis**

S. Moiseev, P. Novikov, N. Chebotareva, S. Gulyaev, N. Bulanov, T. Schevtsova, E. Shchegoleva

PHARMACOGENETICS

75 **The polymorphic variants DRD2, DRD3, and DRD4 are associated with early efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode**

D.V. Ivaschenko, L.V. Fedina, D.A. Yudelievich, N.I. Buromskaya, P.V. Shimanov, R.V. Deitsch, I.V. Dorina, K.A. Akmalova, A.A. Kachanova, E.A. Grishina, L.M. Savchenko, Y.S. Shevchenko, D.A. Sychev

e-mail: avt420034@yahoo.com

www.clinpharm-journal.ru

ЛЕКЦИЯ

Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению

Maurizio Pieroni

Отделение сердечно-сосудистой патологии, больница Сан-Донато, Ареццо, Италия

Для корреспонденции: Maurizio Pieroni. Больница Сан-Донато, улица Пьетро Ненни 22, 52100 Ареццо, Италия. mauriziopieroni@yahoo.com.

Для цитирования: Pieroni M. Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению. Клин фармакол тер 2021;30(2):6-16 [Pieroni M. Cardiomyo - pathy in Fabry disease: insights in the pathogenesis and new treatment options. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):6-16 (In Russ.)].

Болезнь Фабри (БФ) — редкая наследственная лизосомная болезнь накопления, обусловленная снижением активности α-галактозидазы А и накоплением гликосфинголипидов в сердце и других тканях. Поражение сердца при этом заболевании характеризуется гипертрофией левого желудочка и фиброзом миокарда, которые могут быть причиной развития аритмий и сердечной недостаточности. Помимо накопления гликосфинголипидов в патогенезе кардиомиопатии при БФ могут принимать участие и другие механизмы, в частности воспаление миокарда. Важное значение для ранней диагностики поражения сердца при БФ имеет применение современных визуализирующих методов исследования, прежде всего магнитно-резонансной томографии. Основной метод лечения БФ — внутривенное введение рекомбинантных препаратов α-галактозидазы А, которые позволяют замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить сердечно-сосудистые осложнения, особенно если терапию начинают на более раннем этапе, когда отсутствуют необратимые изменения сердца и других органов. В Европе и США недавно разрешен к применению пероральный препарат мигаластат, который представляет собой шаперон, повышающий остаточную активность лизосомного фермента. Разрабатываются и другие методы лечения, в том числе препараты, подавляющие образование гликосфинголипидов и генная терапия. Обсуждается возможность применения противовоспалительных средств.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, гипертрофическая кардиомиопатия, лизосомы, МРТ, лечение.*

Болезнь Фабри (БФ) — это редкая лизосомная болезнь накопления, которая обусловлена мутациями гена *GLA*, расположенного на Х-хромосоме и кодирующего синтез фермента α-галактозидазы А (α-Гал-А) [1]. Снижение активности этого фермента приводит к накоплению глико - сфинголипидов, в том числе глоботриаозилцерамида (Gb3) и глоботриаозилсфингозина (лизо-Gb3), в различных органах и тканях, в частности в сердце, почках, сосудах, периферической нервной системе [2]. В общей популяции распространенность БФ варьируется от 1:40 000 до 1:117 000, хотя эти показатели могут быть занижены, так как при скрининге новорожденных частота мутаций гена *GLA* достигала 1:8 800 [3].

Сегодня известно более 1000 мутаций гена *GLA* [4], которые разделяют на патогенные, не имеющие клинического значения или имеющие неясное клиническое значение [10]. При классической форме БФ, которая проявляется в детском возрасте и у мужчин характеризуется быстропрогрессирующим поражением внутренних органов, в том числе сердца, почек и центральной нервной системы, чаще всего обнаруживают нонсенс- или миссенс-мутации, приводящие к полному или частичному отсутствию активности α-Гал-А [1,2,5]. Выделяют также поздний вариант заболевания, ассоциированный с миссенс-мутациями, такими как *p.N215S* (распространена в Северной Америке и Европе), *p.F113L* (распространена в Португалии) и *IVS4+919G>A* (распространена на Тайване), и сохранением остаточной активности α-Гал-А [6-8]. При поздней форме БФ преимущественно поражается сердце. В отличие от мужчин, для женщин характерен мозаицизм, когда мутантный аллель экспрессируют не все клетки [9], а клиническая картина БФ варьируется от полного отсутствия симптомов или легкой формы, проявляющейся в более позднем

lecture2.qxp_Layout 1 09.06.2021 22:25 Page 7

ТАБЛИЦА 1. Кардиальные и внекардиальные симптомы, позволяющие заподозрить БФ ("красные флажки") [10]

Возраст появления	Кардиальные	Внекардиальные
Семейный анамнез	Гипертрофия левого желудочка, особенно неясного генеза, у родственников	Почечная недостаточность и/или ранний инсульт у родственников
Детский и подростковый	Короткий интервал PQ Брадикардия Нарушение хронотропного ответа	Нейропатическая боль Ангиокератомы Желудочно-кишечные нарушения Вихревидная кератопатия Гипогидроз и плохая переносимость тепла/холода и физической нагрузки Альбуминурия
После 20 лет	ЭКГ: атриовентрикулярная блокада Эхокардиография: ГЛЖ с нормальной систолической функцией, снижение глобальной продольной деформации, небольшое расширение корня аорты, утолщение створок митрального и аортальная клапанов и их небольшая недостаточность МРТ: ГЛЖ и папиллярных мышц, позднее накопление гадолиния, низкий нативный T1	ТИА или инсульт Снижение слуха (прогрессирующее или внезапное) Протеинурия и снижение функции почек Лимфедема Расширение базилярной артерии и очаговые изменения на МРТ головного мозга

Примечание: МРТ - магнитно-резонансная томография, ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка, ТИА - транзиторная ишемическая атака

возрасте, до тяжелой формы, сходной с классической БФ. Основные кардиальные и внекардиальные проявления БФ, позволяющие заподозрить это заболевание, приведены в табл. 1.

Для подтверждения диагноза БФ необходимо определить активность α-Гал-А и провести молекулярно-генетическое исследование. У мужчин с классической БФ активность α-Гал-А резко снижена или не определяется, в то время как у пациентов с поздним вариантом заболевания она ниже нормы, но несколько выше, чем при классической БФ. У гетерозиготных женщин активность α-Гал-А может быть нормальной или незначительно снижена, поэтому диагноз устанавливают только на основании результатов генетического исследования. Если диагноз подтвержден, то необходимо провести семейный генетический скрининг в соответствии с Х-сцепленным типом наследования [1].

Поражение сердца является одной из основных причин ухудшения качества жизни и смерти у пациентов с БФ [1,2,10]. Кардиомиопатия при этом заболевании часто не распознается, хотя может быть одной из причин сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и аритмий у мужчин в возрасте старше 30 лет и женщин в возрасте старше 40 лет [5]. Поражение сердца развивается в молодом возрасте и проявляется гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), которая сходна с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [11]. При скрининге на БФ среди более 5400 пациентов с ГЛЖ неясной этиологии и/или ГКМП частота патогенных мутаций гена *GLA* у мужчин и женщин составила, соответственно, 0,93% и 0,90% [12]. Таким образом, БФ может быть выявлена примерно у 1 из 100 пациентов с диагнозом ГКМП.

Важное значение для предотвращения прогрессирования БФ имеют ранняя диагностика заболевания и назначение ферментной заместительной терапии (ФЗТ) [13]. Диагностика и лечение кардиальных проявлений БФ улучшились благодаря более глубокому изучению патогенеза БФ и применению визуализирующих методов исследования сердца. Кроме того, расширяется арсенал методов лечения БФ, в частности недавно зарегистрирован шаперон для приема внутрь (мигаластат), разрабатываются новые рекомбинантные препараты ферментов, субстрат-редуцирующая и генная терапия [14].

Механизмы поражения сердца при болезни Фабри

Гликосфинголипиды накапливаются во всех типах клеток сердца – кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, клетках эндокарда и проводящей ткани, фибробластах клапанов [15]. Накопление в миокарде приводит к прогрессирующей ГЛЖ и диастолической дисфункции, в интрамуральных сосудах – к их структурным и функциональным изменениям, которые вызывают ишемию миокарда (рис. 1) [16]. Фиброз и поражение проводящей ткани предрасполагают к возникновению желудочковых аритмий и нарушений проводимости (рис. 2).

Однако накопление гликосфинголипидов – это не единственный фактор патогенеза БФ [17]. Гликосфинголипиды запускают вторичные процессы, которые вызывают биохимические и функциональные нарушения в миоцитах. Исследования *in vitro* показали, что накопление Gb3 в лизосомах индуцирует апоптоз, нарушает процессы эндоцитоза, аутофагию и синтез энергии в митохондриях [18]. Вследствие истощения энергетических субстратов, накопления сфингозина и других трофических нарушений могут активироваться механизмы клеточной гипертрофии, характерные для других форм ГКМП.

Исследования биоптатов эндомиокарда свидетельствуют о том, что гликосфинголипиды вызывают дисфункцию саркомерных миофиламентов и лизис миофибрилл кардиомиоцитов [19]. Birket и соавт. [20] выявили усиление активности натриевых и кальциевых каналов, ведущее к увеличению и укорочению спонтан-

lecture2.qxp_Layout 1 09.06.2021 22:25 Page 8

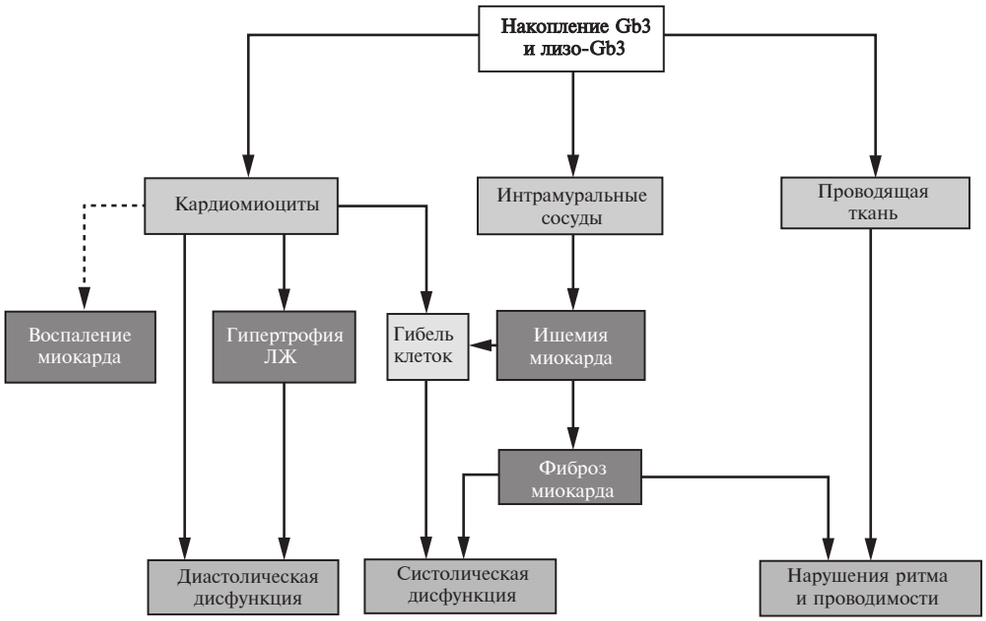

Рис. 1. Патогенез поражения сердца при болезни Фабри [10]

ных потенциалов действия в кардиомиоцитах, полученных из индуцированных полипотентных стволовых клеток пациентов с БФ. Таким образом, влияя на электрические свойства кардиомиоцитов, гликосфинголипиды могут изменять экспрессию белков ионных каналов и/или транспортную функцию клеточных мембран. Namdar и соавт. [21] предположили, что электрокардиографические нарушения при БФ, в том числе укорочение интервала PR при отсутствии дополнительного пути проведения, могут быть вызваны ускорением проведения по миокарду предсердий и желудочков.

Представление о БФ как только о кардиомиопатии накопления было поставлено под сомнение результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с T1- и T2-картированием, позволяющим определить содержание липидов в миокарде и воспаление на различных стадиях заболевания. Полученные данные указывали на центральную роль воспаления в прогрес-

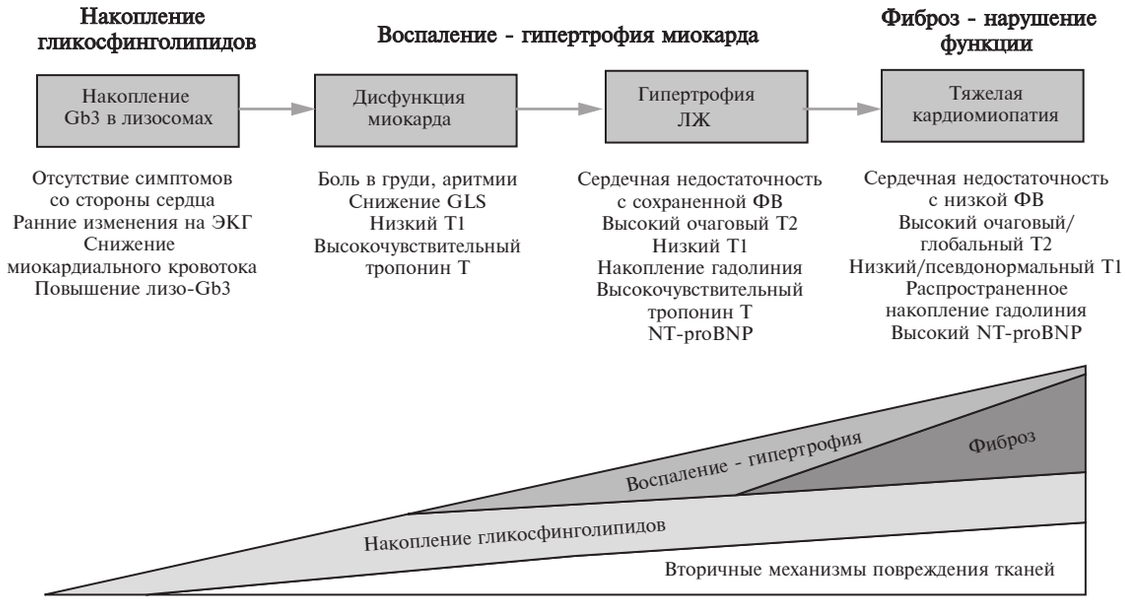

Рис. 2. Клиническая эволюция поражения сердца при болезни Фабри [10]

lecture2.qxp_Layout 1 10.06.2021 09:04 Page 9

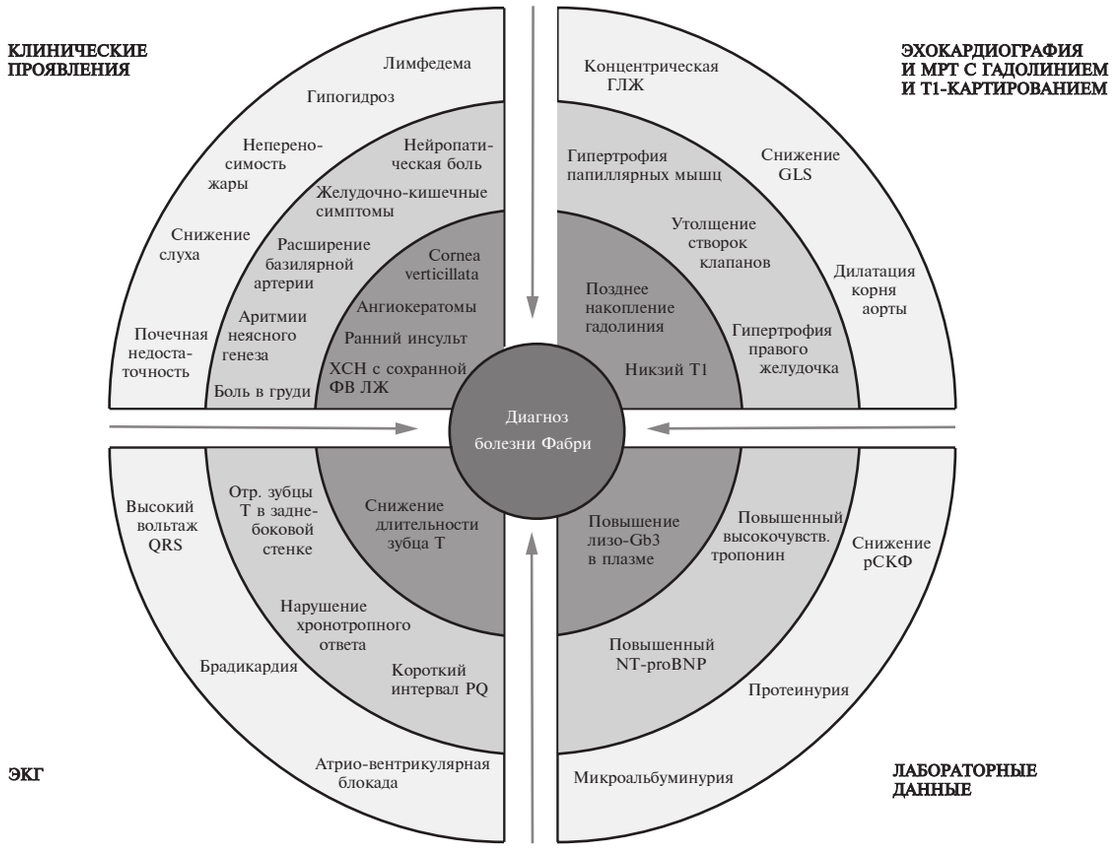

Рис. 3. Клинические проявления и результаты лабораторных и инструментальных исследований, которые могут указывать на болезнь Фабри [10]. Более темным цветом обозначены более характерные признаки заболевания. рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХСН - хроническая сердечная недостаточность

сировании БФ на ранних стадиях [22,23]. Значение воспаления в патогенезе БФ и других лизосомных болезней накопления подтверждается также клиническими и экспериментальными данными [23-26]. Вследствие дефицита α-Гал-А замедляется разрушение липидных антигенов, что способствует их накоплению, в то время как Gb3 и лизо-Gb3 могут выступать как самостоятельные антигены, которые активируют естественные киллерные клетки и вызывают хроническое воспаление и аутоиммунные реакции. Изменения, опосредованные гликосфинголипидами, устраняются антителами к толл-подобному рецептору-4, что указывает на ключевую роль этого воспалительного каскада [24,25], который вызывает ремоделирование внеклеточного матрикса и фиброз, опосредованный фактором роста опухоли- β [27]. Нарушение аутофагии также способствует нарастанию воспаления и высвобождению активных окислительных радикалов [24]. Недавно Yogasundaram и соавт. [26] выявили повышение содержания биомаркеров воспаления и ремоделирования сердца, которое коррелировало с прогрессированием БФ, а в биоптатах эндомиокарда у пациентов с этим заболеванием наблюдали признаки хронического активного воспаления [28]. Knott и соавт. [16] показали связь между воспалением в миокарде, дисфункцией капилляров и нарушениями перфузии при раннем поражении сердца.

Стадии поражения сердца при болезни Фабри

Новые знания о патогенезе БФ и данные долгосрочного наблюдения за пациентами, получающими ФЗТ, изменили тактику ведения пациентов с поражением сердца. Хотя главным условием максимальной эффективности патогенетической терапии остается ранняя диагностика, важное клиническое значение имеет определение стадии поражения сердца с помощью визуализирующих методов и исследования биомаркеров (рис. 2).

По данным регистров, ГЛЖ при БФ определяется у 53% мужчин и ≥33% женщин в возрасте старше 30 лет, при этом в 60% случаев отмечаются симптомы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, боль в грудной клетке и аритмии [1,2,5]. Поэтому при неясном происхождении этих симптомов у взрослых пациентов следует заподозрить БФ. В соответствии с поэтапным подходом, предложенным для диагностики кардиомиопатий [29], наличие внесердечных характерных проявлений подкрепляет подозрение на классическую БФ (рис. 3, 4). Дифференциальная диагностика кардиальной формы БФ с другими вариантами ГКМП

lecture2.qxp_Layout 1 10.06.2021 09:07 Page 10

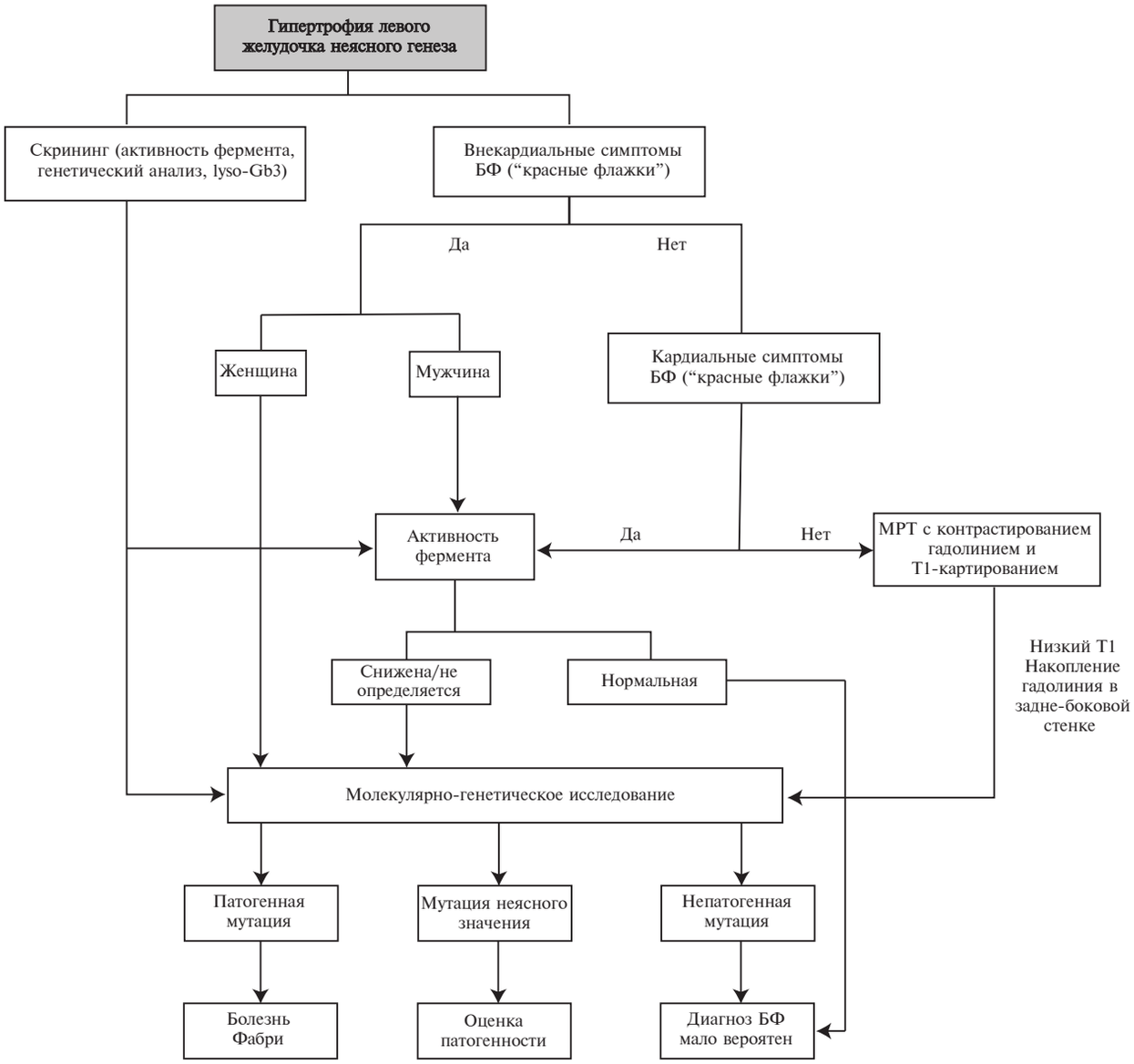

Рис. 4. Алгоритм диагностики болезни Фабри у пациентов с гипертрофией левого желудочка неясного происхождения [10]. Для оценки патогенности выявленных мутаций гена *GLA* целесообразно определение лизо-Gb3 и эндомикардиальная биопсия

при отсутствии системных проявлений представляет трудности, особенно учитывая тот факт, что при БФ может наблюдаться любой тип ГЛЖ, например, верхушечная (рис. 5). Характерные кардиологические проявления могут быть использованы для исключения БФ у пациентов с ГЛЖ неясного происхождения, однако они имеют неодинаковую чувствительность и специфичность (рис. 3) [30]. В детском возрасте могут определяться минимальные электрокардиографические изменения, в частности укорочение интервала PQ и нарушения реполяризации, которые предшествуют развитию ГЛЖ [31]. При прогрессировании кардиомиопатии увеличивается вольтаж комплексов QRS, появляются признаки перегрузки левого желудочка и инверсия зубца T в грудных отведениях. Могут возникать депрессия сегмента ST и инверсия зубца T в нижнебоковых отведениях, отражающие фиброз задней и боковой стенок левого желудочка. Важный метод диагностики поражения сердца при БФ – эхокардиография, которая позволяет выявить концентрическую ГЛЖ, асимметричную гипертрофию сосочковых мышц и гипертрофию правого желудочка с нормальной систолической функцией, хотя ни один из перечисленных признаков не является патогномоничным. У пациентов с патогенными мутациями гена *GLA* измерение глобальной продольной деформации левого желудочка и

lecture2.qxp_Layout 1 09.06.2021 22:25 Page 11

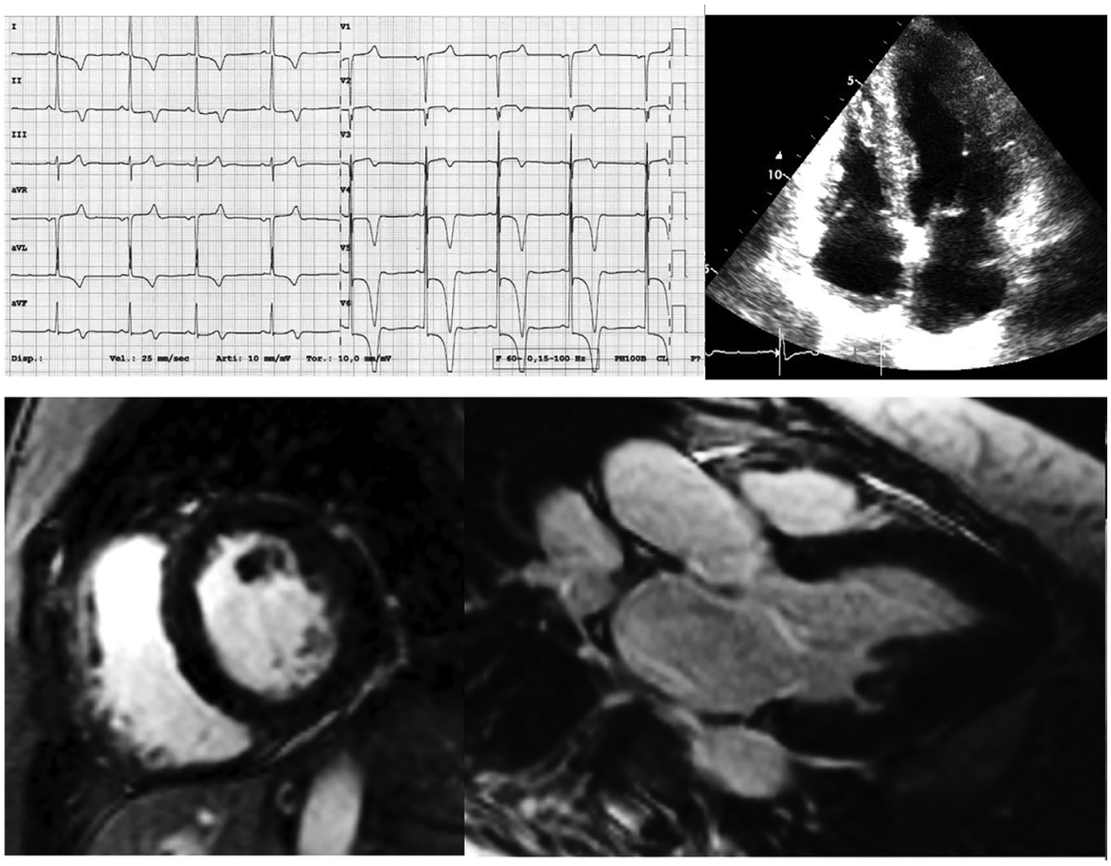

Рис. 5. Верхушечная гипертрофия миокарда у 54-летней пациентки с болезнью Фабри: гигантские отрицательные зубцы T на ЭКГ, гипертрофия миокарда в области верхушки левого желудочка, выявленная при эхокардиографии и МРТ сердца [10]

speckle-tracking эхокардиография дают возможность выявить поражение сердца на ранней стадии, т.е. до развития ГЛЖ [11].

В настоящее время для ранней диагностики и определения стадии поражения сердца БФ широко применяют МРТ (рис. 6). Характерные изменения – позднее накопление гадолиния, обнаруживаемое сначала в базальном нижнебоковом сегменте, и снижение нативного T1, которое может свидетельствовать о накоплении гликосфинголипидов в миокарде и предшествует развитию выраженной ГЛЖ. При БФ накопление гликосфинголипидов происходит преимущественно внутри клеток, что отличает ее от амилоидоза сердца [31].

Применение мультипараметрической МРТ позволило получить важную информацию о биологических свойствах миокарда на различных стадиях БФ и эффективности патогенетической терапии. На основании проспективного наблюдательного исследования, в котороее были включены 182 пациента с БФ, Nordin и соавт. [22] предложили 3-фазную модель прогрессирования поражения сердца при этом заболевании: 1) накопление гликосфинголипидов, начинающееся в детском возрасте и характеризующееся прогрессирующим снижением T1 без ГЛЖ или позднего накопления гадолиния; 2) воспаление и/или гипертрофия миокарда: снижение T1, начальная ГЛЖ (в основном у мужчин) и признаки воспаления в базальном нижнебоковом сегменте, выявляемые при T2-картировании и сочетающиеся с поздним накоплением гадолиния (иногда предшествует ГЛЖ, особенно у женщин и жителей Тайваня с вариантом *IVS4* гена *GLA*); 3) фиброз и/или нарушение функции левого желудочка с увеличением значений T1 (псевдонормализация) и поздним накоплением гадолиния и истончением стенки в базальном нижнебоковом сегменте. Псевдонормализация T1 на поздней стадии поражения сердца может быть обусловлена преобладанием гипертрофии миокарда, нарастанием интерстициального и заместительного фиброза, а также воспалением миокарда. В других исследованиях частота снижения нативного T1, ассоциировавшегося с клиническим ухудшением в течение 12 мес, у пациентов без ГЛЖ достигала 59%, в то время как снижение миокардиального кровотока, по-видимому, предшествует снижению T1 на начальной стадии кардиомиопатии [31,32].

Augusto и соавт. [33] выявили значимые ассоциации между повышением значений T2 в сегментах с поздним накоплением гадолиния, повышением уровней тропо-

lecture2.qxp_Layout 1 09.06.2021 22:25 Page 12

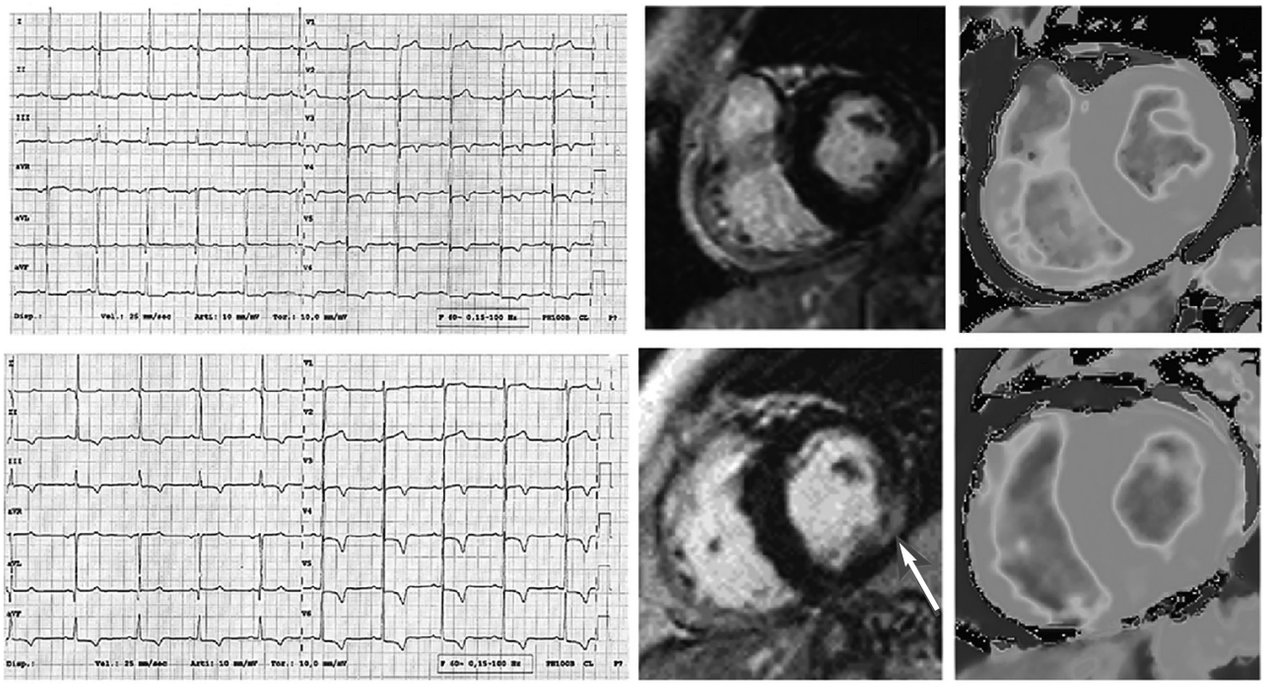

Рис. 6. Данные ЭКГ и МРТ сердца у 59-летней женщины с классической формой болезни Фабри (вверху - исходно, внизу - через 2 года) [10]. На ЭКГ в динамике отмечено углубление зубцов Т, а при повторной МРТ - позднее накопление гадолиния (стрелка), указывающее на развитие фиброза. При Т1-картировании наблюдается снижение Т1

нина и NT-proBNP, электрокардиографическими изменениями и нарушением глобальной продольной деформации левого желудочка. Степень повышения значений Т2 у этих пациентов превышала таковую при других заболеваниях миокарда, например, ГКМП, обусловленной мутациями генов, которые кодируют саркомерные белки. Стойкое повышение Т2 и уровня тропонина в течение 1 года свидетельствует о хроническом отеке и повреждении миокарда, которым сопутствует клиническое ухудшение [32]. Эти данные могут указывать на ключевую роль воспаления в патогенезе БФ, что создает основу для разработки новых методов лечения, хотя эта концепция должна быть подтверждена гистологическими исследованиями.

Наряду с клиническими данными и результатами визуализирующих методов важное значение для определения стадии заболевания имеет определение уровней биомаркеров – тропонина и NT-proBNP. Пред вари - тельные данные свидетельствуют о наличии корреляции между воспалением, биомаркерами ремоделирования сердца и прогрессированием заболевания [26]. Определение уровней лизо-Gb3, которые повышаются уже в детском возрасте, может помочь в оценке патогенности вариантов *GLA*, имеющих неясное клиническое значение, однако ценность определения содержания этого биомаркера для мониторирования течения БФ остается спорной. Для подтверждения диагноза БФ у пациентов с мутациями гена *GLA* неясного клинического значения и низким содержанием лизо-Gb3 целесообразно использовать электронную микроскопию биоптатов эндомиокарда.

Лечение пациентов с поражением сердца

Основная цель лечения БФ – предотвращение прогрессирования и необратимого повреждения внутренних органов. Пациенты с БФ должны находиться под наблюдением врачей различных специальностей и психологов. Фармакотерапия БФ предполагает применение специфических препаратов, в том числе рекомбинантных препаратов α-Гал-А и фармакологического шаперона мигаластата (табл. 2), и других лекарственных средств, необходимых для коррекции симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений [10].

ФЗТ. Агалсидазу альфа и агалсидазу бета назначают внутривенно два раза в неделю пациентам с установленным диагнозом БФ, у которых имеются симптомы заболевания. ФЗТ радикально изменяет естественное течение БФ и улучшает качество жизни пациентов за счет уменьшения невропатической боли и желудочно-кишечных симптомов, повышения толерантности к физической нагрузке и переносимости тепла [13]. Длительные наблюдательные исследования и данные регистров свидетельствуют о том, что ФЗТ замедляет прогрессирование поражения сердца и снижает частоту сердечно-сосудистых событий [1,2,13]. Имеются данные, что терапия, начатая на ранней стадии, может предотвратить развитие ГЛЖ или вызывает регресс лег-

lecture2.qxp_Layout 1 09.06.2021 22:25 Page 13

ТАБЛИЦА 2. Зарегистрированные и разрабатываемые методы лечения болезни Фабри

Препараты	Механизм действия	Путь введения	Доза	Примечание
Зарегистрированные				
Агалсидаза альфа	ФЗТ	Внутривенно	0,2 мг/кг каждые 2 недели	Агалсидаза альфа и агалсидазы бета - это рекомбинантные препараты α-галактозидазы А, которые применяют для лечения пациентов с классической и поздней формами БФ при наличии типичных симптомов и/или признаков повреждения сердца, почек или центральной нервной системы, выявленных лабораторными, гистологическими или визуализирующими методами. ФЗТ нецелесообразна при отсутствии явных патологических изменений в тканях или клинических симптомов БФ, особенно у гетерозиготных женщин, которые, тем не менее, должны проходить регулярные обследования у специалистов разного профиля. ФЗТ не рекомендуется пациентам с хорошо изученными мутациями гена *GLA*, которые не имеют клинического значения.
Агалсидаза бета	ФЗТ	Внутривенно	1,0 мг/кг каждые 2 недели	
Мигаластат*	Шаперон	Внутрь	123 мг через день	Показан только взрослым пациентам с определенными мутациями гена *GLA*, при наличии которых возможно увеличение активности α-Гал-А под действие мигаластата. Нельзя принимать пищу в течение 2 ч до и после приема препарата. Не рекомендован пациентами с хорошо изученными мутациями, не имеющими клинического значения.
Исследования 2-3 фазы				
Пегунигалсидаза-альфа	ФЗТ	Внутривенно	1 мг/кг каждые 2 недели	Пегилированная форма α-Гал-А. Изучается в трех клинических исследованиях 3 фазы.
Венглустат	СРТ	Внутрь	15 мг 1 раз в сутки	Проводится долгосрочное исследование 2 фазы. Планируются исследования 3 фазы.
Люцерастат	СРТ	Внутрь	1,0 г 2 раза в сутки	Изучается в исследовании 3 фазы у пациентов с БФ и невропатической болью.

Примечание: *мигаластат не зарегистрирован в Российской Федерации. СРТ - субстратредуцирующая терапия

кой ГЛЖ, хотя результаты ФЗТ у пациентов с поздним кардиальным вариантом БФ ограничены. На поздней стадии поражения сердца ФЗТ менее эффективна, а ее влияние на прогрессирование фиброза миокарда и ГЛЖ у пациентов с далеко зашедшей кардиомиопатией не подтверждено.

Эффективность ФЗТ зависит от ряда факторов, в частности от клинической формы заболевания, пола, сроков начала ФЗТ и доз, а также образования антител к препарату α-Гал-А [1,2,33].

Шапероны. Молекулярные шапероны – это иминосахара для приема внутрь, которые связываются с каталитическом доменом α-Гал-А и улучшают его фолдинг (от англ. *folding* – сворачивание, укладка) и поступление в лизосомы. В более высоких дозах эти вещества могут ингибировать α-Гал-А. Мигаластат назначают через день. Он разрешен для применения у взрослых пациентов с определенными мутациями гена *GLA*, у которых остаточная активность α-Гал-А составляет не менее 3% от нормы и увеличивается не менее чем на 20% в присутствии мигаластата 20 ммоль/л в культуре лимфоцитов пациента. В Российской Федерации этот препарат не зарегистрирован.

В контролируемых и более длительных клинических исследованиях терапия мигаластатом вызывала значимое снижение индекса массы левого желудочка [34]. Однако последние данные, полученные в обычной клинической практике, свидетельствуют о возможном несоответствии между чувствительностью к мигаластату, прогнозируемой *in vitro*, и повышением активности α-Гал-А *in vivo* и клиническим ответом при лечении этим препаратом [35]. Это может быть связано с ограничениями теста *in vitro*, а также зависимостью эффекта мигаластата от дозы. Эти данные свидетельствуют о том, что необходимо тщательно контролировать биохимический и клинический ответ на терапию шапероном для подтверждения его клинической эффективности.

Другие методы лечения и мониторирование больных. Помимо специфической терапии для лечения сердечно-сосудистых проявлений БФ показаны стандартные препараты. Новые рекомендации экспертов представлены в последнем согласованном документе [4]. Мони тори - рование течения заболевания должно осуществляться специалистами разного профиля. Прогрессирование поражения разных органов, особенно на фоне ФЗТ, может происходить неодновременно, учитывая существование вторичных механизмов их повреждения и неодинаковое влияние патогенетической терапии на изменения в разных тканях. В связи с этим недавно была предложена система оценки ответа на терапию на основании анализа различных параметров [36]. Целесообразность изучения изменений содержания лизо-Gb3 для контроля за течением заболевания и эффективностью лечения пока остается спорной, хотя в настоящее время ведутся исследования новых биомаркеров, в частности, микроРНК и изоформ лизо-Gb3. Определенные перспективы связывают с новыми методиками МРТ. В недавно опубликованном исследовании у первичных пациентов через 1 год после начала ФЗТ

lecture2.qxp_Layout 1 09.06.2021 22:25 Page 14

было выявлено снижение значения T1 в сочетании с небольшим уменьшением максимальной толщины стенки и стабилизацией индекса массы миокарда левого желудочка. В то же время у пациентов с выраженной ГЛЖ, получавших ФЗТ, через 1 год отмечалось увеличение T2 в области позднего накопления гадолиния и ухудшение глобальной продольной деформации левого желудочка [22].

Новые методы лечения. В настоящее время разрабатываются препараты ФЗТ второго поколения, препараты для субстрат-редуцирующей терапии, а также препараты для генной терапии и терапии мРНК (табл. 2). Предложены препараты ФЗТ растительного происхождения, которые в меньшей степени вызывают образование антител и характеризуются улучшенным биораспределением ферментов. Новая пегилированная форма α-Гал-А (пегунигалсидаза- α, Protalix Biothe - rapeutics, Израиль), имеет более длительный период полувыведения и активнее поглощается тканями сердца и почек по сравнению с имеющимися препаратами для ФЗТ [37].

Для субстрат-редуцирующей терапии применяют пероральные иминосахара, которые непосредственно ингибируют синтез гликосфинголипидов и вызывают уменьшение накопления Gb3 в клетках. Эффективность подобных препаратов доказана при болезни Гоше. В настоящее время в клинических исследованиях 2-3 фаз изучаются два таких препарата – венглустат и люцерастат [38,39].

В последнем исследовании 2 фазы обнаружено стойкое повышение активности α-Гал-А у пациентов с БФ, которым вводили гемопоэтические стволовые клетки, трансфицированные лентивирусами (AVR-RD-01, Avrobio) *ex vivo* [14]. В доклинических исследованиях *in vivo* у knock-out мышей, не экспрессирующих α-Гал-А, было выявлено резкое увеличение активности фермента и заметное снижение содержания лизо-Gb3 при переносе в клетки печени гена, кодирующего α-Гал-А, с помощью аденовирусного вектора [40]. Однако пока неясно, будет ли фермент, высвобождающийся из трансфицированных клеток, адекватно поглощаться тканями. По-видимому, введение трансфицированных клеток недостаточно для предотвращения накопления Gb3 и возникновения заболевания у гетерозиготных женщин. Также неясно, возможно ли образование у мужчин с классической формой БФ и нулевой активностью α-Гал-А антител к экспрессируемому ферменту, хотя вследствие непрерывного воздействия, эндогенного синтеза и гликозилирования у большинства пациентов, получающих лечение, возможно развитие иммунологической толерантности. В настоящее время проводятся исследования на приматах по изучению новых кардиотропных векторов, которые лучше проникают в миокард и обладают пониженной иммуногенностью по сравнению с обычными аденовирусными векторами. Наконец, продолжается разработка систем доставки генов. В исследованиях на мышах и приматах обнаружено повышение уровня α-Гал-А в печени, сердце и почках при введении человеческой мРНК α-Гал-А, помещенной в липидные наночастицы [41].

Нерешенные проблемы и направления будущих исследований

Хотя ФЗТ оказывает благоприятное влияние на естественное течение БФ, тем не менее, поражение сердца остается одним из ключевых неблагоприятных прогностических факторов. Более ранняя ФЗТ уменьшает кардиальные проявления заболевания, но на поздней стадии поражения сердца ее клиническая эффективность ограничена. Выделяют нескольких механизмов, которые могут объяснить недостаточное действие ФЗТ на миокард. Гистологические исследования показали, что Gb3 хорошо выводится из эндотелиальных клеток и в меньшей степени из кардиомиоцитов [42]. Содержание Gb3 в эндотелиальных клетках снижается быстрее благодаря более высокой скорости их обновления по сравнению с высокодифференцированными клетками, в частности, миоцитами и подоцитами в почках. Кроме того, концентрация экзогенного фермента в миокарде может быть намного ниже, чем в эндотелиальных клетках. Клиническое значение доз препаратов для ФЗТ остается спорным, хотя результаты повторных биопсий почек у детей с БФ показали, что выведение Gb3 из подоцитов увеличивается при назначении более высоких доз [43]. Поглощение ферментов в тканях-мишенях может снижаться вследствие образования антител к рекомбинантному ферменту. Lenders и соавт. [35] выявили снижение эффективности ФЗТ при образовании нейтрализующих антител, особенно у мужчин с классической БФ, что свидетельствует о необходимости регулярного определения их титра и коррекции дозы для преодоления нейтрализующей активности. В настоящее время изучаются другие стратегии минимизации неблагоприятного эффекта образования антител, в том числе иммуносупрессивная терапия и индукция толерантности.

Также выдвинута гипотеза о нестабильности экзогенных ферментов непосредственно в тканях, что указывает на потенциальные преимущества совместного применения ФЗТ и шаперона. В исследовании фазы 2 продемонстрировано 1,2-5,1-кратное увеличение активности ферментов в тканях-мишенях после назначения ФЗТ в комбинации с мигаластатом по сравнению с таковой при ФЗТ [44]. Различные комбинации новых методов лечения могут направленно воздействовать на конкретные стадии накопления липидов в лизосомах, хотя высокая стоимость одновременного лечения двумя специфическими препаратами может ограничить клиническое применение этого подхода.

Учитывая трудности получения ткани миокарда у пациентов, оценить ранние изменения в кардиомиоцитах при БФ на уровне генома и протеома можно благодаря использованию кардиомиоцитов, полученных из изолированных полипотентных стволовых клеток. Также необходимо изучение возможных механизмов развития заболевания, независимых от накопления гли-

lecture2.qxp_Layout 1 10.06.2021 09:16 Page 15

косфинголипидов и способных стать мишенью для терапии. В последних исследованиях продемонстрирована противовоспалительная активность смеси полусинтетических сульфатированных полианионов — полисульфата пентозана у пациентов с мукополисахаридозом 2 типа, а также уменьшение секреции провоспалительных цитокинов в культуре мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с БФ или болезнью Гоше под его воздействием [45].

Дальнейшее изучение механизмов поражения сердца при БФ может прояснить патогенез других кардиомиопатий и заболеваний других органов. Благодаря признанию центральной роли нарушения лизосомного и/или эндосомного транспорта недавно удалось обнаружить сходство между болезнями Гоше и Паркинсона. Лизосомный белок NPC1, дефекты которого являются причиной болезни Ниманна-Пика, участвует в репликации вируса Эбола.

Заключение

Подходы к диагностике и лечению кардиальной формы БФ значительно усовершенствовались благодаря более глубокому изучению ее сложного патогенеза и ранней диагностике поражения сердца. Стратегия терапии может измениться при дальнейшем изучении вторичных механизмов развития заболевания, особенно воспаления миокарда. Существует много перспективных специфических методов лечения, однако проблемы поздней диагностики БФ и инициации специфической терапии остаются ключевыми, особенно у пациентов с поздним дебютом сердечно-сосудистого поражения, когда специфическая терапия может быть малоэффективной.

Конфликт интересов: автор получал оплату за участие в экспертных советах от Amicus Therapeutics и Sanofi Genzyme, а также гонорары за лекции от Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme и Shire.

1. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab 2018;123:416-27.
2. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β: data from the Fabry Registry. J Med Genet 2016;53:495-502.
3. Burlina AB, Polo G, Salviati L, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. J Inherit Metab Dis 2018;41:209-19.
4. Fabry Database. The Fabry mutants list. 2020. Available at: http://fabry-database.org/mutants. Accessed September 19, 2020.
5. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. Eur J Heart Fail 2020;22:1076-96.
6. Germain DP, Brand E, Burlina A, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: a multicenter Fabry Registry study. Mol Genet Genomic Med 2018;6: 492-503.
7. Azevedo O, Gal A, Faria R, et al. Founder effect of Fabry disease due to *p.F113L* mutation: clinical profile of a late-onset phenotype. Mol Genet Metab 2020;129:150-60.
8. Hsu TR, Hung SC, Chang FP, et al. Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. J Am Coll Cardiol 2016;68:2554-63.
9. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. Clin Genet 2016;89:44-54.
10. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac involvement in Fabry disease. J Am Coll Cardiol 2021;77:922—33.
11. Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. J Am Coll Cardiol Img 2019;12:1230-42.
12. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet 2018;55:261-8.
13. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: a systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab Rep 2019;19: e100454.
14. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. J Inherit Metab Dis 2020;43:908-21.
15. Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. Cardiovasc Pathol 2019;39:12-24.
16. Knott KD, Augusto JB, Nordin S, et al. Quantitative myocardial perfusion in Fabry disease. Circ Cardiovasc Imaging 2019;12:e008872.
17. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tifft CJ. Lysosomal storage diseases. Nat Rev Dis Primers 2018;4:27.
18. Ivanova M. Altered sphingolipids metabolism damaged mitochondrial functions: lessons learned from Gaucher and Fabry diseases. J Clin Med 2020;9:1116.
19. Chimenti C, Hamdani N, Boontje NM, et al. Myofilament degradation and dysfunction of human cardiomyocytes in Fabry disease. Am J Pathol 2008;172:1482-90.
20. Birket MJ, Raibaud S, Lettieri M, et al. A human stem cell model of Fabry disease implicates LIMP-2 accumulation in cardiomyocyte pathology. Stem Cell Rep 2019;13:380-93.
21. Namdar M. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease. Front Cardiovasc Med 2016;3:7.
22. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, et al. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease. J Am Coll Cardiol Img 2019;12:1673-83.
23. Nordin S, Kozor R, Vijapurapu R, et al. Myocardial storage, inflammation, and cardiac phenotype in Fabry disease after one year of enzyme replacement therapy. Circ Cardiovasc Imaging 2019;12:e009430.
24. Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. Mol Genet Metab 2017;122:19-27.
25. Mauhin W, Lidove O, Masat E, et al. Innate and adaptive immune response in Fabry disease. JIMD Rep 2015;22:1-10.
26. Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, et al. Elevated inflammatory plasma biomarkers in patients with Fabry disease: a critical link to heart failure with preserved ejection fraction. J Am Heart Assoc 2018;7:e009098.
27. Sanchez-NiЦo MD, Carpio D, Sanz AB, et al. Lyso-Gb3 activates Notch1 in human podocytes. Hum Mol Genet 2015;24:5720—32.
28. Frustaci A, Verardo R, Grande C, et al. Immune-mediated myocarditis in Fabry disease cardiomyopathy. J Am Heart Assoc 2018;7:e009052.
29. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2013;34:1448-58.
30. Limongelli G, Monda E, Tramonte S, et al. Prevalence and clinical significance of red flags in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2020;299:186-91.
31. Augusto JB, Johner N, Shah D, et aL. The myocardial phenotype of Fabry disease pre-hypertrophy and pre-detectabLe storage. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020 June 8 [E-pub ahead of print].
31. Camporeale A, Pieroni M, Pieruzzi F, et aL. Predictors of clinical evolution in prehypertrophic Fabry disease. Circ Cardiovasc Imaging 2019;12: e008424.
32. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, et al. Myocardial edema, myocyte injury, and disease severity in Fabry disease. Circ Cardiovasc Imaging 2020;13:e010171.
33. Lenders M, Neu@er LP, Rudnicki M, et al. Dose- dependent effect of enzyme replacement therapy on neutralizing antidrug antibody titers and clinical outcome in patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2018;29:2879-89.
34. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et aL. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. N Engl J Med 2016; 375:545-55.
35. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, et al. Treatment of Fabry's disease with migalastat: outcome from a prospective observational multicenter study (FAMO-US). Clin Pharmacol Ther 2020;108:326-37.
36. Mignani R, Pieroni M, Pisani A, et al. New insights from the application of the Fabry Stabilization indEX in a Large population of Fabry cases. CLin Kidney J 2018;12:65-70.
37. Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M, et aL. Pegunigalsidase alfa, a noveL PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: a 1-year Phase 1/2 clinical trial. J Inherit Metab Dis 2019;42:534-44.
38. Peterschmitt MJ, Crawford NPS, Gaemers SJM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of oral venglustat in healthy volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev 2020 Aug 26 [E-pub ahead of print].
39. Welford RWD, M ühlemann A, Garzotti M, et al. Glucosylceramide synthase inhibition with lucerastat Lowers globotriaosylceramide and lysosome staining in cultured fibroblasts from Fabry patients with different mutation types. Hum Mol Genet 2018;27:3392-403.
40. Yasuda M, Huston MW, Pagant S, et al. AAV2/6 gene therapy in a murine model of Fabry disease results in supraphysiological enzyme activity and effective substrate reduction. Mol Ther Methods CLin Dev 2020;18:607-19.
41. DeRosa F, Smith L, Shen Y, et al. Improved efficacy in a Fabry disease model using a systemic mRNA liver depot system as compared to enzyme replacement therapy. Mol Ther 2019;27:878-89.
42. Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, et al. Cardiac microvascular pathology in Fabry disease: evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy. Circulation 2009;119:2561-7.
43. Skrunes R, Tondel C, Leh S, et al. Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:1470-9.
44. Warnock DG, Bichet DG, Holida M, et al. Oral migalastat HCl leads to greater systemic exposure and tissue levels of active α-galactosidase A in Fabry patients

lecture2.qxp_Layout 1 09.06.2021 22:25 Page 16

when co-administered with infused agalsidase. PLoS One 2015;10:e0134341.
45. Crivaro AN, Mucci JM, Bondar CM, et al. Efficacy of pentosan polysulfate in in vitro models of Lysosomal storage disorders: Fabry and Gaucher disease. PLoS One 2019;14:e0217780.

Cardiomyopathy in Fabry disease: insights in the pathogenesis and new treatment options

Maurizio Pieroni

Cardiovascular Department, San Donato Hospital, Arezzo, Italy

Fabry disease (FD) is a rare inherited lysosomal storage disorder caused by pathogenic mutations in the *GLA* gene that result in deficient α-galactosidase A (α-Gal A) activity and accumulation of glycosphyngolipids in the heart and other tissues. Cardiac involvement in FD is characterized by left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis underlying rhythm and conduction disorders and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Recent data suggests a role for myocardial inflammation in addition to glycosphyngolipid accumulation in the development of cardiomyopathy in patients with FD. Myocardial imaging, particularly with cardiac magnetic resonance, is essential for early diagnosis and staging of Fabry cardiomyopathy. Enzyme replacement therapy (ERT), if started earlier prior to the irreversible damage of the heart and other organs, can prevent progression of cardiomyopathy and reduces the risk of cardiovascular outcomes. Migalastat that was recently approved in Europe and North America for the treatment of FD in adult patients with amenable *GLA* variants is a chaperone molecule increasing the residual α-Gal A activity. Therapeutic strategies currently in development include substrate reduction and gene therapies.

Key words. *Fabry disease, hypertrophic cardiomyopathy, lysosomes, CMR, treatment.*

Conflict of interest: Dr. Pieroni has received advisory board honoraria from Amicus Therapeutics and Sanofi Genzyme; and has received speaker honoraria from Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme, and Shire.

For correspondence: Maurizio Pieroni. San Donato Hospital, Via Pietro Nenni 22, 52100 Arezzo, Italy. mauriziopieroni@yahoo.com.

To cite: Pieroni M. Cardiomyopathy in Fabry disease: insights in the pathogenesis and new treatment options. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):6-16.

view2.qxp_Layout 1 09.06.2021 22:31 Page 17

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Ранние изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

А.Е. Петросян, М.Л. Диане, Е.О. Котова

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Для корреспонденции: Е.О. Котова. Москва, 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61. kotova_eo@pfur.ru

В обзоре литературы представлены возможные подходы к раннему прогнозированию развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа. Рассматриваются такие параметры, как центральное артериальное давление, артериальная ригидность и утрата артериального градиента жесткости, прогностическое значение которых изучалось в основном у пациентов с СД в целом или СД 2 типа и в значительно меньшей степени у больных СД 1 типа. Исследование особенностей упруго-эластичных свойств сосудистого русла при СД 1 типа может стать основой ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова. *Сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 1 типа, центральное артериальное давление, артериальная ригидность, утрата артериального градиента жесткости.*

Для цитирования: Петросян А.Е., Диане М.Л., Котова Е.О. Ранние изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Клин фармакол тер 2021;30(2):17-21 [Petrosyan AE, Diane ML, Kotova EO. Early prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):17-21 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-17-21.

Сахарный диабет (СД) представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Ежегодно количество новых случаев СД неуклонно растет, и к 2025 году число людей с СД в мире достигнет 385 млн. Доля СД 1 типа в структуре всех случаев СД составляет около 17%. Смертность при СД 1 типа резко снизилась после открытия инсулина и создания антибиотиков. Когда в середине XX века острые осложнения, такие как диабетический кетоацидоз и инфекции, перестали быть основными причинами смерти больных СД 1 типа, в структуре смертности увеличилась доля хронических диабетических осложнений [1-3]. Сегодня сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти у пациентов с СД как 1 типа (44%), так и 2 типа (52%) [4].

У пациентов с СД 1 типа риск преждевременной смерти в 3-4 раза выше, чем в общей популяции [5,6]. СД 1 типа связан также с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда [7-9], сердечную недостаточность [9] и фибрилляцию предсердий [10]. Однако исследования, в которых сравнивали риск сердечно-сосудистой смерти или ранней смерти у пациентов с СД 1 типа и больных СД 2 типа или людей без СД, немногочисленны. Подобные исследования проводились в Финляндии [11], Китае [12], Дании [13] и Венгрии [14]. В большинстве же опубликованных исследований частоту сердечно-сосудистых заболеваний оценивали у пациентов с СД в целом или преимущественно у больных СД 2 типа, хотя повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний при СД 1 типа обусловлено отличающимися механизмами, которые изучены недостаточно [15-17].

Большой интерес вызывает изучение упруго-эластичных свойств сосудистого русла, повышение жесткости которого рассматривается в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [18,19]. В настоящее время внимание исследователей направлено на изучение центрального АД и ригидности артерий, которые часто являются лучшими предикторами сердечно-сосудистых заболеваний, чем периферическое АД, так как позволяют точнее определить степень нагрузки на миокард левого желудочка и стенки магистральных артерий [20,21]. C. Vlachopoulos и соавт.

view2.qxp_Layout 1 09.06.2021 22:31 Page 18

(2010 г.) на основании мета-анализа 11 исследований у 5648 пациентов пришли к выводу, что центральное АД обладает значительной прогностической ценностью для сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин. Прогностическая ценность центрального индекса аугментации не зависела от АД и частоты сердечных сокращений, в то время как центральное пульсовое давление по прогностической значимости имело преимущество перед пульсовым давлением на плечевой артерии. Эти данные дополняют растущее количество доказательств того, что центральные давление и индексы являются клинически полезными [19]. Суточное мониторирование центрального АД открывает новые перспективы прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако, к сожалению, на сегодняшний день данные об особенностях центрального АД в основном описаны у больных СД 2 типа. Изменения центрального АД у пациентов с СД 1 типа нуждаются в изучении, поскольку этот показатель может стать прекрасным прогностическим инструментом для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно перспективным представляется суточное измерение центрального АД, которое позволяет наиболее точно охарактеризовать имеющиеся нарушения. Научные данные о применении этого метода у пациентов с СД 1 типа отсутствуют.

Помимо центрального АД, еще одним значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний признано повышение артериальной ригидности (жесткости сосудистой стенки), которая начинает увеличиваться уже на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума [22,23]. Формирование артериальной жесткости – сложный биомеханический процесс, на который в первую очередь влияет функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Изменение артериальной ригидности связано с наличием целого ряда факторов, в том числе эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, системного воспаления, изменения соотношения содержания коллагена и эластина в стенке сосуда, избыточной пролиферации гладкомышечных клеток, а также прогрессированием атеросклероза и артериосклероза [24]. “Золотым стандартом” оценки жесткости крупных артерий служит определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) от сонной до бедренной артерии [24].

Изучение особенностей ремоделирования артериальной стенки на ранних стадиях заболевания представляется особенно важным, так как дает возможность определить повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у молодых людей [25]. У пациентов с СД 1 типа эластичность как крупных, так и мелких артерий снижается на раннем этапе до появления клинических признаков макрососудистых или микрососудистых осложнений и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [26]. По данным исследования S. Liatis и соавт. (2011 г.), повышенная жесткость артериальной стенки у пациентов с СД 1 типа тесно коррелировала с сердечной вегетативной функцией, особенно с парасимпатической активностью и выраженным изменением частоты сердечных сокращений [26]. Аналогичные данные получили А.Ф. Сафарова и соавт. (2018 г.), которые показали, что у молодых пациентов с СД 1 типа повышенная сосудистая жесткость коррелирует с вариабельностью сердечного ритма и не зависит от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертонию, дислипидемию и курение [27]. Д.А. Медведев и соавт. (2018 г.) при обследовании 125 больных СД 1 типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе выявили увеличение вариабельности систолического и диастолического АД в течение суток независимо от наличия артери альной гипертонии, а также повышение СРПВ и центрального АД [28]. S. Theilade и соавт. (2013 г.) в исследовании методом поперечного среза выявили увеличение жесткости артерий у 676 больных СД 1 типа по сравнению с таковой в контрольной группе. Жесткость артерий зависела от длительности заболевания. Кроме того, СРПВ увеличивалась при наличии всех осложнений СД, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и сетчатки, независимо от других факторов риска [29].

Маркеры субклинического поражения сердца определялись у 96,5% пациентов с СД 1 типа, у которых отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе и была нормальной фракция выброса левого желудочка. На основании результатов проведенного исследования были выделены три варианта субклинического поражения сердца: изолированная систолическая дисфункция (снижение продольной систолической функции левого желудочка при сохраненной фракции выброса левого желудочка по данным speckle-tracking эхокардиографии), ремоделирование миокарда с сохраненной систолической функцией и ремоделирование миокарда с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка [30].

Во многих исследованиях изменения СРПВ изу ча - лись у больных СД 2 типа. E. Laugesen и соавт. (2013 г.) выявили увеличение этого показателя у пациентов с хорошо контролируемым СД 2 типа по сравнению с контрольной группой и независимую его ассоциацию с поражением белого вещества головного мозга [31]. В другом исследовании у пациентов с СД 2 типа СРПВ также была выше, чем у здоровых людей [32]. Установлено, что у больных СД 2 типа повышение жесткости артериального русла является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта, ИБС, расслаивающей аневризмы аорты и смерти [33].

Приведенные данные свидетельствуют о целесообразности использования показателей артериальной жесткости для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. О признании прогностического значения артериальной жесткости говорит и тот факт, что в последнюю редакцию Европейских рекомендаций по артериальной гипертонии СРПВ включена в качестве признака поражения органов-мишеней [34].

view2.qxp_Layout 1 09.06.2021 22:31 Page 19

Оценка артериальной жесткости имеет особое значение у пациентов, у которых она может быть заведомо повышена [35].

В литературе имеется большое количество работ, посвященных изучению изменений структуры и метаболизма артериальной стенки под действием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако большинство исследований проводились у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поэтому актуальным остается вопрос о состоянии стенки крупных артерий при наличии или отсутствии сердечно-сосудистых факторов риска у практически здоровых (с точки зрения сердечно-сосудистой системы) людей. Измерение показателей жесткости в течение суток дает возможность выявления начальных изменений сосудистой стенки и оценки суточного ритма показателей [36,37]. В ряде исследований суточный профиль артериальной ригидности изучался при различных заболеваниях [36], в частности при ревматоидном артрите, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме и ожирении, однако данные при СД 1 типа отсутствуют [22,36-38].

Артериальный градиент жесткости – новый прогностический показатель риска сердечно-сосудистых заболеваний, определяемый как отношение каротидно-лучевой (периферической) и каротидно-бедренной (аортальной) СРПВ. С возрастом жесткость центральной артерии увеличивается, а жесткость периферических артерий уменьшается, поэтому градиент аортально-плечевой жесткости, который отражает жесткость как эластического, так и мышечного компонента артерий, может быть важным инструментом для улучшения стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний [39,40]. Опубликованы по крайней мере два исследования, в которых анализировалось клиническое значение измерения артериального градиента жесткости в сравнении с традиционным определением только каротидно-бедренной СРПВ в контексте риска сердечно-сосудистых заболеваний [40,41]. В первом из них у 2114 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, которые принимали участие во Фрамингемском исследовании, не было подтверждено превосходство артериального градиента жесткости над каротидно-бедренной СРПВ. В другом исследовании у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности без СД было показано, что измерение артериального градиента жесткости имеет важное значение для прогнозирования смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [41]. По данным A. Laucyte-Cibulskiene и соавт. (2019 г.), градиент жесткости связан с возрастом, абдоминальным ожирением, АД, содержанием триглицеридов и глюкозы, параметрами функции почек и менопаузой [42], поэтому данный показатель может иметь первостепенное значение для превентивной медицины.

Главной целью превентивной кардиологии является поиск наиболее эффективных путей профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности путем активной модификации факторов риска атеросклероза. Современные рекомендации предлагают интенсифицированный контроль факторов риска у пациентов группы очень высокого риска, в частности у больных СД или с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако на этой поздней стадии риск остается высоким, несмотря на все терапевтические усилия. Необходимо проведение исследований для оценки возможности реализации стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, основанной на скрининге с целью выявления раннего сосудистого старения у пациентов с семейным анамнезом сердечно-сосудистых событий или с нарушением углеводного обмена [43,44].

Большое внимание уделяется раннему выявлению и модификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых людей [45]. Одним из сильных предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД 1 типа считают концентрацию HbA_{1c}. Роль гипергликемии как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 1 типа была впервые показана более 10 лет назад в исследовании DCCT/EDIC [46]. Хотя была продемонстрирована связь уровней HbA_{1c} с сердечно-сосудистыми исходами, их ограниченное количество в то время препятствовало тщательному изучению иных потенциальных факторов риска. Долгосрочное исследование DCCT/EDIC позволило провести анализ не только одномоментного влияния основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 1 типа, но и установить связь с длительностью воздействия отдельных факторов риска [46]. Систолическое АД и артериальная гипертония традиционно указываются в качестве основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при разных нозологиях. При этом артериальная гипертония у больных СД 1 типа часто остается основным недооцененным фактором риска серьезных осложнений [47]. Сильная связь уровня триглицеридов с риском сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 1 типа согласуется с предыдущими исследованиями, показывающими, что концентрация триглицеридов является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний при СД, при этом данная связь прослеживается даже при очень низких средних концентрациях триглицеридов [48-50]. Также заслуживает внимания сильный эффект увеличения частоты сердечных сокращений, который может отражать вегетативную невропатию, позволяющую предсказать развитие ИБС [51]. При СД 2 типа фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний является ожирение или избыточная масса тела, однако прогностическое значение индекса массы тела не было подтверждено во многих исследованиях у больных СД 1 типа [52,53]. В исследовании DCCT/EDIC не изучались параметры артериальной стенки и показатели центрального АД [46], хотя в свете последних опубликованных данных они представляются весьма перспективными. На наш взгляд, необходимо подробное изучение возможных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при СД 1 типа с их количественной оценкой, что позволит создать прогностический алгоритм для свое-

view2.qxp_Layout 1 09.06.2021 22:31 Page 20

временного назначения оптимальной терапии.

Прогнозируемый рост распространенности СД, а также ассоциация СД с развитием сердечно-сосудистых заболеваний могут привести к увеличения экономического бремени, связанного с этим заболеванием, что определяет необходимость разработки мер, направленных на смягчение последствий увеличения заболеваемости СД [54]. В последние десятилетия предложены более интенсивные стратегии ведения и интегрированные модели лечения пациентов с хроническими заболеваниями, предполагающие улучшенное их обучение, в том числе и самоконтролю. Использование подобных стратегий может оказать положительное влияние на контроль СД и частоту развития сердечно-сосудистые осложнений, связанных с этим заболеванием.

Заключение

СД 1 типа – значимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Механизмы повышения сердечно-сосудистого риска при СД 1 типа отличаются от таковых у больных СД 2 типа и изучены недостаточно. Центральное АД – это доказанный предиктор поражения органов-мишеней, однако особенности суточного профиля центрального АД при СД 1 типа практически не известны. Повышение артериальной ригидности также позволяет предсказать риск сердечно-сосудистых осложнений, а ее суточное мониторирование может способствовать пониманию механизмов повышения сердечно-сосудистого риска. Суточный профиль артериальной ригидности при СД 1 типа ранее не изучался. Опубликованы данные о высокой распространенности нарушения градиента жесткости при СД 2 типа, в то время как частота его утраты и клинические ассоциации при СД 1 типа не известны. Риск-ориентированный подход к лечению – краеугольный камень терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Необходима разработка алгоритма раннего выявления пациентов с СД 1 типа и высоким сердечно-сосудистым риском для своевременного назначения оптимальной терапии.

Конфликт интересов: нет.

1. Htay T, Soe K, Lopez-Perezet A, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. Curr Cardiol Rep 2019;21(6):45.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998;21(9):1414–31.
3. Secrest AM, Washington RE, Orchard TJ. Mortality trends in type 1 diabetes. In: Diabetes in America, 3rd ed. National Institutes of Health, NIH Pub No. 17–1468, 2018;35–1: 35-16.
4. Morrish N, Wang SL, Stevens L, et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001;44(Suppl 2):S14–21.
5. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. N Engl J Med 2014;371(21):1972–82.
6. Gagnum V, Stene L, Leivestad T, et al. Long-term mortality and end-stage renal disease in a type 1 diabetes population diagnosed at age 15–29 years in Norway. Diabetes Care 2017;40(1):38–45.
7. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Diabetes Care 2014;37(10):2843–63.
8. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier H, et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the UK: a cohort study using the general practice research database. Diabetes Care 2006;29(4):798–804.
9. Spartalis M, Tzatzaki E, Paschou SA, Spartalis E. Type 1 diabetes is associated with increased risk of atrial fibrillation. Int J Cardiol 2019;279:114.
10. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373(18):1720–32.
11. Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. Diabetes Care 2008;31(4):714–9.
12. Luk AO, Lau ES, So W-Y, et al. Prospective study on the incidences of cardiovascular-renal complications in Chinese patients with young-onset type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37(1):149–57.
13. Svane J, Lynge TH, Pedersen-Bjergaard U, et al. Cause-specific mortality in children and young adults with diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. Eur J Prev Cardiol 2019;28(2):159-65.
14. Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Toth Z, et al. Dissimilar impact of type 2 diabetes on cardiovascular outcomes according to age categories: a nationwide population study from Hungary. Cardiovasc Diabetol 2018;17(1):107.
15. Diabetes death rates among youths aged ≤19 years in United States, 1968–2009. MMWR 2012;61(43):869–72.
16. Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. JAMA 2017;317(3):280–9.
17. Lee YB, Han K, Kim B, et al. Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: a comparison with type 2 diabetes, a nationwide study. Cardiovasc Diabetol 2019;18(1):157.
18. Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска. Сердце 2010;9(3):156-60 [Lukyanov MM, Boytsov SA. Arterial wall stiffness as a cardiovascular risk factor. Heart 2010;9(3): 156-60 (In Russ.)].
19. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2010;31:1865–71.
20. Сергиенко В.А., Сергиенко А.А. Прогностическое значение изменений жесткости сосудистой стенки в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете (обзор литературы). Проблемы эндокринной патологии 2017;1(59):98-110 [Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Predictive value of arterial stiffness parameters changes in cardiovascular diseases development by diabetes mellitus (literature review). Problemy endokrinnoj patologii 2017;1(59): 98-110 (In Russ.)].
21. Шупенина Е.Ю., Ющук Е.Н., Хадзегова А.Б. и др. Оценка жесткости аорты у больных артериальной гипертонией и ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013;12(3):85-8 [Shupenina EYu, Yushchuk EN, Khadzegova AB, et al. Aortic stiffness assessment in patients with arterial hypertension and obesity. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013;12(3):85-8 (In Russ.)].
22. Кароли Н.А., Зарманбетова О.Т., Ребров А.П. Суточная артериальная ригидность у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и синдромом перекреста “астма – хроническая обструк - тивная болезнь легких”. Сибирский мед. журн 2017;32(4):41–6 [Karoli NA, Zarmanbetova OT, Rebrov AP. Daily arterial stiffness in patienths with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine 2017;32(4):41-6 (In Russ.)].
23. Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Выжигин Д.А. Артериальная ригидность и коморбидная патология. Терапия.2020;2(36):123-30 [Maychuk EYu, Voe - vodina IV, Vyzhigin DA. Arterial stiffness and comorbid pathology. Therapy 2020; 2(36):123-30 (In Russ.)].
24. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения. Атеросклероз и дислипидемии 2010;1:9-14 [Boytsov SA, Karpov YuA, Kukharchuk VV, et al. Problems of identifying persons with high cardiovascular risk and possible solutions. Atherosclerosis and Dyslipidemia 2010;1:9-14 (In Russ.)].
25. Stranieri A, Abawajy J, Kelarev A, et al. An approach for Ewing test selection to support the clinical assessment of cardiac autonomic neuropathy. Artif Intell Med 2013;58:185–93.
26. Liatis S, Alexiadou K, Tsiakou A, et al. Cardiac autonomic function correlates with arterial stiffness in the early stage of type 1 diabetes. Exper Diabet Res 2011;011:957901.
27. Сафарова А.Ф., Ефимова В.П., Медведев Д.А., Беликов И.И. Ассоциация между кардиальной автономной нейропатией и жесткостью артерий у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа без сердечно-сосудистых заболеваний. Трудный пациент 2018;16(4):12-5 [Safarova AF, Efimova VP, Medvedev DA, Belikov II. Association between cardiac autonomic neuropathy and arterial stiffness in young patients with type 1 diabetes mellitus without cardiovascular diseases. Difficult Patient 2018;16(4):12-5 (In Russ.)].
28. Медведев Д.А., Махамат Й.К., Ефимова В.П. и др. Морфофункциональные особенности артерий у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Трудный пациент 2018;16(3):32-6. [Medvedev DA, Mahamat K, Efimova VP, et al. Morphological and functional characteristics of the arterias in young patients with type 1 diabetes mellitus. Difficult Patient 2018;16(3):32-6 (In Russ.)].
29. Theilade S, Lajer M, Persson F, et al. Arterial stiffness is associated with cardiovascular, renal, retinal, and autonomic disease in type 1 diabetes. Diabetes Care 2013;36(3):715-21.
30. Махамат К., Медведев Д.А., Ефимова В.П. и др. Характеристика субклинического поражения левого желудочка у молодых пациентов сахарным диабетом 1 типа без ишемической болезни сердца. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(2):107-14. [Mahamat K, Medvedev DA, Efimova VP, et al. Subclinical myocardial injury in young patients with type 1 diabetes mellitus without cardiovascular disease. Archive of Internal Medicine 2017;7(2):107-14 (In Russ)].
31. Laugesen E, Hoyem P, Stausbнl-Gron B, et al. Carotid-femoral pulse wave velocity is associated with cerebral white matter lesions in type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36:722e8.
32. Agnoletti D, Lieber A, Zhang Y, et al. Central hemodynamic modification in diabetes mellitus. Atheroslerosis 2013;230:315e21.

view2.qxp_Layout 1 10.06.2021 09:27 Page 21

33. Недогода С.В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. Consilium Medicum: Болезни сердца и сосудов 2006;4:25–9 [Nedogoda SV. Vascular stiffness and pulse wave velocity: new risk factors for cardiovascular complications and targets for pharmacotherapy. Consilium Medicum: Diseases of the Heart and Vascular 2006;4:25-9 (in Russ.)].
34. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006;21:2588–605.
35. Уметов М.А., Сижажева С.Х., Хоконова Т.М., Аджиева И.А. Исследование жесткости сосудов у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией. Медицинские науки 2015;1:8-12 [Umetov MA, Sizhazheva SH, Khokonova TM, Adzhieva IA. The study of vascular stiffness in patients with diabetes mellitus type 2 and arterial hypertension. Medical sciences 2015;1:8-12 (in Russ.)].
36. Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких с различной тяжестью процесса и в разные фазы заболевания. Фундаментальные исследования 2013;3(1):74-8 [Karoli NA, Dolishnyaya GR, Rebrov AP. Features of 24-hours arterial rigidity profile in patients with various severity and stage of chronic obstructive pulmonary disease. Fundamental Research 2013;3(1):74-8 (in Russ.)].
37. Никитина Н.М., Романова Т.А., Ребров А.П. Особенности суточного профиля ригидности артерий у больных ревматоидным артритом с наличием и в отсутствие артериальной гипертензии. Современная ревма - тология 2017;11(3):64–71 [Nikitina NM, Romanova TA, Rebrov AP. The daily arterial stiffness profile in rheumatoid arthritis patients without arterial hypertension. Modern Rheumatology 2017;11(3):64-71 (in Russ.)].
38. Медведенко И.В., Сафронова А.А., Григоричева Е.А. Влияние факторов сердечно-сосудистого риска на артериальную ригидность у лиц молодого возраста. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2019;2(70):58-63 [Medvedenko IV, Safronova AA, Grigoricheva EA. Influence of cardiovascular risk factors on arterial rigidity in young people. Regional blood circulation and microcirculation 2019;18(2):58-63 (In Russ.)].
39. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, et al. Aorticbrachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. Hypertens Dallas Tex 1979 2015;65:378–84.
40. Niiranen TJ, Kalesan B, Larson MG, et al. Aorticbrachial arterial stiffness gradient and cardiovascular risk in the community: The Framingham Heart Study. Hypertens Dallas Tex 1979 2017;69:1022–1028.
41. London GM, Safar ME, Pannier B. Aortic aging in ESRD: structural, hemodynamic, and mortality implications. J Am Soc Nephrol 2016;27:1837–46.
42. Laucyte-Cibulskiene A, Vickiene A, Ryliskyte L, et al. Should we calculate arterial stiffness gradient in middle-aged women with increased cardiovascular risk? Blood Press 2019;28(3):199-205.
43. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ахметов Р.Е. Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции. Артериальная гипертензия 2010;16(2):126-33 [Kobalava ZD, Kotovskaya YuV, Akhmetov RE. Arterial rigidity and central pressure: novel aspects of pathophysiology and therapy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension 2010; 16(2):126-33 (In Russ.)]
44. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. Diabetes Metab Syndr 2018;12(4):577-84.
45. Snell-Bergeon JK, Nadeau K. Cardiovascular disease risk in young people with type 1 diabetes. J Cardiovasc Transl Res 2012; 5(4):446-62.
46. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Diabetes Care 2014;37(1):9-16.
47. Miller RG, Secrest AM, Ellis D, et al. Changing impact of modifiable risk factors on the incidence of major outcomes of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care 2013;36:3999–4006.
48. Jaiswal M, Schinske A, Pop-Busui R. Lipids and lipid management in diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014;28:325–38.
49. Tolonen N, Forsblom C, MKkinen VP, et al; FinnDiane Study Group. Different lipid variables predict incident coronary artery disease in patients with type 1 diabetes with or without diabetic nephropathy: the FinnDiane study. Diabetes Care 2014;37:2374–82.
50. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl.):3S1–93
51. May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H. Cardiovascular autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and estimated risk of coronary heart disease in the general population. J Intern Med 2000;248:483–91.
52. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2906–12.
53. Conway B, Costacou T, Orchard T. Is glycaemia or insulin dose the stronger risk factor for coronary artery disease in type 1 diabetes? Diab Vasc Dis Res 2009; 6:223–30
54. Kovacic JC, Castellano JM, Farkouh ME, Fuster V. The relationships between cardiovascular disease and diabetes: focus on pathogenesis. Endocrinol Metab Clin N Am 2014;43(1):41–57.

Early prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes

A.E. Petrosyan, M.L. Diane, E.O. Kotova

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

The authors review approaches to the early prediction of cardiovascular diseases in patients with type 1 diabetes mellitus, e.g. using central arterial pressure, arterial stiffness, and a loss of arterial stiffness gradient. The bulk of data was presented either on diabetes mellitus in general or on type 2 diabetes mellitus, while there is a clear gap in information on type 1 diabetes mellitus. The study of the elastic properties of the vascular bed in these patients can become the basis for the early prevention of cardiovascular complications.

Key words. *Cardiovascular diseases, type 1 diabetes mellitus, central arterial pressure, arterial stiffness, a loss of arterial stiffness gradient.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E.O.Kotova. Vavilova 61, Moscow 117292, Russia.

To cite: Petrosyan AE, Diane ML, Kotova EO. Early prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Phar macol Ther 2021;30(2):17-21 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-17-21.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Эффективность и безопасность тофацитиниба у пациентов с COVID-19: многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование

С.В. Моисеев[1], Н.М. Буланов[1], А.С. Зыкова[2], М.Ю. Бровко[1], П.Н. Новиков[1], Л.А. Акулкина[1], Н.В. Чичкова[3], Н.В. Трушенко[4], М.В. Лукина[5], Ю.Д. Сорокин[1], Е.А. Тао[1], Е.Е. Филатова[1], А.А. Китбалян[1,2], П.П. Потапов[1,2], Л.А. Ермолова[1], О.А. Суворова[4], С.Н. Авдеев[4], В.В. Фомин[3]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, [2]Кафедра внутренних болезней, Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, [3]Клиника факультетской терапии им. В.Н. Виноградова, [4]Клиника пульмонологии и респираторной медицины, [5]Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

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

Для цитирования: Моисеев С.В., Буланов Н.М., Зыкова А.С. и др. Эффективность и безопасность тофацитиниба у пациентов с COVID-19: многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование. Клин фармакол тер 2021;30(2):22-30.

Цель. Изучить эффективность и безопасность тофацитиниба у госпитализированных пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией.

Материал и методы. В многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование включали пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, сопровождавшейся снижением сатурации крови кислородом в покое (SpO_2), повышенным уровнем С-реактивного белка (≥50 мг/л) и/или персистирующей лихорадкой. Пациентам основной группы назначали тофацитиниб в дополнение к стандартной терапии, в то время как больные контрольной группы получали только стандартную терапию. Суммарную частоту перевода на инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ) и смерти во время госпитализации (первичная конечная точка) анализировали отдельно в двух когортах пациентов, выделенных в зависимости от исходной SpO_2 (≤93% и >93%). Отношения рисков (ОР) и доверительные интервалы (95% ДИ) рассчитывали с использованием регрессии Кокса и поправкой на взвешенный *propensity matching score.*

Результаты. В исследование были включены 384 пациента с COVID-19 (212 мужчин, медиана возраста 60 лет); 131 из них получали тофацитиниб, 253 — только стандартную терапию. Среди больных со сниженной SpO_2 частота комбинированной первичной конечной точки в группе тофацитиниба и контрольной группе составила 12,5% (9/72) и 14,1% (26/185), соответственно (ОР 0,92, 95% ДИ 0,33-2,56), а среди больных с нормальной SpO_2 — 1,7% (1/59) и 4,4% (3/68), соответственно (ОР 0,83, 95% ДИ 0,07-9,44).

Заключение. Присоединение тофацитиниба к стандартной терапии у пациентов с COVID-19 как со сниженной, так и нормальной SpO_2 не привело к достоверному снижению риска перевода на ИВЛ или смерти, хотя отмечена тенденция к улучшению прогноза при назначении ингибитора янус-киназ, особенно у больных со сниженной SpO_2, получавших глюкокортикостероиды.

Ключевые слова. *COVID-19, ингибиторы янус-киназ (JAK), тофацитиниб.*

Патогенез тяжелого течения COVID-19 предполагает развитие чрезмерного воспалительного ответа, вызванного SARS-CoV-2 и характеризующегося значительным повышением содержания различных цитокинов и воспалительных биомаркеров, в частности С-реактивного белка (СРБ). Эти изменения сходны с “цитокиновым штормом”, который наблюдается при синдроме активации макрофагов или после CAR-T-клеточной терапии [1,2]. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 включают в себя пожилой возраст, мужской пол и некоторые сопутствующие заболевания, в том числе ожирение, сахарный диабет и коронарную болезнь сердца [3,4]. Эф фек -

papers2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:20 Page 23

тивные противовирусные препараты, которые могли бы предотвратить развитие избыточного иммунного ответа при COVID-19, по прежнему отсутствуют. В открытом рандомизированном клиническом исследовании у 168 пациентов с COVID-19 легкого или средне-тяжелого течения применение фавипиравира привело к более быстрому улучшению состояния пациентов по сравнению со стандартной терапией (умифеновир + интраназальный интерферон α2b или гидроксихлорохин), хотя медиана времени до элиминации вируса достоверно не отличалась между группами, а эффективность препарата в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19 остается недоказанной [5].

На практике для лечения COVID-19 средней тяжести и тяжелого течения широко применяют глюкокортикостероиды и различные антицитокиновые препараты (в частности, ингибиторы интерлейкина-6), которые изучались в многочисленных наблюдательных и рандомизированных клинических исследованиях [6]. В исследовании RECOVERY применение глюкокортикостероида дексаметазона, обладающего широким спектром противовоспалительной активности, привело к снижению 28-дневной летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19, нуждавшихся в респираторной поддержке, причем наиболее выраженный эффект был достигнут у больных, находившихся на ИВЛ [7]. Благоприятное влияние тоцилизумаба на летальность больных с COVID-19 было показано в многочисленных сериях наблюдений и нерандомизированных клинических исследованиях [8], но не подтверждено в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [9,10]. В ретроспективном когортном исследовании у 328 пациентов с тяжелой COVID-19 пневмонией, госпитализированных в российские отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), как более раннее, так и позднее введение тоцилизумаба, т.е. до или после интубации, не сопровождалось снижением летальности от всех причин [11]. В то же время в крупном рандомизированном исследовании RECOVERY у неинтубированных больных с гипоксией и признаками системного воспаления введение тоцилизумаба в дополнение к стандартной терапии привело к достоверному снижению риска перевода на ИВЛ или смерти на 16% ($p<0,0001$) [12].

Янус-киназы (JAK) – это цитоплазматические тирозинкиназы (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 – TYK2), которые являются компонентом внутриклеточной системы JAK/STAT, опосредующей эффекты различных цитокинов, в том числе интерлейкина-6, а также факторов роста гемопоэза и некоторых гормонов. Янус-киназы при взаимодействии цитокинов с рецепторами I и II типов фосфорилируют белки STAT (*signal transducer and activator of transcription*), которые индуцируют транскрипцию генов, опосредующих действие цитокинов. Ингибиторы янус-киназ, в том числе тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб, применяют для лечения ревматоидного артрита и некоторых других заболеваний, в том числе псориатического артрита, язвенного колита и анкилозирующего спондилита [13]. Ингибирование янус-киназ было предложено в качестве возможного подхода к лечению тяжелого COVID-19 [14]. Кроме того, барицитиниб, ингибирующий JAK 1/2, может обладать прямой противовирусной активностью, связанной с нарушением проникновения SARS-CoV-2 внутрь клеток [15]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ACTT-2 комбинация барицитиниба и ремдесивира вызывала более быстрое улучшение состояния госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению с монотерапией ремдесивиром [16]. Анализ выживаемости также свидетельствовал в пользу большей эффективности комбинированной терапии, в частности у пациентов, получавших высокопоточную оксигенотерапию или неинвазивную вентиляцию легких. Риск смерти или перевода на ИВЛ в основной группе снизился на 31% по сравнению с контролем, хотя разница между группами не достигла статистической значимости.

Тофацитиниб – это пероральный неселективный ингибитор JAK-киназ, который в России одобрен для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита и язвенного колита. На сайте ClinicalTrials.gov зарегистрированы несколько исследований тофацитиниба у пациентов с COVID-19, однако их результаты не опубликованы. Целью нерандомизированного контролируемого исследования TOFA-COV-2 была оценка эффективности тофацитиниба в профилактике перевода на ИВЛ и смерти у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Материал и методы

Дизайн исследования. Многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование TOFA-COV-2 проводилось в трех клиниках Сеченовского университета, перепрофилированных в инфекционные госпитали. В исследование включали взрослых (≥18 лет) пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, госпитализированных в университетские клиники с 17 апреля по 1 августа 2020 г. Диагноз COVID-19 был подтвержден при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. У пациентов с сомнительным или отрицательным результатом ПЦР назофарингеального мазка наличие пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, устанавливали при наличии симптомов острой респираторной инфекции, типичных КТ-признаков (4 или 5 по шкале CO-RADS) и исключении других явных причин заболевания [17]. Объем поражения легочной паренхимы (0-24%, 25-49%, 50-74%, ≥75%) оценивали в пяти областях в соответствии с анатомическим строением легких: левая верхняя доля, левая нижняя доля, правая верхняя доля, правая средняя доля и правая нижняя доля.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Сеченовского университета. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование экспериментальной терапии в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Протокол исследования зарегистрирован на сайте clinicaltrials.gov (NCT04750317).

papers2.qxp_Layout 1 10.06.2021 09:45 Page 24

Критерии отбора. Критериями включения в исследование были наличие КТ-признаков двустороннего поражения легких ≥25% в сочетании со снижением SpO_2 ≤93%, повышением уровня СРБ ≥50 мг/л и/или стойкой лихорадкой (≥38,0°С) в течение 2 и более дней на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов или парацетамола. Критериями исключения служили другие инфекционные заболевания, потребность в ИВЛ, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI ≤30 мл/мин/1,73м^2, повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, длительная предшествовавшая терапия глюкокортикостероидами или иммуносупрессивными препаратами, введение ингибиторов интерлейкина-6 и/или терапия глюкокортикостероидами в высоких дозах (≥250 мг в пересчете на эквивалентную внутривенную дозу преднизолона) в связи с COVID-19. Контрольная группа была сформирована случайным образом из той же выборки пациентов с использованием вышеуказанных критериев.

Медикаментозная терапия. Тофацитиниб применяли в течение 5 дней в дозе 10 мг два раза в сутки в первый день, а затем по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73м^2 дозу снижали до 5 мг один раз в сутки. Доза препарата и длительность терапии были выбраны на основе доз, рекомендуемых для лечения ревматоидного артрита. Мы предполагали, что большая интенсивность иммуносупрессии, в частности прием тофацитиниба в более высокой дозе и в течение более продолжительного времени, не является необходимой и может быть опасной у пациентов с активной вирусной инфекцией. Кроме того, у госпитализированных пациентов с COVID-19 возможно увеличение риска развития некоторых побочных эффектов тофацитиниба, таких как вторичные инфекции, вызванные бактериальными или вирусными агентами, лимфопения и венозные тромбоэмболические осложнения [18].

Все пациенты во время госпитализации получали стандартную терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Необходимое лечение определялось лечащим врачом и могло включать в себя введение увлажненного кислорода (целевой уровень сатурации крови кислородом ≥93% в покое), применение гидроксихлорохина (400 мг два раза в сутки в первый день, затем по 200 мг два раза в сутки), азитромицина, лопинавира/ритонавира (400/100 мг два раза в сутки) и низкомолекулярного гепарина в соответствии с массой тела и фильтрационной способностью почек. Внутривенное введение дексаметазона допускалось в дозе не более 16 мг/сут.

Показатели эффективности и безопасности. Первичной комбинированной конечной точкой была частота смерти от всех причин во время госпитализации или перевода на ИВЛ, вторичными – два компонента первичной конечной точки по отдельности. Риск смерти у пациентов с COVID-19 зависит от необходимости в респираторной поддержке и от ее типа (введение увлажненного кислорода, неинвазивная вентиляция легких или ИВЛ), который отражает тяжесть острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС). По данным нашего предыдущего исследования, в российских ОРИТ летальность больных с ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, составила в среднем около 65%. У пациентов, находившихся на оксигенотерапии она равнялась 10,1%, а при переводе на неинвазивную вентиляцию легких и ИВЛ увеличивалась до 36,8% и 76,5%, соответственно [19]. В связи с этим, все больные, принимавшие участие в исследование TOFA-COV-2, были разделены на две когорты в зависимости от SpO_2 и необходимости в респираторной поддержке на момент включения в исследование: ≤93% (когорта 1) и >93% (когорта 2). Исходы оценивали раздельно в двух когортах. Первичные и вторичные конечные точки анализировали проспективно в группе тофацитиниба и ретроспективно на основании медицинской документации в контрольной группе.

Статистический анализ. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. Демографические и исходные клинические показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала (IQR) для непрерывных переменных и в виде процентов для категориальных переменных. Сравнение непрерывных переменных в группе тофацитиниба и контрольной группе проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни для двух групп и критерия Краскелла-Уоллеса для трех групп. Категориальные переменные между группами сравнивали при помощи точного теста Фишера или критерия χ^2 Пирсона.

Все участники находились под наблюдением с момента включения в исследование до выписки или смерти. Выживаемость и время до интубации или смерти сравнивали между двумя группами с помощью невзвешенных кривых Каплана-Мейера и однофакторной и многофакторной модели регрессии Кокса с фиксированными ковариатами. Рассчитывали отношения рисков (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ). В базовую модель была внесена поправка на обратно взвешенные коэффициенты предрасположенности (*propensity matching*). Валидность регрессионной модели проверяли путем оценки пропорциональных рисков с использованием метода остатков Шонфельда.

Различия считали статистически значимыми при p менее 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, version 22 (IBM Corporation, USA).

Результаты

Общая характеристика пациентов. В исследование были включены 384 пациента с COVID-19 средней тяжести, в том числе 212 (55,2%) мужчин. Медиана возраста составила 60 лет (IQR 48-70). Диагноз COVID-19 был подтвержден исследованием мазка из носоглотки методом ПЦР у 180 (46,9%) пациентов, однако у всех пациентов имелись типичные КТ-признаки COVID-19 ассоциированной пневмонии, а балл по шкале CO-RADS составлял 4 или 5. CO-RADS представляет собой стандартизированную систему классификации пациентов с подозрением на COVID-19 и позволяет оценить вероятность наличия заболевания на основании КТ органов грудной клетки – от очень низкой (CO-RADS 1) до очень высокой (CO-RADS 5) [17]. Медиана продолжительности пребывания в больнице до смерти или выписки составила 16 дней (IQR 14-20). 131 (34,1%) пациент получали тофацитиниб в дополнение к стандартному лечению, а 253 (65,9%) – только стандартную терапию. Исходные клинические и демографические показатели пациентов с низкой и нормальной SpO_2, получавших тофацитиниб или стандартную терапию, представлены в табл. 1 и 2.

Пациенты со сниженной сатурацией кислорода. На момент включения в исследование SpO_2 в состоянии покоя на воздухе составляла ≤93% у 257 пациентов (когорта 1), 72 из которых получали тофацитиниб в дополнение к стандартному лечению. Пациенты в груп-

papers2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:20 Page 25

ТАБЛИЦА 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов со сниженной SpO_2

Параметр	Группа тофацитиниба, n=72	Контрольная группа, n=185	p
Возраст, годы	61 (50-68)	61 (52-71)	0,95
Мужской пол, n (%)	39 (54,2)	102 (55,1)	0,89
ИМТ, кг/м²	29,7 (26,9-33,0)	30,8 (26,3-33,9)	0,57
Время от начала заболевания до госпитализации, дни	10 (7-12)	8 (6-10)	<0,01
Положительная ПЦР на COVID-19, n (%)	35 (48,6)	77 (41,6)	0,33
Персистирующая лихорадка, n (%)	60 (83,3)	133 (71,9)	0,08
СРБ>50 мг/л, n (%)	60 (83,3)	182 (98,4)	<0,01
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Артериальная гипертония	41 (56,9)	111 (60,0)	0,67
Сахарный диабет	13 (18,1)	40 (21,6)	0,61
Ожирение	29/61 (47,5)	77/150 (51,3)	0,65
Инсульт в анамнезе	2 (2,8)	11 (5,9)	0,53
Инфаркт миокарда в анамнезе	3 (4,2)	16 (8,6)	0,29
Злокачественное новообразование	2 (2,8)	7 (3,8)	1,00
ХОБЛ	2 (2,8)	7 (3,8)	1,00
Другое*	34 (47,2)	91 (49,2)	0,78
Кислородная поддержка на момент госпитализации, n (%)			
Оксигенотерапия через носовые канюли	71 (98,6)	184 (99,5)	0,48
НИВЛ	1 (1,4)	1 (0,5)	0,48
SpO_2, %	90 (87-92)	90 (88-92)	0,93
Степень поражения легких по КТ, n (%)			
0-24%	2 (2,8)	3 (1,6)	0,62
25-49%	37 (51,4)	55 (29,7)	<0,01
50-74%	26 (36,1)	105 (56,7)	<0,01
≥75	7 (9,7)	17 (9,2)	1,00
Температура тела (подмышечная), °C	38,0 (38,5-38,7)	37,6 (37,2-38,1)	<0,01
Показатели анализов крови			
Лейкоциты, · 10⁹/л	5,9 (4,2-7,5)	6,1 (4,8-8,1)	0,70
Нейтрофилы, · 10⁹/л	4,1 (2,9-5,6)	4,6 (3,4-6,3)	0,19
Лимфоциты, · 10⁹/л	1,0 (0,7-1,3)	0,9 (0,7-1,3)	0,45
СРБ, мг/л	89,4 (62,6-154,2)	106,5 (79,0-148,5)	0,02
ЛДГ, ед/л	654,5 (532,5-871,3)	732,0 (566,5-894,0)	0,46
Креатинин сыворотки, ммоль/л	93,4 (87,0-115,0)	95,5 (84,7-115,9)	0,81
Сопутствующая терапия, n (%)			
Противомалярийные препараты	63 (87,5)	173 (93,5)	0,13
Лопинавир+ритонавир	10 (13,9)	80 (43,2)	<0,01
Глюкокортикостероиды	31 (43,7)	39 (21,1)	<0,01
Азитромицин	54 (75,0)	157 (84,9)	0,07
Другие антибиотики	47 (65,3)	145 (78,4)	0,04
Низкомолекулярные гепарины	69 (95,8)	160 (86,5)	0,04

Примечание: * ИБС без перенесенного инфаркта миокарда, хроническая сердечная недостаточность I-II класса, фибрилляция предсердий, заболевание периферических артерий, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, подагра, хронические ЛОР-инфекции, гипотиреоз, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, бронхиальная астма. ИМТ - индекс массы тела; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; СРБ - С-реактивный белок; ЛДГ- лактатдегидрогеназа, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких

пе тофацитиниба и контрольной группе были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям, SpO_2 и различным лабораторным параметрам, включая количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки и рСКФ. Медианы содержания СРБ были высокими в обеих группах. Пациенты, получавшие тофацитиниб, имели меньший объем зон “матового стекла” по данным КТ по сравнению с контрольной группой, хотя практически у всех пациентов целевой уровень SpO_2 удавалось поддерживать путем введения увлажненного кислорода через носовые канюли, т.е. они не нуждались в высокопоточной оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких. В то же время при анализе проводимой терапии были выявлены достоверные различия между двумя группами. В частности, в группе тофацитиниба доля пациентов, получавших глюкокортикостероиды, была в два раза больше, чем в контрольной группе (43,7% и 21,1% соответственно; p=0,001).

Во время госпитализации умерли или были интубированы 9 (12,5%) из 72 пациентов, получавших тофацитиниб, и 26 (14,1%) из 185 пациентов, получавших только стандартную терапию (ОР 0,92; 95% ДИ 0,33–2,56). На ИВЛ были переведены 5 (6,9%) пациентов в группе тофацитиниба и 24 (13,0%) пациента в контрольной группе (ОР 0,46; 95% ДИ 0,11-1,99), а 8 (11,1%) и 21 (11,4%) пациентов в двух группах, соответственно, умерли в стационаре (ОР 1,25; 95% ДИ 0,44–3,54).

С помощью метода Каплана-Мейера мы не выявили различий кумулятивной частоты первичной или вторичных конечных точек между двумя группами (рис. 1). По данным регрессионного анализа Кокса, добавление тофацитиниба к стандартному лечению не привело к

papers2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:20 Page 26

ТАБЛИЦА 2. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов с нормальной Sp_2O

Параметр	Группа тофацитиниба, n=59	Контрольная группа, n=68	p
Возраст, годы	52 (45-62)	57 (44-65)	0,38
Мужской пол, n (%)	33 (55,9)	38 (55,9)	1,00
ИМТ, кг/м²	29,2 (27,2-32,8)	28,7 (26,5-33,5)	0,76
Время от начала заболевания до госпитализации, дни	9 (7-12)	8 (5-11)	0,12
Положительная ПЦР на COVID-19, n (%)	37 (62,7)	31 (45,6)	0,07
Персистирующая лихорадка, n (%)	48 (81,4)	43 (63,2)	0,03
СРБ>50 мг/л, n (%)	30 (50,8)	65 (95,6)	<0,01
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Артериальная гипертония	27 (45,8)	32 (47,1)	1,00
Сахарный диабет	11 (18,6)	11 (16,2)	0,82
Ожирение	16/42 (38,1)	22/49 (44,9)	0,53
Инсульт в анамнезе	2 (3,4)	1 (1,5)	0,60
Инфаркт миокарда в анамнезе	3 (5,1)	2 (2,9)	0,66
Злокачественное новообразование	3 (5,1)	2 (2,9)	0,66
ХОБЛ	1 (1,7)	2 (2,9)	1,00
Другое*	26 (44,1)	32 (47,1)	0,86
SpO_2, %	95 (94-96)	94 (94-95)	<0,01
Степень поражения легких по КТ, n (%)			
0-24%	10 (16,9)	2 (2,9)	0,01
25-49%	41 (69,5)	22 (32,4)	<0,01
50-74%	8 (13,6)	32 (47,1)	<0,01
≥75	0	6 (8,8)	0,03
Нет данных	0	6 (8,8)	0,03
Температура тела (подмышечная), °С	38,0 (37,5-38,5)	37,4 (37,0-38,3)	<0,01
Показатели анализов крови			
Лейкоциты, · 10⁹/л	5,3 (4,3; 6,5)	6,1 (4,8; 8,1)	0,05
Нейтрофилы, · 10⁹/л	3,5 (2,7; 4,8)	4,3 (3,2; 6,2)	0,27
Лимфоциты, · 10⁹/л	1,1 (0,8; 1,6)	1,2 (0,8; 1,5)	0,71
СРБ, мг/л	53,0 (35,6; 87,6)	79,2 (60,3; 155,0)	<0,01
ЛДГ, ед/л	479,0 (406,0; 615,8)	608,0 (489,0; 792,5)	0,01
Креатинин сыворотки, ммоль/л	96,5 (84,5; 110,0)	98,9 (84,8; 110,1)	0,58
Сопутствующая терапия, n (%)			
Противомалярийные препараты	45 (76,3)	60 (88,2)	0,10
Лопинавир+ритонавир	5 (8,5)	9 (13,2)	0,57
Глюкокортикостероиды	33 (57,9)	15 (22,1)	<0,01
Азитромицин	38 (64,4)	53 (77,9)	0,12
Другие антибиотики	35 (59,3)	50 (73,5)	0,13
Низкомолекулярные гепарины	56 (94,9)	43 (63,2)	<0,01

Примечание: * ИБС без перенесенного инфаркта миокарда, хроническая сердечная недостаточность I-II класса, фибрилляция предсердий, заболевание периферических артерий, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, подагра, хронические ЛОР-инфекции, гипотиреоз, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, бронхиальная астма. ИМТ - индекс массы тела; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; СРБ - С-реактивный белок; ЛДГ- лактатдегидрогеназа

снижению риска развития первичной или вторичных исходов (табл. 3).

Пациенты с нормальной сатурацией кислорода. Исходно SpO_2 в покое была нормальной (>93%) у 127 пациентов. 59 из них получали тофацитиниб в дополнение к стандартному лечению, а 68 – только стандартную терапию. Две группы были сопоставимы по различным параметрам, включая возраст, пол, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, SpO_2, количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, сывороточный уровень креатинина. Как и в когорте 1, пациенты в группе тофацитиниба имели меньший объем зон “матового стекла” и более низкую медиану СРБ по сравнению с контрольной группой. Доля пациентов, получавших лечение глюкокортикостероидами и низкомолекулярными гепаринами, в группе тофацитиниба была значительно выше, чем в контрольной группе.

Первичная комбинированная конечная точка (смерть или перевод на ИВЛ) была достигнута у 1 (1,7%) из 59 пациентов, получавших тофацитиниб со стандартной терапией, и у 3 (4,4%) из 68 пациентов, получавших только стандартное лечение (ОР 0,83; 95% ДИ 0,07-9,44). Ни одному пациенту в группе тофацитиниба не потребовалась ИВЛ, тогда как 3 (4,4%) пациента в контрольной группе были интубированы во время пребывания в больнице (p=0,25). В группе тофацитиниба во время госпитализации умер 1 (1,7%) пациент, а в контрольной группе – 3 (4,4%) больных (ОР 1,10; 95 ДИ 0,10–12,46).

По данным анализа Каплана-Мейера, комбинированная терапия не имела преимуществ перед стандартной терапией по эффективности (рис. 2). При регрессионном анализе Кокса добавление тофацитиниба к стандартному лечению также не привело к снижению риска комбинированной первичной или вторичных конечных точек по сравнению со стандартной терапией (табл. 3).

papers2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:20 Page 27

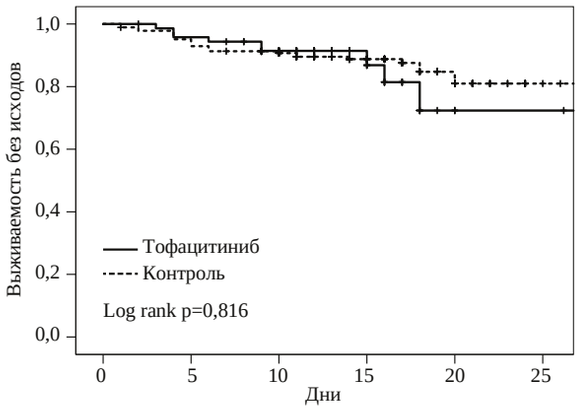

Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без исходов (смерть или интубация) в когорте 1

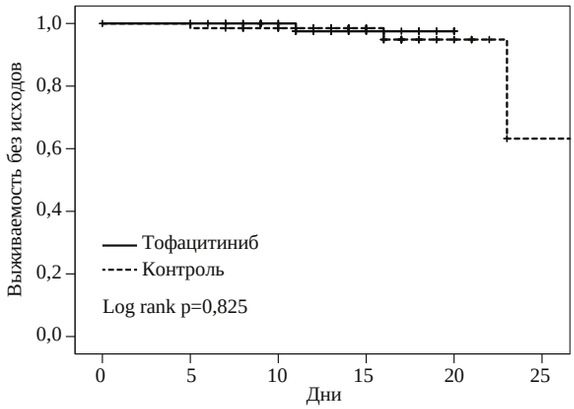

Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без исходов (смерть или интубация) в когорте 2

Пациенты, получавшие глюкокортикоиды. Во время госпитализации 118 пациентов, включенных в исследование TOFA-COV-2, получали дексаметазон внутривенно (табл. 4). Среди 70 пациентов со сниженной SpO_2, которым вводили глюкокортикостероиды, первичная конечная точка (смерть или перевод на ИВЛ) была достигнута у 4 (12,9%) из 31 пациента в группе тофацитиниба и у 11 (28,2%) из 39 пациентов в контрольной группе. ИВЛ потребовалась 1 (3,2%) и 10 (25,6%) пациентам, соответственно, а 4 (12,9%) пациента, получавших тофацитиниб и глюкокортикостероиды, и 9 (23,1%) пациентов, получавших только глюкокортикостероиды, умерли. Все различия частоты конечных точек между двумя группами не достигли статистической значимости в однофакторной модели регрессии Кокса.

Среди 48 пациентов с нормальной SpO_2, получавших глюкокортикостероиды, комбинированная первичная конечная точка была достигнута у 1 (3,0%) из 31 пациента группы тофацитиниба, и у 2 (13,3%) из 15 пациентов контрольной группы. Различия частоты первичной и вторичных конечных точек между двумя группами в этой когорте также не достигли статистической значимости в однофакторной модели регрессии Кокса.

Безопасность. Побочные эффекты были выявлены у 34 (26,0%) из 131 пациента, получавшего тофацитиниб (табл. 5). Лечение тофацитинибом было прекращено у 7 (5,3%) пациентов из-за быстрого нарастания гипоксии (n=2) или серьезных побочных эффектов (n=5), которые включали инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (n=1), бактериальный сепсис (n=2), тромбоз яремной вены (n=1) и бактериальный колит (n=1).

Обсуждение

В нашем исследовании терапия тофацитинибом в дополнение к стандартному лечению не уменьшала риск наступления комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя смерть или перевод на ИВЛ, у пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней тяжести. У большинства пациентов наблюдались признаки системного воспаления, т.е. персистирующая лихорадка и/или повышенный уровень СРБ. Улучшения исходов не было отмечено ни у пациентов, которым требовалась кислородная поддержка на момент начала приема тофацитиниба, ни у пациентов с нормальной SpO_2. В скорректированной многофакторной модели регрессии Кокса в обеих когортах больных добавление тофацитиниба к стандартной терапии не привело к снижению риска смерти или интубации или двух конечных точек по отдельности.

Тем не менее, у больных со сниженной и нормальной SpO_2 тофацитиниб по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19 имел недостоверные преимущества перед контролем. Среди пациентов, нуждавшихся в респираторной поддержке на момент включения в исследования, частота смерти

ТАБЛИЦА 3. Влияние лечения тофацитинибом на первичные и вторичные исходы по сравнению со стандартной схемой терапии в двух когортах пациентов (многофакторная модель регрессии Кокса)

Когорты/конечные точки	Нескорректированное ОР (95% ДИ)	p	Скорректированное ОР (95% ДИ)	p
Пациенты со сниженной SpO_2				
Смерть или перевод на ИВЛ	0,91 (0,42−1,97)	0,82	0,92 (0,33-2,56)	0,87
Перевод на ИВЛ	0,67 (0,25−1,78)	0,42	0,46 (0,11-1,99)	0,30
Смерть	1,24 (0,54−2,84)	0,62	1,25 (0,44-3,54)	0,67
Пациенты с нормальной SpO_2				
Смерть или перевод на ИВЛ	0,76 (0,07−8,57)	0,83	0,83 (0,07-9,44)	0,88
Перевод на ИВЛ	-	-	-	-
Смерть	0,99 (0,09−11,08)	0,99	1,10 (0,10 − 12,46)	0,94

papers2.qxp_Layout 1 10.06.2021 09:52 Page 28

ТАБЛИЦА 4. Частота неблагоприятных исходов в выборке пациентов со сниженной и нормальной SpO_2, получавших глюкокортикостероиды (однофакторная модель регрессии Кокса)

Конечные точки	Глюкокортикостероиды и тофацитиниб	Глюкокортикостероиды без тофацитиниба	ОР (95% ДИ)	p
Пациенты со сниженной SpO_2				
Число больных	31	39		
Смерть или перевод на ИВЛ	4 (12,9)	9 (23,1)	0,722 (0,219-2,385)	0,593
Перевод на ИВЛ	1 (3,2)	10 (25,6)	0,135 (0,017-1,065)	0,057
Смерть	4 (12,9)	11 (28,2)	0,517 (0,162-1,651)	0,266
Пациенты с нормальной SpO_2				
Число больных	33	15		
Смерть или перевод на ИВЛ	1 (3,0)	2 (13,3)	0,791 (0,046-13,597)	0,871
Перевод на ИВЛ	0	2 (13,3)	не применимо	0,631
Смерть	1 (3,0)	2 (13,3)	0,791 (0,046-13,597)	0,871

или интубации составила 12,5% и 14,1% в группе тофацитиниба и контрольной группе, соответственно, а среди пациентов с нормальной SpO_2 – 1,7% и 4,4%. Эти различия могли быть связаны с более частым применением глюкокортикостероидов в группе тофацитиниба. В исследовании RECOVERY дексаметазон снижал летальность только у госпитализированных пациентов с более тяжелым COVID-19 [7]. Однако благоприятное влияние терапии глюкокортикостероидами на течение COVID-19 нельзя исключить и у пациентов с выраженной воспалительной реакцией даже при отсутствии гипоксии.

В исследовании ACTT-2 положительные эффекты комбинированного лечения барицитинибом и ремдесивиром включали сокращение времени до выздоровления на 1 день и более выраженное улучшение клинического статуса по шкале [16]. Мы не оценивали эти показатели в нашем исследовании, так как в ретроспективной его части у пациентов контрольной группы получить достоверную информацию о сроках клинического улучшения было сложно. Еще труднее было оценить время до выздоровления у пациентов с нормальной SpO_2. В связи с этим для анализа эффективности тофацитиниба у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией мы использовали “твердые” конечные точки – смерть от любых причин во время госпитализации или перевод на ИВЛ, предупреждение которых представляет собой более важную задачу, чем относительно небольшое уменьшение срока до выздоровления или улучшения состояния пациентов.

Использование глюкокортикостероидов было запрещено протоколом исследования ACTT-2, хотя эти препараты можно было применять по стандартным показаниям, включая септический шок и ОРДС. В исследовании ACTT-2 дексаметазон использовался только у 6,0% пациентов в группе барицитиниба. Напротив, системные глюкокортикостероиды применяли у 82% пациентов, которые были включены в группу тоцилизумаба в исследовании RECOVERY. Добавление тоцилизумаба к глюкокортикостероидам привело к снижению риска смерти от любых причин на 21%, тогда как этого преимущества не наблюдалось у пациентов, не получавших глюкокортикостероиды [12]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с COVID-19 тоцилизумаб и, возможно, другие иммуномосупрессивные препараты следует назначать в дополнение к терапии глюкокортикостероидами. В нашем исследовании 31,2% пациентов получали дексаметазон внутривенно. Следует отметить, что набор в исследование TOFA-COV-2 проводился в начале пандемии COVID-19 в России, когда эффективность глюкокортикостероидов еще вызывала сомнение. В выборке больных со сниженной SpO_2, которым вводили дексаметазон, добавление тофацитиниба к стандартной терапии сопровождалось более чем двукратным снижением частоты комбинированной конечной точки (смерти или ИВЛ) по сравнению с контрольной группой (12,9% против 28,2%). Как частота интубации, так и общая летальность также были ниже в группе тофацитиниба. Однако различия между двумя группами не достигли статистической значимости, вероятно, из-за ограниченного числа пациентов. Частота первичной и вторичных конечных точек была низкой у пациентов с нормальной SpO_2 и не различалась между двумя группами. Терапия тофацитинибом хорошо переносилась пациентами исследуемой когорты и была отменена только у 5,4% пациентов.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, оно было нерандомизированном, а набор пациентов в контрольную группу осуществлялся ретроспективно на основании медицинской документации. Это не позволяло исключить возможность системной

ТАБЛИЦА 5. Нежелательные явления у 131 пациента, получавшего тофацитиниб

Нежелательные явления	n (%)
Повышение активности печеночных ферментов	14 (10,7)
Бактериальная пневмония	6 (4,6)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (1,5)
Бактериальный сепсис	2 (1,5)
Бактериальный колит	1 (0,8)
Анемия	2 (1,5)
Лейкопения	1 (0,8)
Тромбоз яремной вены	1 (0,8)
Кожные высыпания	1 (0,8)
Пародонтит	1 (0,8)
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	1 (0,8)
Острое повреждение почек, потребовавшее диализа	1 (0,8)
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (0,8)

papers2.qxp_Layout 1 10.06.2021 09:55 Page 29

ошибки, связанной с отбором пациентов (*selection bias*). Чтобы исключить эффект различных факторов, способных повлиять на результаты лечения, в многофакторную модель Кокса была внесена поправка на *propensity matching score*. Следует отметить, что в обеих выборках в группах тофацитиниба объем поражения легочной ткани был ниже, а частота применения глюкокортикостероидов, наоборот, оказалась выше, чем в контрольных группах. Во-вторых, статистическая сила нашего исследования была ограниченной, особенно среди пациентов с нормальной SpO_2, учитывая низкую частоту событий. Тем не менее, мы провели первое достаточно крупное контролируемое исследование с целью изучения эффективности тофацитиниба в профилактике неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Заключение

Применение тофацитиниба в дополнение к стандартной терапии не привело к снижению риска смерти или перевода на ИВЛ у пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения как с пониженной, так и нормальной SpO_2. У пациентов группы тофацитиниба, особенно получавших глюкокортикостероиды, частота комбинированной первичной конечной точки (смерть или интубация) и вторичных конечных точек была ниже, чем в контрольной группе, однако все различия между группами сравнения не достигли статистической значимости.

Конфликт интересов: нет.

1. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. N Engl J Med 2020;383(23):2255-73.
2. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. Theranostics 2021;11(1):316-29.
3. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. Клин фармакол тер 2020;29(2):21-9 [Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):21-9 (In Russ.)].
4. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. Клин фармакол тер 2020;29(3):25-36 [Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(3):25-36 (In Russ.)].
5. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2020;9(4):26-38 [Ruzhentsova TA, Chukhlyaev PV, Khavkina DA, et al. Efficacy and safety of favipiravir in a complex therapy of mild to moderate COVID-19. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie 2020;9(4): 26-38(In Russ.)].
6. Cavalli G, Farina N, Campochiaro C, et al. Repurposing of biologic and targeted synthetic anti-rheumatic drugs in COVID-19 and hyper-inflammation: A comprehensive review of available and emerging evidence at the peak of the pandemic. Front Pharmacol 2020;11:598308.
7. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384(8):693-704.
8. Malgie J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. Clin Infect Dis 2020 Sep 23:ciaa1445
9. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021;181(1):32-40.
10. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020;383(24):2333-44.
11. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. Клин фармакол тер 2020; 29(4):17-25 [Moiseev S, Avdeev S, Tao E, et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):17-25 (In Russ.)].
12. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021;397(10285):1637-45.
13. Новиков П.И., Шевцова Т.П., Щеголева Е.М., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность. Клин фармакол тер 2021;30(1):51-60 [Novikov P, Shevtsova T, Shchegoleva E, Moiseev S. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):51-60 (In Russ.)].
14. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, et al. Pharmaco-immunomodulatory therapy in COVID-19. Drugs 2020;80(13):1267-92.
15. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet 2020;395(10223):e30-e1.
16. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2021;384(9): 95-807.
17. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS: A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19 definition and evaluation. Radiology 2020;296(2):E97-104.
18. Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. Drugs 2017;77(18):1987-2001.
19. Moiseev S, Avdeev S, Brovko M, et al. Outcomes of intensive care unit patients with COVID-19: a nationwide analysis in Russia. Anaesthesia 2021;76 Suppl 3:11-2.

Tofacitinib in patients with COVID-19: a multicenter non-randomized controlled study

S. Moiseev[1], N. Bulanov[1], A. Zykova[2], M. Brovko[1], P. Novikov[1], L. Akulkina[1], N. Chichkova[3], N. Trushenko[4], M. Lukina[5], Y. Sorokin[1], E. Tao[1], E. Filatova[1], A. Kitbalyan[1,2], P. Potapov[1,2], L. Ermolova[1], O. Suvorova[1], S. Avdeev[1], V. Fomin[3]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [2]Department of Internal Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, [3]Vinogradov Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [4]Clinic of Pulmonology and Respiratory Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [5]Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficacy of tofacitinib in addition to standard therapy versus standard treatment alone in reducing the risk of invasive mechanical ventilation or death in patients with COVID-19 pneumonia.

Material and methods. In a multicenter nonrandomised controlled trial, we recruited patients with bilateral COVID-19 pneumonia involving at least 25% of lung tissue and associated with reduced oxygen saturation, increased C-reactive protein (≥50 mg/L), and/or persisting fever. Tofacitinib was administered in addition to standard of care therapy. Comparators who received standard of care alone were selected randomly from the population of patients admitted to the three clinics of Sechenov University. Study end-points (death or requirement for mechanical ventilation) were evaluated separately in the cohorts of patients with oxygen saturation at rest ≤93% and >93%. Hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated using Cox regression analysis adjusted for inverse propensity score weighting.

Results. Overall, 384 patients with COVID-19 (212 males; median age 60 years) were enrolled in our study and were treated with tofactinib (n=131) or standard of care alone

papers2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:20 Page 30

(n=253). The percentages of patients who started mechanical ventilation or died during hospitalization in the tofacitinib and control groups were 12.5% (9/72) vs. 14.1% (26/185) among patients who required respiratory support (HR 0.92, 95% CI 0.33-2.56), and 1.7% (1/59) vs. 4.4% (3/68) in those with normal oxygen saturation (HR 0.83; 95 CI 0.07-9.44).

Conclusion. Tofacitinib in addition to standard of care therapy did not reduce the risk of invasive mechanical ventilation or death in patients with COVID-19, although the analysis of these outcomes favored JAK-inhibitor, particularly among patients with reduced SpO_2 treated with glucocorticoids.

Key words. *COVID-19, JAK-inhibitors, tofacinib.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Moiseev S, Bulanov N, Zykova A, et al. Tofacitinib in patients with COVID-19: a multicenter non-randomized controlled study. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):22-30 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-22-30.

Ритуксимаб в лечении системной склеродермии

Т.П. Шевцова[1], В.Б. Надточеева[2], С.В. Нимирицкая[2], Л.А. Акулкина[1], Н.М. Буланов[1], П.И. Новиков[1]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, [2]Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова

Для корреспонденции: Т.П. Шевцова. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва 119435, Россолимо, 11/5. tpshevcova@gmail.com.

Для цитирования: Шевцова Т.П., Надточеева В.Б., Нимирицкая С.В. и др. Ритуксимаб в лечении системной склеродермии. Клин фармакол тер 2021;30(2):31-35 [Shevtsova T, Nadtocheeva V, Nimiritskaya S, et al. Rituximab in systemic sclerosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):31-35 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-31-35.

Цель. Оценка влияния ритуксимаба на течение интерстициального поражения легких, фиброз кожи и суставной синдром у пациентов с системной склеродермией (ССД).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включали всех пациентов с ССД, которые получали лечение ритуксимабом. Диагноз ССД устанавливали в соответствии с классификационными критериями ACR-EULAR 2013 г. Эффективность ритуксимаба оценивали через 1 год, а также в конце наблюдения на основании динамики форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких по оксиду углерода (DLCO), счета DAS-28 ESR/CRP и модифицированного кожного счета по Роднану.

Результаты. Ритуксимаб применяли у 14 больных ССД в возрасте в среднем 50,5 лет (от 29 до 66 лет), в том числе 12 женщин. У 13 из них имелось интерстициальное поражение легких. Все пациенты ранее получали глюкокортикостероиды и/или различные иммуносупрессивные препараты, в том числе циклофосфамид и микофенолата мофетил. Медиана ФЖЕЛ после лечения ритуксимабом достоверно не изменилась, а медиана DLCO достоверно увеличилась. Снижения этих показателей ни у одного пациента отмечено не было. У 10 (71,4%) пациентов, получавших лечение ритуксимабом, через год выявлено уменьшение модифицированного кожного счета по Роднану, а у 4 пациентов этот показатель не изменился. Медианы счета DAS-28/CRP и DAS-28/ESR достоверно снизились через год после начала лечения ритуксимабом (p=0,007 и p=0,017, соответственно). У пациентов, получавших глюкокортикостероиды, средняя суточная доза преднизолона через год была достоверно ниже исходной (p=0,043). Переносимость ритуксимаба (медиана длительности лечения 2 года; от 1 до 6 лет) в целом была хорошей.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что ритуксимаб оказывает стабилизирующее влияние на показатели функции легких, вызывает уменьшение фиброза кожи и суставного синдрома у части больных ССД, не ответивших на другие иммуносупрессивные препараты.

Ключевые слова. *Системная склеродермия, ритуксимаб, интерстициальное поражение легких, фиброз кожи.*

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание, сопровождающееся вовлечением в воспалительный процесс соединительной ткани и проявляющееся изменениями кожи, поражением внутренних органов, сосудов и суставов [1]. ССД характеризуется одним из наиболее высоких уровней смертности среди системных заболеваний соединительной ткани [2]. Прогрессирующее интерстициальное поражение легких является ведущей причиной смерти при ССД [3], при этом возможности терапии до сих пор ограничены [4]. Патогенез ССД изучен недостаточно, однако полагают, что ключевую роль в развитии данного системного заболевания играют иммунологические нарушения, в том числе активация В-клеточного звена иммунитета [5-8]. Результаты опубликованных ранее серий наблюдений и неконтролируемых исследований продемонстрировали возможную эффективность ритуксимаба (химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на поверхности В-лимфоцитов) в лечении поражения кожи и легких у пациентов с ССД [9-22]. В исследовании European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) и в проспективном когортном исследовании было отмечено, что у пациентов, получавших лечение ритуксимабом, наблюдались положительная динамика поражения кожи, особенно у пациентов с диффузной формой, а также стабилизация показателей функции внешнего дыхания [23,24]. Ритуксимаб характеризовался хорошим профилем безопасности у пациентов с ССД [23].

Целью ретроспективного исследования была оценка влияния ритуксимаба на течение интерстициального поражения легких,

papers2.qxp_Layout 1 10.06.2021 10:01 Page 32

ние интерстициального поражения легких, фиброз кожи и суставной синдром у пациентов с ССД.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали всех пациентов с ССД, которые получали лечение ритуксимабом в клинике им. Е.М. Тареева с 2010 по 2020 г. Диагноз системной склеродермии устанавливали в соответствии с классификационными критериями ACR-EULAR 2013 года [25].

Регистрировали демографические показатели, длительность заболевания от возникновения первого "не-Рейно" симптома, клиническую форму, данные о предшествующем лечении другими препаратами и их дозировки, модифицированный кожный счет по Роднану, наличие/отсутствие легочного фиброза, форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) в % от должной, диффузионную способность легких по оксиду углерода (DLCO) в % от должной, число болезненных и припухших суставов, DAS-28 ESR/CRP, уровень С-реактивного белка (СРБ), число инфузий и дозировку ритуксимаба, данные о сопутствующем лечении иммуносупрессивными средствами и глюкокортикостероидами.

Эффективность ритуксимаба оценивали через 1 год, а также в конце наблюдения на основании динамики показателей функции легких, суставного синдрома и кожного счета. Критерием прогрессирования легочного фиброза считали снижение ФЖЕЛ по крайней мере на 10% и/или DLCO по крайней мене на 15% [26]. Критерием прогрессирования кожного фиброза считали нарастание кожного счета более чем на 5 баллов или увеличение кожного счета по крайней мере на 25% [27]. Динамику суставного синдрома оценивали на основании индекса активности DAS-28 ESR/CRP.

Безопасность ритуксимаба оценивали на основании нежелательных явлений, в том числе гипогаммаглобулинемии [28] и инфекций.

Статистический анализ. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. Демографические и исходные клинические характеристики представлены в виде медианы и межквартильного интервала для непрерывных переменных и в виде процентов для категориальных переменных. Сравнение непрерывных переменных проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Категориальные переменные между группами сравнивали при помощи точного теста Фишера или критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при p менее 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения STATISTICA 13.

Результаты

Характеристика пациентов. Ритуксимаб применяли у 14 больных ССД в возрасте в среднем 50,5 лет (от 29 до 66 лет), в том числе 12 женщин. Медиана продолжительности болезни с момента появления первого "не-Рейно" симптома составила 5,7 лет (от 2 до 19 лет). У большинства больных была диагностирована лимитированная форма ССД (табл. 1) и определялся антинуклеарный фактор (АНФ) в титре выше 1:160. Антитела к топоизомеразе были выявлены у 3 (21,4%) пациентов, антицентромерные антитела – у 4 (28,5%). Предшествующее лечение циклофосфамидом проводилось 5 (35,7%) пациентам, микофенолата мофетилом – 6 (42,8%), азатиоприном – 4 (28,5%), гидроксихлорохином – 6 (42,8%), колхицином – 1 (11,1%), D-пеницилламином – 1 (%).

ТАБЛИЦА 1. Демографическая и клинико-иммунологическая характеристика больных

	Значения
Женщины, n (%)	12 (85,7)
Возраст, годы	50,5 (36; 64)
Клиническая форма, n (%)	
диффузная	4 (28,6)
лимитированная	10 (71,4)
Давность болезни, годы	5,3 (2,4; 8.1)
Давность болезни, n (%)	
≤5 лет	7 (50)
>5 лет	7 (50)
Синдром Рейно, n (%)	14 (100)
Дигитальные рубчики, n (%)	5 (35,7)
Интерстицальное поражение легких, n (%)	13 (92,8)
Снижение ФЖЕЛ ≤80% от должной, n (%)	4 (28,6)
Снижение DLCO ≤80% от должной, n (%)	10 (71,4)
Мышечно-скелетные проявления, n (%)	10 (71,4)
АНФ в титре >1:160, n (%)	13 (92,8)
антитела к топоизомеразе (anti-Scl-70)	3 (21,4)
антицентромерные антитела (ACA)	4 (28,6)
Перекрестный синдром, n (%)	5 (35,7)
полимиозит	2 (14,3)
синдром Шегрена	2 (14,3)
системная красная волчанка	1 (7,1)
Медиана дозы преднизолона, мг/сут	8,8 (3,3; 13,7)

У 13 из 14 больных показанием к лечению ритуксимабом было сохранение или прогрессирование интерстициального поражения легких на фоне предшествующей терапии. У одного пациента с перекрестным синдромом (ССД + системная красная волчанка) ритуксимаб был назначен в связи с наличием суставного синдрома и гематологических нарушений. Всем больным ритуксимаб вводили внутривенно в дозе 500 или 1000 мг после премедикации метилпреднизолоном (250-500 мг внутривенно). При этом трое больных получили 2 г (2 инфузии по 1000 мг с интервалом в 6 месяцев), двое – 3 г (3 инфузии по 1000 мг с интервалом в 6 месяцев), одна – 4 г (4 инфузии по 1000 мг с интервалом в 6 месяцев), семь – 5 г (5 инфузий по 1000 мг с интервалом в 6 месяцев), одна – 9,5 г (8 инфузий по 1000 мг с интервалом в 6 месяцев, далее 3 инфузии по 500 мг с интервалом в 6 месяцев), одна – 14 г (2 г – индукционная доза, затем 12 инфузий по 1000 мг каждые 6 месяцев).

Во время лечения ритуксимабом 10 (71,4%) пациентов получали лечение глюкокортикостероидами, при этом медиана дозы преднизолона составила 8,8 мг/сут (от 5 до 25 мг/сут). У 6 (42,8%) пациентов ритуксимаб применяли в комбинации с микофенолата мофетилом (у 4) или азатиоприном (у 2). Гидроксихлорохин получали 5 пациентов, колхицин – 1.

Поражение легких. Медиана ФЖЕЛ после лечения ритуксимабом достоверно не изменилась, а медиана DLCO достоверно увеличилась (табл. 2). Снижения ФЖЕЛ или DLCO ни у одного пациента отмечено не было. Увеличение ФЖЕЛ наблюдалось у 7 (50,0%) из 14 больных, а увеличение DLCO – у 8 (57,1%).

Фиброз кожи. У 10 (71,4%) пациентов, получавших

papers2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:20 Page 33

ТАБЛИЦА 2. Динамика кожного счета, показателей легочной функции, суставного синдрома, показателей воспаления и суточной дозы глюкортикостероидов на фоне лечения ритуксимабом

Параметры	Исходно	Через год	p
ФЖЕЛ, % от должной	79 (63; 81)	83 (76; 86)	0,111
DLCO, % от должной	66 (42; 81)	75 (49; 85)	0,004
Кожный счет, баллы	9,3 (5,5; 12,3)	8,3 (5,0; 11,2)	0,024
DAS-28/CRP	3,7 (2,8; 4,1)	2,8 (2,2; 3,3)	0,007
DAS-28/ESR	3,2 (2,1; 4,1)	2,6 (2,0; 3,0)	0,017
СРБ, мг/л	8,9 (3,5; 13,9)	4,1 (2,2; 6,9)	0,051
Преднизолон, мг/сут	10,8 (4,5; 15,6)	6,5 (2,4; 12,0)	0,043

лечение ритуксимабом, через год выявлено уменьшение кожного счета по Роднану, у а 4 пациентов этот показатель не изменился. Наиболее выраженное снижение кожного счета (на 4-5 баллов) наблюдалось у трех пациентов с диффузной формой ССД (двое из них получали дополнительно микофенолата мофетил в дозе 1000 мг/сут) и у одной пациентки с лимитированной формой ССД и исходным кожным счетом, составлявшим 13 баллов (помимо ритуксимаба она получала терапию азатиоприном).

Суставной синдром. Медианы счета DAS-28/CRP и DAS-28/ESR достоверно снизились через год после начала лечения (p=0,007 и p=0,017). Случаев усиления суставного синдрома на фоне лечения ритуксимабом не было.

Показатели воспаления и сопутствующее лечение. Уровень СРБ во время лечения достоверно не изменился (p=0,051), однако у двух пациентов с исходно повышенным значением этого показателя он значительно снизился. У пациентов, получавших глюкокортикостероиды, средняя суточная доза преднизолона через год была достоверно ниже исходной (p=0,043) (табл. 2).

Безопасность ритуксимаба. Переносимость ритуксимаба (медиана длительности лечения 2 года; от 1 до 6 лет) в целом была хорошей. Случаев смерти или тяжелых побочных эффектов зарегистрировано не было. У 3 (21,4%) больных развилась гипогаммаглобулинемия через 3-6 месяцев от начала лечение ритуксимабом. Двое из этих больных получали сочетанную терапию микофенолата мофетилом 1000 мг/сут, одна – азатиоприном 100 мг/сут, а один пациент ранее получал циклофосфамид в суммарной дозе 6000 мг. У 1 (7,1%) пациентки после 2 инфузий ритуксимаба препарат был отменен, учитывая отсутствие CD19+ клеток в периферической крови. У 1 (7,1%) пациентки, получавшей ритуксимаб в комбинации с азатиоприном 100 мг/сут, в течение 6 месяцев наблюдались частые острые респираторные вирусные инфекции и рецидивирующий цистит. У 1 (7,1%) пациента третья инфузия ритуксимаба была отложена в связи с развитием флегмоны голени и сухой гангрены пальцев стоп, что потребовало проведение ампутации первого и третьего пальцев левой стопы.

Обсуждение

В нашем ретроспективном исследовании лечение ритуксимабом (медиана дозы 2 г за 12 мес) оказывало благоприятное влияние на показатели функции легких, кожный счет по Роднану и суставной синдром у 14 больных ССД. В исследование были включены пациенты с развернутой формой заболевания, медиана длительности которого составляла около 6 лет. Все больные ранее получали глюкокортикостероиды и/или различные иммуносупрессивные препараты, включая циклофосфамид и микофенолата мофетил. Более чем у 70% пациентов до назначения ритуксимаба отмечалось снижение DLCO менее 80% от должного, хотя ФЖЕЛ была снижена только у 28% больных. При лечении ритуксимабом ни у одного больного не было отмечено ухудшения этих показателей. Медиана ФЖЕЛ существенно не изменилась, в то время как медиана DLCO достоверно увеличилась, хотя клинически значимого нарастания DLCO мы не наблюдали ни в одном случае. Приведенные данные свидетельствуют о том, что лечение ритуксимабом может затормозить прогрессирование интерстициальной болезни легких по крайней мере у части пациентов с ССД.

Сходные результаты были получены в других исследованиях [10,14-17,21,22]. В клиническом исследовании у 63 больных ССД с поражением легких, включенных в базу данных EUSTAR, лечение ритуксимабом предупреждало дальнейшее снижение ФЖЕЛ по сравнению с контролем [24]. Л.П. Ананьева и соавт. в неконтролируемом исследовании у 27 пациентов с ССД выявили статистически значимое увеличение ФЖЕЛ через год после начала лечения ритуксимабом в 59% случаев, а клинически значимое – в 11% [29]. A Daoussis и соавт. наблюдали достоверное нарастание ФЖЕЛ в течение 2 лет наблюдения у 33 больных, получавших ритуксимаб, и отсутствие прироста ФЖЕЛ в контрольной группе у 18 больных, которым проводилась терапия азатиоприном, микофенолата мофетилом или метотрексатом [15]. В то же время польза ритуксимаба не была подтверждена в самом крупном проспективном клиническом исследовании, в котором было сопоставлено течение поражения легких и кожи у 254 больных ССД, получавших ритуксимаб, и 9575 подобранных пациентов, которым не назначали моноклональные антитела к В-лимфоцитам [23]. В этом исследовании у 146 больных с интерстициальным поражением легких как ФЖЕЛ, так и DLCO оставались стабильными во время лечения ритуксимабом. Тем не менее, применение этого препарата не привело к снижению частоты клинически значимого ухудшения функции легких (снижение ФЖЕЛ более чем на 10%) по сравнению с контролем.

papers2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:20 Page 34

По данным многофакторного анализа Кокса, была выявлена тенденция к улучшению функции легких у пациентов с меньшей длительностью заболевания и ФЖЕЛ<80% от должной, однако этот эффект не был подтвержден при многофакторном анализе. Тенденция к улучшению функции легких была также отмечена при одновременном применении ритуксимаба и микофенолата мофетила.

Следует отметить, что все опубликованные исследования были нерандомизированными, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Интерстициальное поражение легких при ССД характеризуется постепенным ухудшением показателей функции легких, однако темпы прогрессирования варьируются в широких пределах. В одном исследовании было показано, что при отсутствии лечения иммуносупрессивными препаратами ФЖЕЛ у больных ССД с поражением легких снижается примерно на 4% за год [30], однако при естественном течении ССД могут наблюдаться периоды длительной стабилизации и даже улучшения ее отдельных проявлений. Для подтверждения возможности стабилизации интерстициального поражения легких под влиянием ритуксимаба необходимы рандомизированные клинические исследования. Тем не менее, применение этого препарата представляется оправданным у пациентов с прогрессирующим поражением легких, которые не отвечают на другие иммуносупрессивные средства, в частности циклофосфамид. Однако необходимо учитывать, что прогрессирование легочного фиброза на фоне иммуносупрессивной терапии может быть основанием для назначения антифиброзных препаратов, таких как нинтеданиб.

В нашей серии наблюдений лечение ритуксимабом привело к достоверному снижению медианы кожного счета по Роднану. Уменьшение кожного счета на 4-5 баллов наблюдалось у пациентов с наиболее выраженным фиброзом кожи. В проспективном исследовании Elhai и соавт. 32% из 254 больных получали ритуксимаб в связи с прогрессирующим фиброзом кожи. Авторы выявили достоверное снижение кожного счета при лечении ритуксимабом, а также двукратное увеличение вероятности улучшения кожного фиброза по сравнению с контролем [23]. Достоверное снижение кожного счета, особенно у пациентов с диффузной формой ССД, было выявлено и в исследовании Jordan и соавт. [24], а также в других небольших сериях наблюдений (от 5 до 20 пациентов) [9-19]. Следует отметить, что при ССД установить истинную эффективность препарата в отношении фиброза кожи при отсутствии контрольной группы сложно, учитывая возможность спонтанного улучшения в течение первых нескольких лет.

В нашем исследовании лечение ритуксимабом сопровождалось некоторым улучшением суставного синдрома, а также снижением повышенного уровня СРБ. Сходные данные были получены в исследовании Elhai и соавт. [23]. Концентрация СРБ у больных ССД коррелирует с активностью и тяжестью заболевания [31]. Кроме того, у пациентов, получавших глюкокортикостероиды в дозе 12,5-25 мг/сут в пересчете на преднизолон, на фоне лечения ритуксимабом удалось снизить их дозы. В исследовании Elhai и соавт. также было показано, что терапия ритуксимабом у пациентов с ССД вдвое увеличивает вероятность отмены или снижения доз глюкортикостероидов [23], что имеет важное значение для снижения риска развития субклинического или клинического атеросклероза [32], а также почечного криза [33].

Эффективность ритуксимаба, который вызывает быструю деплецию CD20+ В-лимфоцитов в периферической крови, подтверждает роль В-лимфоцитов в патогенезе ССД [34], хотя действие ритуксимаба может объясняться не только подавлением выработки аутоантител [35], но и другими механизмами. Например, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и реакции трансплантат против хозяина ритуксимаб оказывал действие на аутореактивные Т-лимфоциты [36, 37]. Обсуждается также возможность “перезагрузки” иммунной системы как о терапевтическом эффекте ритуксимаба [38].

Длительное лечение ритуксимабом у пациентов с ССД не сопровождалось развитием тяжелых побочных эффектов. В отдельных случаях наблюдались гипогаммаглобулинемия и рецидирующие инфекции верхних дыхательных путей или мочевыводящего тракта. Благоприятный профиль безопасности препарата был также продемонстрирован в исследовании Elhai и соавт., в котором нежелательные эффекты при длительном лечении ритуксимабом (медиана наблюдения также составила 2 года) отсутствовали у 70% из 254 больных ССД, а тяжелые побочные эффекты были зарегистрированы в 14% случаев [23].

Заключение

Основными ограничениями нашего исследования являются небольшое число пациентов, ретроспективный дизайн и отсутствие контрольной группы. Однако ССД относится к редким заболеваниям, а для ее лечения могут быть использованы различные иммуносупрессивные средства, а также антифиброзные средства (нинтеданиб) при наличии прогрессирующего интерстициального поражения легких. Эффективность ритуксимаба у пациентов с ССД в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучалась. Тем не менее, наши данные, как и результаты других исследований, свидетельствуют о том, что этот препарат может оказать стабилизирующее влияние на показатели функции легких и вызывает уменьшение фиброза кожи у части больных ССД, не ответивших на другие иммуносупрессивные средства.

Конфликт интересов: нет.

1. Elhai M, Avouac J, Kahan A, et al. Systemic sclerosis: Recent insights. Joint Bone Spine 2015;82(3):148-53.
2. Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology (Oxford) 2012;51(6):1017-26.

papers2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:20 Page 35

3. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2017;76(11):1897-905.
4. Volkmann ER,Tashkin DP. Treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A review of existing and emerging therapies. Ann Am Thorac Soc 2016;13(11):2045-56.
5. Abraham DJ,Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. Trends Immunol 2005;26(11):587-95.
6. Chizzolini C. T cells, B cells, and polarized immune response in the pathogenesis of fibrosis and systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 2008;20(6):707-12.
7. Gu YS, Kong J, Cheema GS, et al. The immunobiology of systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2008;38(2):132-60.
8. Hunzelmann N,Brinckmann J. What are the new milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? Ann Rheum Dis 2010; 69 Suppl 1:i52-6.
9. Bosello S, De Santis M, Lama G, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. Arthritis Res Ther 2010;12(2):R54.
10. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2015;44(4):428-36.
11. Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. Ann Rheum Dis 2010;69(1):193-7.
12. Thiebaut M, Launay D, Riviere S, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. Autoimmun Rev 2018;17(6):582-7.
13. Vilela VS, Maretti GB, Gama LM, et al. Rituximab for the therapy of systemic sclerosis: a series of 10 cases in a single center. Rev Bras Reumatol Engl Ed 2016;56(5):458-63.
14. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. Rheumatology (Oxford) 2010;49(2):271-80.
15. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Semin Arthritis Rheum 2017;46(5): 625-31.
16. Daoussis D, Tsamandas AC, Liossis SN, et al. B-cell depletion therapy in patients with diffuse systemic sclerosis associates with a significant decrease in PDGFR expression and activation in spindle-like cells in the skin. Arthritis Res Ther 2012;14(3):R145.
17. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Brickmann K, et al. Rituximab for systemic sclerosis: arrest of pulmonary disease progression in five cases. Results of a lower dosage and shorter interval regimen. Scand J Rheumatol 2014;43(3):257-8.
18. Smith V, Piette Y, van Praet JT, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. J Rheumatol 2013;40(1):52-7.
19. Smith V, Pizzorni C, Riccieri V, et al. Stabilization of microcirculation in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement following rituximab treatment: An open-label study. J Rheumatol 2016;43(5):995-6.
20. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. Autoimmun Rev 2015;14(11):1072-8.
21. Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2009;60(2):578-83.
22. Melsens K, Vandecasteele E, Deschepper E, et al. Two years follow-up of an open-label pilot study of treatment with rituximab in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis. Acta Clin Belg 2018;73(2):119-25.
23. 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.
24. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Ann Rheum Dis 2015;74(6):1188-94.
25. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2013;72(11):1747-55.
26. Le Gouellec N, Duhamel A, Perez T, et al. Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. PLoS One 2017;12(8):e0181692.
27. Maurer B, Graf N, Michel BA, et al. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. Ann Rheum Dis 2015;74(6):1124-31.
28. Boleto G, Avouac J, Wipff J, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: A 12-year longitudinal multi-center study. Semin Arthritis Rheum 2018;48(2):149-54.
29. 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.
30. Khanna D, Saggar R, Mayes MD, et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. Arthritis Rheum 2011;63(11):3540-6.
31. Muangchant C,Pope JE. The significance of interleukin-6 and C-reactive protein in systemic sclerosis: a systematic literature review. Clin Exp Rheumatol 2013; 31(2 Suppl 76):122-34.
32. Vettori S, Maresca L, Cuomo G, et al. Clinical and subclinical atherosclerosis in systemic sclerosis: consequences of previous corticosteroid treatment. Scand J Rheumatol 2010;39(6):485-9.
33. Guillevin L, Berezne A, Seror R, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. Rheumatology (Oxford) 2012;51(3):460-7.
34. Sakkas LI, Bogdanos DP. Systemic sclerosis: New evidence re-enforces the role of B cells. Autoimmun Rev 2016;15(2):155-61.
35. Youinou P, Hillion S, Jamin C, et al. B lymphocytes on the front line of autoimmunity. Autoimmun Rev 2006;5(3):215-21.
36. Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. Blood 2006;108(2):756-62.
37. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2007;110(8):2924-30.
38. Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. Respirology 2014;19(3):353-9.

Rituximab in systemic sclerosis

T. Shevtsova[1], V. Nadtocheeva[2], S. Nimiritskaya[2], L. Akulkina[1], N. Bulanov[1], P. Novikov[1]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [2]Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the effect of intravenous rituximab, a monoclonal antibody to B-cells, on interstitial lung disease, skin fibrosis and arthritis in patients with systemic sclerosis (SSc).

Material and methods. All SSc patients treated with rituximab were enrolled in a retrpospective study. SSc was diagnosed according to ACR-EULAR classification criteria (2013). We evaluated changes in forced vital capacity (FVC, % of predicted), carbon monoxide diffusing capacity (DLCO, % of predicted), DAS-28 ESR/CRP scores, and modified Rodnan skin score (mRSS) at 1 year of treatment and at the end of follow-up.

Results. Rituximab was administered to 14 SSc patients (median age 50.5 years, 12 females). Thirteen patients had interstitial lung disease. All patients were treated previously with glucocorticoids and various immunosuppressive agents, including cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. Median FVC remained stable during rituximab treatment, whereas median DLCO increased significantly at the end of follow-up (p=0.004). No patient presented with worsening of lung function parameters. mRRS decreased in 10 patients (71.4%) treated with rituximab and did not change in 4 patients. Median DAS-28/CRP and DAS-28/ESR scores decreased at 1 year of treatment with rituximab (p=0,007 and p=0,017, respectively). Median glucocorticoid dose at 1 year was significantly lower compared to baseline (p=0.043). Prolonged treatment with rituximab (median 2 years, from 1 to 6 years) was well-tolerated. There were no deaths or severe side effects.

Conclusion. Our findings suggest that rituximab may stabilise lung function and improve skin fibrosis in a proportion of patients with SSc who did not respond to previous immunosuppresive treatment.

Key words. *Systemic sclerosis, rituximab, interstitial lung disease, skin fibrosis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: T. Shevtsova, Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. tpshevcova@gmail.com.

To cite: Shevtsova T, Nadtocheeva V, Nimiritskaya S, et al. Rituximab in systemic sclerosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):31-35 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-31-35.

Периодическая болезнь: основные проблемы диагностики и лечения

В.В. Рамеев[1], А.Х. Симонян[2], М.В. Богданова[3], Л.В. Лысенко (Козловская)[1], С.В. Моисеев[1]

[1]Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва, Россия, [2]Кафедра внутренних болезней Ереванского медицинского университета им. Гераци, Ереван, Армения, [3]Главный Клинический Госпиталь МВД, Москва, Россия

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

Для цитирования: Рамеев В.В., Симонян А.Х., Богданова М.В. и др. Периодическая болезнь: основные проблемы диагностики и лечения. Клин фармакол тер 2021;30(2):36-43 [Rameev V, Simonyan A, Bogdanova M, et al. Familial Mediterranean fever: diagnostic issues and treatment options. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):36-43 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-36-43.

Цель. Определить спектр основных проблем диагностики и лечения периодической болезни (ПБ) и факторы риска равития АА-амилоидоза.

Материал и методы. В рамках обсервационного исследования ретроспективно изучены клиническая картина, показатели воспалительной активности и факторы риска развития АА-амилоидоза у 241 больного ПБ, наблюдавшегося в клинике им. Е.М.Тареева в период с 2000 по 2020 г. Проведена пилотная оценка маркера воспалительной активности нейтрофилов S100A12 методом твердофазного иммуноферментного анализа в 2 группах больных ПБ разной активности.

Результаты. Основными проявлениями ПБ были типичные приступы перитонита и/или плеврита, а также острого экссудативного артрита, которые практически всегда начинались в детском или подростковом возрасте. Несмотря на наличие характерной клинической картины, диагноз ПБ часто устанавливали поздно — спустя 20-30 лет после появления первых симптомов. Развитие АА-амилоидоза, проявлявшегося протеинурией различной степени выраженности и/или нарушением функции почек, наблюдалось у 60% больных. Ведущими факторами риска амилоидоза были острый экссудативный артрит, а также низкая приверженность больных к лечению. Важное значение для профилактики амилоидоза имеют своевременное выявление и подавление персистирующего субклинического воспаления. Результаты исследования свидетельствуют о том, что с этой целью может быть использован белок S100A12. Основой лечения ПБ остается колхицин, а в случае резистентности к этому препарату — ингибиторы интерлейкина-1, такие как канакинумаб.

Заключение. Поздняя диагностика ПБ указывает на низкую информированность врачей об этом заболевании, хотя несвоевременно начатое лечение может способствовать прогрессированию ПБ и развитию АА-амилоидоза.

Ключевые слова. *Периодическая болезнь, семейная средиземноморская лихорадка, аутовоспаление, АА-амилоидоз, перитонит, лихорадка, артрит, С-реактивный белок, SAA, S100A12 (кальгранулин).*

Первые упоминания о периодической болезни (ПБ), более известной в англоязычной литературе как семейная средиземноморская лихорадка, относятся к средневековью, однако клинические проявления были четко описаны во второй половине XX века [1-10], что позволило отличать это наследственное заболевание от других семейных периодических лихорадок. Если общим для всех периодических воспалительных синдромов было сочетание эпизодов повышения температуры тела с болями в животе, суставах и поражением кожи, то ПБ характеризовалась острыми атаками абдоминалгий с признаками асептического перитонита, проходящего самостоятельно. Это позволило сформулировать клинические критерии диагностики ПБ. Характерными чертами ПБ, отличающими ее от аутоиммунных заболеваний, являются отсутствие ответа на лечение глюкокортикостероидами и высокая эффективность терапии колхицином в предотвращении приступов болезни. Это породило сомнения в аутоиммунной природе ПБ, т.е. ее связи с дисфункцией специфического иммунитета. Эффект колхицина указывал на преимущественную заинтересованность фагоцитов врожденного иммунитета, провоспалительная активность которых связана с фагоцитозом и дегрануляцией и, следовательно, работой актиномиозинового цитоскелета клеток. Л.В. Козловской в 1974 г. было показано резкое снижение концентрации миелопероксидазы, маркерного фермента нейтрофильного воспаления внутри гранулоцитов, и одновременное возрастание титра этого фермента в сыворотке крови во время приступа ПБ [11,12]. К 1973 г. в кли-

papers2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:20 Page 37

нике им. Е.М. Тареева был накоплен опыт ведения 150 больных с ПБ, обобщенный в монографии О.М. Виноградовой "Периодическая болезнь" [9]. Было показано, что постоянный прием колхицина полностью купирует клинические проявления ПБ у 85% больных, позволяет предупредить развитие или уменьшить проявления АА-амилоидоза, основного фактора неблагоприятного прогноза у больных ПБ.

Переломным периодом в изучении ПБ стал конец 90-х годов, когда был выявлен ген ПБ, экспрессия которого наблюдается преимущественно в системе фагоцитов врожденного иммунитета и проявляется в секреции мутантного белка пирина, задействованного в контроле функции инфламмасомы – макромолекулярного комплекса в цитоплазме нейтрофилов и других фагоцитов, активность которого связана с экспрессией ведущего провоспалительного цитокина – интерлейкина-1 (ИЛ-1) [13-15]. Мутации гена пирина приводят к бесконтрольной сборке инфламмасомы и гиперсекреции ИЛ-1, что и лежит в основе воспалительных атак при ПБ. Таким образом, в настоящее время клинические критерии диагностики ПБ дополнены методом генетической диагностики, появились новые возможности лечения антагонистами ИЛ-1.

Целью ретроспективного исследования было изучение спектра основных проблем диагностики и лечения ПБ и факторов риска развития АА-амилоидоза.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали всех больных больных ПБ, наблюдавшихся в клинике с 2000 по 2020 г. Диагноз ПБ устанавливали в соответствии с критериями Тел Хашомер [16], модифицированными A.Livneh и соавт.

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных ПБ (n=241)

Показатели	n (%)
Возраст начала заболевания	
До 5 лет	141 (59)
6-10 лет	55 (23)
11-20 лет	36 (15)
21-30 лет	9 (4)
Сроки установления диагноза после начала болезни	
До 5 лет	0
6-10 лет	12 (5)
11-20 лет	55 (23)
21-30 лет	86 (36)
Более 30 лет	88 (37)
Основные клинические проявления	
Лихорадка	236 (98)
Изолированный асептический перитонит	84 (35)
Изолированный асептический плеврит	5 (2)
Полисерозит	152 (63)
Рожеподобная сыпь	53 (22)
Суставной синдром	159 (66)
Острый экссудативный артрит	140 (58)
Затяжной артрит	43 (18)
Деструктивный коксартрит	5 (2)
Деструктивный сакроилеит	12 (5)
Частота приступов	
Реже 1 раза в месяц	53 (22)
1-2 раза в месяц	92 (38)
Чаще 2 раз в месяц	96 (40)

[17]. У части пациентов для подтверждения диагноза проводили генетическое исследование.

Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование, включая общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови и определение содержания С-реактивного белка (СРБ). Диагноз амилоидоза подтверждали с помощью биопсии почки или прямой кишки.

В рамках исследования проводилась также пилотная оценка воспалительной активности ПБ на основании содержания S100A12 (кальгранулина). Исследование кальгранулина в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора CircuLex S100A12/EN-RAGE ELISA Kit. Кровь центрифугировали на скорости 3000 об/мин при температуре 20°С в течение 20 мин. Образцы сыворотки замораживали и хранили при температуре -80°С. Для оценки активности ПБ использовали критерии, разработанные экспертами рабочих групп EUROFEVER и EUROTRAPS [18,19].

При статистической обработке данных использовали методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR, 25-й и 75-й процентили). Значение категориальных признаков приведено в процентах. Для оценки влияния признаков применяли однофакторный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значение p-критерия <0,05 считали статистически достоверным.

Результаты

В исследование был включен 241 больной ПБ, в том числе 146 мужчин. Среди больных преобладали лица моложе 40 лет (n=161, 67%). У большинства пациентов первые проявления ПБ возникли в детском возрасте (до 10 лет в 82% случаев), в то время как после 20 лет дебют заболевания отмечался только у 4% больных. Однако диагноз чаще всего устанавливали через 20-30 и более лет после начала заболевания (табл. 1).

Основными проявлениями ПБ были лихорадка и приступы серозитов (перитонита и/или плеврита) длительностью 2-3 дня, иногда затяжные (более недели). У большинства (78%) больных приступы возникали по крайней мере каждый месяц, однако у 22% пациентов отмечались более редкие приступы ПБ (иногда 1-2 раза в год). Лихорадка обычно сочеталась с повышением содержания СРБ (у 67%), нейтрофильным лейкоцитозом (у 67%) и повышением СОЭ (у 83%). У пациентов с частыми приступами персистирующее воспаление нередко сопровождалось нормоцитарной нормохромной анемией хронического воспаления. У 63% больных приступы носили смешанный характер и характеризовались развитием абдоминального и торакального болевого синдрома, острого экссудативного артрита и/или рожеподобной сыпи. Боли в животе сопровождались признаками раздражения брюшины (симптом Щеткина-Блюмберга, мышечная защита передней брюшной стенки) и имитировали острый гнойный перитонит. Исключить последний было сложнее всего при изолированном поражении брюшины, которое наблюдалось у 35% больных. Изолированный сухой плеврит встречался редко (у 2%). Приступы у одного и того же пациента характеризовались стереотипным течением, что позволяло пациенту безошибочно отли-

papers2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:20 Page 38

ТАБЛИЦА 2. Частота носительства различных мутаций гена MEFV у больных ПБ по двум родительским линиям

	M694V	*V726A*	*M680I*	*R761H*	*E148Q*	Не выявлена	Всего
M694V	38 (37,62%)	23 (22,77%)	13 (12,87%)	0	1 (0,99%)	9 (8,91%)	84 (83,17%)
V726A	0	4 (3,96%)	7 (6,93%)	1 (0,99%)	0	0	12 (11,88%)
M680I	0	0	2 (1,98%)	1 (0,99%)	0	0	3 (2,97%)
R761H	0	0	0	1 (0,99%)	0	0	1 (0,99%)
E148Q	0	1 (0,99%)	0	0	0	0	1 (0,99%)
Всего	38 (37,62%)	28 (27,72%)	22 (21,78%)	3 (2,97%)	1 (0,99%)	9 (8,91%)	101

Примечание: по горизонтали - первая мутация, по вертикали - вторая мутация

чать их от болей иного генеза. Однако со временем проявления приступов иногда изменялись. Наиболее автономным в этом отношении был суставной синдром, который нередко характеризовался собственным ритмом и мог не совпадать с основными абдоминально-лихорадочными приступами.

Артрит отмечался у 76% больных. В большинстве случаев (58%) наблюдалось развитие острого экссудативного моноартрита с поражением крупных суставов (обычно голеностопных), который сохранялся в течение 2-3 дней, не нарушал функцию суставов и не приводил к деструктивным изменениям. Однако у 18% больных отмечено затяжное течение артрита (до нескольких недель), а у 7% – развитие деструктивных изменений с выраженной инвалидизацией больных. Течение деструктивного артрита не было ассоциировано с основными воспалительными атаками, деструкции и деформации формировались постепенно на протяжении длительного времени (10-20 лет). Обычно поражались тазобедренные суставы или крестцовоподвздошные сочленения.

У 22% больных развивалась рожеподобная эритема, обычно в области голеностопного сустава, которая нередко сочеталась с острым экссудативным артритом этого сустава.

При генетическом исследовании у 83% из 101 пациента была выявлена мутация *M694V*, при этом в 38% случаев носительство этой мутации было гомозиготным (табл. 2). В целом наличие двух одинаковых (гомозиготное носительство) или двух некомплементарных мутаций из соседних участков гена *MEFV* (компаунд-гетерозиготное носительство) отмечалось у 91% больных.

Развитие АА-амилоидоза мы наблюдали у 145 (56%) из 241 пациента. У 123 (85%) из 145 больных амилоидоз проявлялся протеинурией разной степени выраженности, которая чаще не достигала нефротического уровня, однако у 45 (31%) пациентов экскреция белка с мочой превышала 3 г/сут, а у 9 (6%) больных отмечался тяжелый гиповолемический вариант нефротического синдрома, создававшего угрозу тромбозов, инфекций, железодефицитной анемии и кининового криза. У 100 (69%) из 145 больных к моменту диагностики АА-амилоидоза выявлено снижение фильтрационной функции почек. У 22 из них почечная недостаточность не сочеталась с протеинурией и могла быть следствием злоупотребления нестероидными противовоспалительными препаратами во время частых приступов. В результате поздней диагностики АА-амилоидоза у 66 (45%) больных имелась терминальная стадия хронической почечной недостаточности, потребовавшая подготовки больных к гемодиализу.

Медиана времени от начала ПБ до появления первых признаков АА-амилоидоза (протеинурии) составила 19 лет (IQR 14; 24). У 62 (43%) из 145 больных ПБ, осложнившейся АА-амилоидозом, протеинурия со временем нарастала несмотря на лечение колхицином и достигала нефротического уровня в среднем через 4 года (IQR 2; 15). Медиана длительности нефротического синдрома до достижения почечной недостаточности также составила 4 года (IQR 3; 13). Тем не менее, у многих больных терапия колхицином привела к существенному снижению протеинурии (n=83, 57%), вплоть до полного исчезновения (n=62, 43%), и улучшением почечной функции (n=80, 55%).

Для оценки тяжести ПБ нередко используют критерии Тел Хашомер, согласно которым оценивают возраст начала заболевания, распространенность полисерозита, частоту приступов, эффективность колхицина и другие клинические параметры. Однако, все эти показатели в большей степени оценивают тяжесть самого приступа, но не позволяют прогнозировать риск осложнений, в частности АА-амилоидоза. Нами не выявлено ассоциации амилоидоза с распространенностью полисерозита и наличием рожеподобной эритемы. Частота развития АА-амилоидоза среди пациентов с частотой приступов ПБ менее одного раза в месяц была ниже, чем среди больных с более частыми приступами (p=0,0231), тем не менее амилоидоз диагностирован у 47% больных с редкими приступами заболевания, а медиана его длительности до появления протеинурии не зависела от частоты приступов: 19 (15; 23) лет у пациентов с частотой приступов менее одного раза в месяц, 22 (16;29) года– 1-2 раза в месяц и 17 (14; 24) – чаще двух раз в месяц. Частота АА-амилоидоза у пациентов с острым экссудативным артритом достоверно превышала таковую у больных без артрита (64% и 45%, соответственно; p=0,0341), а также у пациентов с деструктивным артритом (p=0,0098).

Существенным фактором риска амилоидоза представляется недостаточная эффективность колхицина. Так, к моменту выявления амилоидоза только 45% больных получали лечение колхицином, а среди леченных больных полный эффект отмечался только у 33%. Анализ причин низкой эффективности препарата, не соответствующей полученным ранее данным, показал, что полную дозу колхицина (у 14%) или дозу более половины (у 11%) от рекомендованной суммарно полу-

papers2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:20 Page 39

ТАБЛИЦА 3. Риск АА-амилоидоза в зависимости от различных клинических параметров у больных ПБ

Показатели	n (%)
M694V-гомозиготы	2,43 (0,87-6,76)
M694V-гомозиготы и гетерозиготы	3,33 (0,91-12,10)
Мужской пол	0,83 (0,44-1,56)
Раннее начало	0,83 (0,38-1,82)
Тяжелое течение	1,03 (0,54-1,96)
Частые атаки	0,80 (0,43-1,49)
Перитонит	3,06 (0,27-34,44)
Плеврит	0,60 (0,31-1,17)
Рожеподобная эритема	0,64 (0,31-1,32)
Артрит	2,23 (1,09-4,58)
Острый экссудативный артрит	2,28 (1,17-4,42)
Эффективность колхицина	1,46 (0,78-2,72)

чали только 25% больных.

Среди факторов риска амилоидоза в литературе широко обсуждается также роль генетических особенностей ПБ. В частности, наиболее агрессивные формы воспалительной реакции связывают с носительством мутации *M694V*, самой распространенной и, по-видимому, самой первой мутацией, породившей ПБ у человека. По этой причине нередко считают более высоким риск развития АА-амилоидоза у носителей этой мутации. Носительство *M694V* у больных АА-амилоидозом действительно встречалось чаще, чем у пациентов без АА-амилоидоза (46% и 25%, соответственно, p=0,021). Однако высокая вероятность выявления носительства этой мутации среди любых больных ПБ делает практически бесполезной оценку риска амилоидоза по этой мутации. Мы сопоставили носительство трех самых частых мутаций *M694V* (у 83,17%), *V726A* (у 35,6%) и *M680I* (у 22,7%) с таким признаком активности ПБ, как частота приступов. Среди носителей *M694V* больные с различной частотой приступов распределились равномерно (реже 1 раза в месяц – у 17, 1-2 раза в месяц – у 21, чаще 2 раз в месяц – у 19). У носителей *V726A* и *M680I* отмечалась такое же распределение частоты приступов (*V726A*: реже 1 раза в месяц – у 8, 1-2 раза в месяц – у 9, чаще 2 раз в месяц – у 11, *M680I*: реже 1 раза в месяц – у 4, 1-2 раза в месяц – у 6, чаще 2 раз в месяц – у 5). Таким образом, вывод о более высоком риске АА-амилоидоза у носителей *M694V* вследствие провоспалительной активности представляется неочевидным.

По данным регрессионного анализа (табл. 2), только наличие артрита, особенно экссудативного, ассоциировалось с достоверным увеличением риска развития АА-амилоидоза.

Широко применяемым показателем персистирующего воспаления, которое повышает риск развития АА-амилоидоза, является содержание СРБ. Во время приступа отмечалось значительное увеличение этого показателя в 1,9 раза (IQR 0; 8). Однако вне приступа у больных с частыми приступами ПБ (два и более раз в месяц, n=92) и, следовательно, персистирующей воспалительной активностью (период полувыведения СРБ составляет 10 дней, поэтому при наличии по крайней мере двух приступов в месяц, большую часть времени в крови должна сохраняться высокая острофазовая активность) содержание СРБ практически не увеличивалось (в 1,2 раза; IQR 0,5; 3). При этом только у трети пациентов оно в два и более раз превышало верхнюю границу нормы. Таким образом, содержание СРБ является недостаточно ненадежным маркером контроля субклинической активности ПБ и не позволяет адекватно прогнозировать риск АА-амилоидоза.

В этой связи у больных с частыми приступами ПБ (n=12) нами изучена активность другого маркера воспаления – показателя нейтрофильной острофазовой активности S100A12. У всех этих больных вне приступа отмечалось более, чем двукратное повышение содержания S100A12 (в среднем в 6 раз; IQR 5; 7), которое существенно превышало таковое у больных в ремиссии ПБ с редкими приступами (n=14, p=0,0005). В качестве примера можно привести наблюдение пациента, у которого лечение колхицином позволяло эффективно предупреждать развитие приступов ПБ. Тем не менее, это не предотвратило прогрессирование нефротического синдрома вследствие АА-амилоидоза. При этом содержание СРБ у пациента было нормальным, в то время как концентрация S100A12 почти в 6 раз превышала норму. Только назначение ингибитора ИЛ-1 канакинумаба позволило остановить прогрессирование АА-амилоидоза и привело к исчезновению протеинурии. Среднемесячный балл активности по модифицированному индексу EUROFEVER/EUROTRAPS в группе больных активной ПБ составил 39 баллов (IQR 30; 60), в группе больных неактивной ПБ – 8 баллов (IQR 6; 16, p<0,05).

В целом мы применяли канакинумаб у 3 больных ПБ с резистентностью к лечению колхицином. Применение этого препарата позволяло подавить воспалительную активность и остаточные клинические проявления ПБ и вызывало уменьшение клинических признаков вторичного АА-амилоидоза. Еще у 4 больных назначение канакинумаба на стадии терминальной почечной недостаточности и лечения гемодиализом позволило подготовить их к трансплантации почки и успешно провести ее с последующим эффективным сохранением функции трансплантата.

Обсуждение

Основными проявлениями ПБ у обследованных пациентов были стереотипные приступы перитонита и/или плеврита, а также острого экссудативного артрита, которые обычно возникали не реже одного раза в месяц и проходили в течение 2-3 дней. Практически во всех случаях приступы начинались в детском или подростковом возрасте. Заподозрить диагноз ПБ при наличии типичных приступов, прежде всего абдоминальных, несложно, особенно если они появляются у представителя определенной национальности, например, армянина, а заболевание уже диагностировано у членов семьи больного. Трудности в диагностике обычно возникают в начале заболевания. Например, в турецком исследовании ошибочные диагнозы первоначально были установлены у 84% из 167 пациентов с ПБ [20]. Наиболее

papers2.qxp_Layout 1 10.06.2021 11:32 Page 40

частым неправильным диагнозом был острый аппендицит (55% случаев), в связи с чем каждому четвертому пациенту проводились оперативные вмешательства. Дифференцировать первые абдоминальные приступы ПБ, проявляющиеся высокой лихорадкой и картиной перитонита, от острого аппендицита и других острых хирургических заболеваний на самом деле сложно. Ключами к диагнозу в таких случаях могут быть наличие сходных приступов, проходивших самостоятельно, в анамнезе или проявлений ПБ у родственников пациента. При подозрении на ПБ у пациентов с картиной острого живота рекомендуется выжидательная тактика, так как наиболее выраженные проявления приступа сохраняются обычно не более суток, затем начинается постепенное стихание воспалительных проявлений с полным исчезновением перитонита в течение 2-3 дней, указывающим на асептический доброкачественный его характер. Вторым по частоте ошибочным диагнозом (45% случаев) в турецком исследовании была острая ревматическая лихорадка, которую обычно предполагали у детей с суставными приступами заболевания. Многие из них в течение длительного времени получали пенициллин ежемесячно. Следует учитывать, что у части пациентов с ПБ первым проявлением заболевания может быть АА-амилоидоз (так называемый фенотип II болезни) [21]. У таких больных диагноз может быть установлен на основании изучения семейного анамнеза и/или выявления мутаций гена *MEFV*. В нашей когорте ни у одного пациента диагноз ПБ не был установлен в первые 5 лет от начала заболевания и только у 5% – в первые 10 лет, что указывает на низкую информированность врачей об этом заболевании. Следует отметить, что отсутствие лечения создает условия для персистирования воспалительной активности ПБ – главного предиктора вторичного АА-амилоидоза.

Первые критерии диагноза ПБ были разработаны в 1997 г. в больнице Тел Хашомер (Израиль) и включали в себя большие (рецидивирующие эпизоды лихорадки, сопровождающиеся перитонитом, синовитом или плевритом, АА-амилоидоз без указания на другую возможную причину, хороший ответ на терапию колхицином) и малые (рецидивирующие эпизоды лихорадки, рожеподобная экзантема, ПБ у родственников первой линии родства) признаки [16]. Эти критерии были несколько модифицированы Livneh и соавт., которые предложили не учитывать наличие АА-амилоидоза при установлении диагноза в связи с более поздним его развитием по сравнению с другими проявлениями ПБ [17]. Открытие гена *MEFV* и необходимость в разграничении ПБ и других семейных периодических лихорадок (криопирин-ассоциированный периодический синдром, TRAPS и др.) послужили основанием для разработки новых классификационных критериев ПБ (Eurofever/PRINTO), которые включают в себя как клинические данные, так и результаты молекулярно-генетического исследования [22]. В соответствии с этими критериями диагноз ПБ может быть установлен при наличии определенного генотипа *MEFV* в сочетании по крайней мере с одним признаком (длительность эпизода 1-3 дня, артрит, боль в груди или боль в животе) или неопределенного генотипа *MEFV* в сочетании по крайней мере с двумя выше перечисленными признаками. Кроме того, авторами были предложены клинические классификационные критерии, которые могут быть использованы при отсутствии результатов генетических тестов (по крайней мере 6 из 9):

Наличие:
- Этническая принадлежность
- Длительность эпизода 1-3 дня
- Артрит
- Боль в груди
- Боль в животе

Отсутствие:
- Афтозный стоматит
- Уртикарная сыпь
- Макулопапулярная сыпь
- Болезненные лимфатические узлы

В нашем исследовании чаще всего встречалась мутация *M694V* (у 83% больных), что совпадает с данными других исследователей о доминирующей роли этой мутации в развитии ПБ. В целом, результаты генетического исследования согласуются с клиническими данными об аутосомно-рецессивном типе наследовании заболевания, который предполагает наличие двух одинаковых (гомозиготное носительство) или двух некомплементарных мутаций из соседних участков гена (компаунд-гетерозиготное носительство). Гомозиготное или компаунд-гетерозиготное носительство мутантных генов отмечалось у 91% больных. Таким образом, почти у 9% больных с типичными клиническими проявлениями ПБ определяется гетерозиготное носительство мутантных генов. Эти данные несколько ограничивают роль молекулярно-генетического метода в установлении нозологического диагноза и указывают на необходимость применения сочетанных критериев диагностики, как клинических, так и молекулярно-генетических.

Принципиальной проблемой диагностики и лечения больных ПБ является своевременное выявление, предсказание риска и лечение АА-амилоидоза, который мы наблюдали у 60% обследованных пациентов, в то время как по данным других авторов частота АА-амилоидоза при ПБ составляет 20-30%. Высокая частота амилоидоза в нашей когорте, по-видимому, отражает преимущественное накопление таких больных в клинике, имеющей специальный исследовательский интерес к проблеме амилоидоза. У большинства больных АА-амилоидоз проявлялся протеинурией разной степени выраженности, реже – изолированным ухудшением функции почек. По данным многофакторного анализа, основным фактором риска развития АА-амилоидоза является наличие острого экссудативного артрита, который характеризуется выраженной продукцией белка-предшественника амилоида (SAA) синовиальной оболочкой. Существенное значение для развития АА-амилоидоза имеет недостаточная эффективность колхицина. Так, к моменту выявления АА-амилоидоза менее

papers2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:20 Page 41

половины больных получали лечение колхицином, а часть пациентов принимали его в неполной дозе. Таким образом, насущной задачей является активная пропаганда среди пациентов необходимости в приеме колхицина и обоснование безопасности этого препарата. В частности, многие пациенты, зная, что колхицин блокирует митотическую активность делящихся клеток, опасаются длительно принимать препарат из-за боязни бесплодия. В настоящее время установлено, что колхицин, наоборот, предотвращает бесплодие, так как препятствует развитию спаечного процесса в брюшной полости у женщин и в семенных канатиках у мужчин. Кроме того, женщины нередко прекращают прием колхицина во время беременности, хотя подобная практика не рекомендуется.

Важное значение для оценки риска АА-амилоидоза, по-видимому, имеют анализ субклинического персистирующего воспаления и разработка методов его высокочувствительной диагностики. При отсутствии стойкой воспалительной активности формирование амилоидоза невозможно даже при наличии исходной конформационной нестабильности (и, следовательно, амилоидогенности) белка-предшественника амилоида – SAA, который является одним из ведущих белков острой фазы воспаления у человека. Персистирование воспаления можно рассматривать и как фактор риска развития раннего атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у больных ПБ.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уровень СРБ является недостаточно ненадежным маркером субклинической активности ПБ и не позволяет адекватно прогнозировать риск АА-амилоидоза. В качестве альтернативы этому показателю мы провели пилотную оценку другого маркера воспалительной активности нейтрофилов – S100A12 (кальгранулин). Этот белок относится к семейству S100 кальций-связывающих белков и выполняет функции аларминов, т.е. обеспечивает хемотаксис моноцитов и тучных клеток в очаг воспаления, инициирует провоспалительный каскад в клетках эндотелия, макрофагах и лимфоцитах, увеличивает молекулярную адгезию нейтрофилов к фибриногену и фибронектину и адгезию моноцитов к клеткам эндотелия *in vitro* [23-26]. Содержание S100A12 вне приступов ПБ у пациентов с частыми приступами ПБ значительно превышало таковое у больных в ремиссии ПБ с редкими приступами. Приведенные данные указывают на целесообразность дальнейшего изучения этого показателя в качестве маркера сохраняющегося субклинического воспаления у пациентов с ПБ.

Основа лечения ПБ – пожизненное применение колхицина, который подавляет дегрануляцию нейтрофилов и не только предупреждает приступы болезни, но и снижает риск развития и прогрессирования АА-амилоидоза [27]. Для профилактики приступов ПБ колхицин назначают в дозе 1 мг/сут, однако при наличии АА-амилоидоза дозу увеличивают до 2 мг/сут [28]. Применение колхицина позволяет значительно улучшить прогноз больных АА-амилоидозом, в частности увеличить среднюю продолжительность жизни от момента выявления протеинурии до 16 лет. Лечение колхицином более эффективно на протеинурической стадии АА-амилоидоза, в то время как у пациентов с нефротическим синдромом возможно дальнейшее прогрессирования заболевания несмотря на терапию. Тем не менее, О.М. Виноградовой и соавт. наблюдали уменьшение или полное исчезновение нефротического синдрома и протеинурии при лечении колхицином у большинства больных ПБ с АА-амилоидозом и стабилизацию почечной функции на начальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН; сывороточный креатинин менее 0,264 ммоль/л) [9]. В нашем исследовании терапия колхицином привела к существенному снижению протеинурии и улучшению почечной функции более чем у половины больных АА-амилоидозом.

Около 10-15% больных ПБ резистентны к колхицину [28]. В соответствии с рекомендациями EULAR критерием резистентности к терапии колхицином является возникновение по крайней мере одного приступа ПБ в месяц на протяжении по крайней мере 6 мес. Как указано выше, прежде чем делать вывод о неэффективности препарата, необходимо убедиться в адекватной приверженности к лечению.

Для лечения пациентов с колхицин-резистентной ПБ применяют ингибиторы ИЛ-1, который играет ключевую роль в развитии воспалительного ответа при этом заболевании. Целесообразность их назначения может обсуждаться и у пациентов, которые плохо переносят даже нечастые приступы ПБ, а также при сохранении субклинических признаков воспаления, которое повышает риск развития АА-амилоидоза [28]. Наличие признаков последнего может служить дополнительным доводом в пользу назначения генно-инженерных биологических препаратов.

Среди ингибиторов ИЛ-1 в Российской Федерации зарегистрирован канакинумаб (Иларис) – человеческие моноклональные IgG1 антитела к ИЛ-1, которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. Эффективность и безопасность этого препарата были установлены в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CLUSTER, в которое были включены 63 больных ПБ, резистентных к колхицину, а также 72 пациента с гипериммуноглобулинемией D и 46 больных с TRAPS [29]. Первичным показателем эффективности были полный ответ через 15 дней после введения канакинумаба и отсутствие обострений на фоне поддерживающей терапии в течение 16 недель. По этому показателю канакинумаб у пациентов с ПБ достоверно превосходил плацебо (61% и 6%, соответственно), а при включении в анализ пациентов, у которых дозах канакинумаба была увеличена до 300 мг каждые 4 недели, частота полного ответа повысилась до 71%. У большинства больных, получавших канакинумаб, было выявлено значительное снижение концентрации SAA, что имеет важное значение для

papers2.qxp_Layout 1 10.06.2021 11:38 Page 42

профилактики развития АА-амилоидоза. После завершения исследования CLUSTER 60 больных ПБ были включены в открытое наблюдательное исследование и продолжили лечение канакинумабом в дозе 150 или 300 мг каждые 4 или 8 недель [30]. В течение 72 недель у 58,3% больных отсутствовали приступы ПБ, а у 38,3% – наблюдался только один приступ, в то время как исходно медиана числа приступов заболевания составляла 17,5 в год. Во время открытого исследования медиана концентраций СРБ постоянно оставалась ниже 10 мг/г. Хотя медиана концентрации SAA превышала нормальное значение (10 мг/л), тем не менее, она была ниже порогового уровня 30 мг/л. Переносимость канакинумаба при длительном лечении была хорошей.

Эффективность ингибиторов ИЛ-1 у пациентов с ПБ, осложнившейся АА-амилоидозом, в контролируемых исследованиях не изучалась, однако была показана в сериях наблюдений, в том числе длительных. Например, S. Ugurlu и соавт. применяли препараты этой группы (анакинру и/или канакинумаб) в течение в среднем 26 мес у 40 больных ПБ и АА-амилоидозом, которые были разделены на две группы в зависимости от исходного сывороточного уровня креатинина [31]. У 88% из 24 пациентов с сывороточным уровнем креатинина <1,5 мг/дл функция почек при лечении канакинумабом оставалась стабильной. Медиана протеинурии в этой группе значительно снизилась, в том числе у 9 больных с нефротическим синдромом. Среди больных с более высоким сывороточным уровнем креатинина, не получавших почечную заместительную терапию, улучшение или стабилизация функции почек были достигнуты в 55% случаев. В этой группе суточная протеинурия существенно не изменилась. Приведенные данные указывают на целесообразность более раннего назначения ингибиторов ИЛ-1 пациентам с ПБ и АА-амилоидозом, хотя и у больных, получающих лечение гемодиализом, применение препаратов этой группы может привести к значительному улучшению качества жизни и подавлению субклинического воспаления и сделать возможной трансплантацию почки.

Мы применяли канакинумаб у 7 больных ПБ, в том числе у 4 пациентов – на терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Низкая частота назначения ингибитора ИЛ-1 в нашей когорте объяснялась тем, что в исследование включали пациентов, начиная с 2000 года, а применение канакинумаба для лечения ПБ стало возможным значительно позднее. Лечение канакинумабом во всех случаях привело к подавлению воспалительной активности и клинических проявлений ПБ, а на стадии лечения гемодиализом позволило успешно провести трансплантацию почки.

Заключение

В целом клиническая картина ПБ за последние десятилетия существенно не изменилась. Тем не менее, поздняя диагностика заболевания несмотря на наличие типичных клинических проявлений указывает на низкую информированность врачей о ПБ. Ведущим фактором риска развития АА-амилоидоза, который в нашем исследовании наблюдался у 60% больных, является наличие острого экссудативного артрита, в то время как носительство мутации *M694V* и низкая приверженность больных к лечению имеют меньшее значение. Представляет интерес изучение новых высокочувствительных маркеров персистирующего воспаления, таких как S100A12, который по информативности превосходит уровень СРБ. Основной стратегией лечения ПБ остается применение колхицина в дозе 1-2 мг/сут. При резистентности заболевания к колхицину могут быть использованы ингибиторы ИЛ-1, в частности канакинумаб, эффективность и безопасность кото рого подтверждены в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании.

Конфликт интересов: нет.

1. Reimann H. Periodic diseases. Oxford 1963.
2. Reimann H. Periodic disease a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA 1948;136:239.
3. Janeway EG, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. Tr Assoc Amer Physicians 1908;33:504.
4. Alt H, Barker MH. Fever of unknown origin. JAMA 1930;1457.
5. Levine M, Richter CP. Periodic attacks of gastric pain accompanied with marked changes in electrical resistance of the ыkin. Arch Neurol Psychiat 1935;33:1078.
6. Оганесян Л.А., Авакян В.М. Ряд случаев неизвестной инфекционной болезни. Сов медицина 1938;16:9 [Oganesyan LA, Avakyan VM. Case series of unknown infectious disease. Sovetaskaya medicina 1938;16:9 (In Russ.)].
7. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Int Med 1945;23:1.
8. Sohar E, Gafni J, Chaimow M, et al. FMF. A Survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967;43:227.
9. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М., Медицина, 1973.
10. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). Терапевтический архив 1993;6 48-56 [Kochubey LN, Vinogradova OM, Serov VV, Vasilyeva NA. Prognosis and survival in patients with secondary amyloidosis (analysis of 146 cases). Terapevticheskiy arkhiv 1993;6:48 (In Russ.)].
11. Козловская Л.В. Роль нейтрофилов крови в патогенезе периодической болезни. Дисс. ... канд. мед. наук 1974; Москва
12. Виноградова О.М., Комиссарова И.А., Козловская Л.В. Цитохимические и биохимические данные об активности ферментов лейкоцитов при периодической болезни и некоторых других заболеваниях, протекающих с поражением почек. Терапевтический архив 1974;7:134-6.
13. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell 1997;90:797.
14. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med 1992;326:1509.
15. Aksentijevich I, Pras E, Gruberg L, et al. Refined mapping of the gene causing familial Mediterranean fever, by linkage and homozygosity studies. Am J Hum Genet 1993;53:451.
16. Sohar Ezra, Gafni Joseph PM. Tel Hashomer criteria for the diagnosis of FMF. FirstInternational Conference on FMF. London and Tel Aviv: Freund Publishing House,1997:207.
17. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997;40:1879–85.
18. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, et al. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. Ann Rheum Dis 2011;70(2):309-14.
19. Piram M, KonO-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. Ann Rheum Dis 2014;73(12): 2168-73.
20. Erdogan M, Ugurlu S, Ozdogan H, Seyahi E. Familial Mediterranean fever: misdiagnosis and diagnostic delay in Turkey. Clin Exp Rheumatol 2019;37 Suppl 121(6):119-24.
21. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. Nat Rev Rheumatol 2011;7(2):105-12.
22. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis 2019;78:1025–32.
23. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a “DAMP” view of inflammatory arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3(7):382-90.
24. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. Nat Rev Immunol 2005;5(4):331-42.
25. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. J Immunol Baltim Md 1950 1998; 160(3):1427-35.

papers2.qxp_Layout 1 10.06.2021 11:45 Page 43

26. 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.
27. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Богданова М.В. и др. Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению. Клин фармакол тер 2020;29(2):57-69. [Rameev VV, Simonyan AKh, Bogdanova MV, et al. Familial Mediarranean fever: diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):57-68 (In Russ.)].
28. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2016;75(4):644-51.
29. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. N Engl J Med 2018;378(20):1908-19.
30. Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. Ann Rheum Dis 2020; 79(10):1362-9.
31. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, et al. Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. Rheumatology (Oxford) 2020;59(12): 3892-9.

Familial Mediterranean fever: diagnostic issues and treatment options

V. Rameev[1], A. Simonyan[2], M. Bogdanova[3], L. Lysenko (Kozlovskaya)[1], S. Moiseev[1]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [2]Department of Internal Diseases, Geratsi Erevan Medical University, Erevan, Armenia, [3]Chief Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs, Moscow, Russia

Aim. To evaluate diagnostic and treatment issues in patients with familial Mediterranean fever (FMF) and risk factors for AA-amyloidosis.

Material and methods. In a retrospective observational study, we assessed clinical manifestations, markers of inflammation and risk factors for AA-amyloidosis in 241 patients with FMF. In a pilot study, we also evaluated the diagnostic significance of S100A12 as a biomarker for inflammatory activity in two groups of FMF patients.

Results. Most patients with FMF presented with attacks of aseptic peritonitis and/or pleuritis as well as acute exudative arthritis from childhood or adolescence. Despite typical clinical manifestation, the diagnosis of FMF was frequently late (up to 20-30 years after disease onset). AA-amyloidosis that manifested by proteinuria and/or worsening in kidney function was found in 60% of patients. Attacks of acute exudative arthritis were the only clinical parameter associated with a higher risk of AA-amyloidosis, whereas low adherence to colchicine therapy was less significant. Timely diagnosis and treatment of persistent subclinical inflammation are necessary for prevention of AA-amyloidos. Our findings suggest that S100A12 may be a biomarker of subclinical inflammation. Colchicine remains the mainstain of treatment of FMF, whereas interleukin-1 inhibitors, i.e. canakinumab, can be used in patients who are resistant to colchicine.

Conclusion. Late diagnosis suggests a low awareness of FMF among physicians. Timely treatment is essential for prevention of FMF progression and development of AA-amyloidosis.

Key words. *Familial Medittaranean fever, autoinflammation, peritonitis, fever, arthritis, C-reactive protein, SAA, S100A12 .*

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: Rameev V, Simonyan A, Bogdanova M, et al. Familial Mediterranean fever: diagnostic issues and treatment options. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):36-43 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-36-43.

review2-0.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:37 Page 44

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Тафамидис в лечении транстиретинового амилоидоза сердца

С.В. Моисеев, В.В. Рамеев

Клиника им. Е.М. Тареева, Первый 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: Моисеев С.В., Рамеев В.В. Тафамидис в лечении транстиретинового амилоидоза сердца. Клин фармакол тер 2021;30(2):44-50. [Moiseev S, Rameev V. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. Klinicheskaya famakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(2):44-50 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-44-50.

ATTR-амилоид образуется из транстиретина, который обеспечивает транспорт тироксина и витамина А. Выделяют наследственный ATTR-амилоидоз, обусловленный мутациями гена *TTR*, и ненаследственную (старческую) форму заболевания. Амилоидная кардиомиопатия наблюдается при обоих типах ATTR-амилоидоза, развивается в пожилом или старческом возрасте и сопровождается прогрессирующей сердечной недостаточностью, которая обычно приводит к смерти в течение нескольких лет после установления диагноза. Тафамидис — это пероральный препарат, который связывается с транстиретином, стабилизирует его четвертичную структуру и препятствует образованию амилоидогенных мономеров. Эффективность и безопасность препарата установлены у пациентов с наследственной ATTR-полиневропатией. Целью двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования ATTR-ACT было изучение эффективности применения тафамидиса в дозах 20 и 80 мг/сут в течение 30 мес в профилактике прогрессирования амилоидной кардиомиопатии у 441 пациента с наследственным и ненаследственным ATTR-амилоидозом сердца (медиана возраста 75 лет, около 90% мужчин). Лечение тафамидисом по сравнению с плацебо привело к снижению риска смерти от любых причин на 30% и риска госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний на 32%, а также замедляло снижение толерантности к физической нагрузке и индекса качества жизни. По данным открытого исследования, в которое включали пациентов, завершивших участие в ATTR-ACT, оптимальная доза препарата составляет 80 мг/сут (четырем капсулам тафамидиса меглумина по 20 мг биоэквивалентна одна капсула свободного тафамидиса 61 мг).

Ключевые слова. *ATTR-амилоидоз, кардиомиопатия, тафамидис, исследование ATTR-ACT.*

Амилоидоз — это неоднородная группа заболеваний, в основе которых лежит синтез большого количества нестабильных белков-предшественников, агрегирующихся с образованием амилоидных фибрилл [1]. Сегодня известно более 30 белков, являющихся предшественниками амилоида, однако их истинное число может быть намного больше [2]. Чаще всего встречаются AL-амилоидоз, обусловленный формированием клона плазматических или В-клеток в костном мозге, которые продуцируют аномальные иммуноглобулины, и АА-амилоидоз (вторичный), развивающийся при ревматоидном артрите, периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадке), хронических нагноениях, туберкулезе [3]. Причиной наследственного ATTR-амилоидоза являются мутации гена *TTR*, сопровождающиеся синтезом транстиретина, который не способен образовывать тетрамеры и обладает очень высокой амилоидогенностью. В настоящее время известно около 130 мутаций гена *TTR*, некоторые из которых, например, *Val122Ile*, ассоциируются с преимущественным поражением сердца. Ненаследственный (старческий) ATTR-амилоидоз развивается в результате возрастного снижения активности ферментных систем гепатоцитов, что приводит к преимущественной секреции нестабильных мономеров транстиретина, которые агрегируют в тканях с образованием амилоида.

За последние 25 лет удельный вес различных типов системного амилоидоза в структуре этого заболевания существенно

review2-0.qxp_Layout 1 10.06.2021 12:13 Page 45

изменился. В Национальном центре амилоидоза в Великобритании с 1987 по 2012 г. были обследованы около 5100 пациентов с амилоидозом. На протяжении указанного срока доля AL-амилоидоза оставалась стабильной (67% случаев), в то время как доля AA-амилоидоза снизилась с 32% в 1987-1995 гг. до 6,8% в 2009-2012 г., что, вероятно, отражало увеличение эффективности лечения иммуновоспалительных ревматологических заболеваний, в том числе с применением генно-инженерных биологических препаратов [4]. В то же время доля старческого ATTR-амилоидоза увеличилась с 0,2% в 1988-1999 гг. до 6,4% в 2009-2012 гг. За весь 25-летний период наследственный и ненаследственный ATTR-амилоидоз был диагностирован у 9,9% из 5100 пациентов с системным амилоидозом.

ATTR-амилоидоз, вероятно, является не столь редким заболеванием, как принято считать. Например, отложения амилоида в сердце на аутопсии обнаруживали примерно у четверти пациентов в возрасте старше 80 лет [4]. Ненаследственный ATTR-амилоидоз является одной из достаточно частых причин хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пожилых людей [6,7]. Частота мутаций гена *TTR*, которые сопровождаются развитием наследственного ATTR-амилоидоза, в Европе составляет менее 1:100000 населения, однако она значительно выше в отдельных популяциях [8]. Например, частота мутации *Val30Met*, ассоциирующейся с развитием наследственной амилоидной полиневропатией, составила 1:538 в северной Португалии и 4% в северной Швеции [9,10], в то время как мутация *Val122Ile*, вызывающая развитие наследственной амилоидной кардиомиопатии, встречается у 3-4% афроамериканцев [11]. Мутации передаются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, поэтому клинические проявления заболевания у пациентов с мутантным геном могут отсутствовать.

Основные проявления ATTR-амилоидоза – периферическая полиневропатия и поражение сердца по типу рестриктивной кардиомиопатии. Поражение нервной системы при этом заболевании характеризуется развитием прогрессирующей симметричной дистальной полиневропатии, которая начинается с сенсорных расстройств (снижение чувствительности, парестезии) с последующим присоединением двигательных нарушений. Часто встречаются синдром запястного канала, проявляющийся болями и парестезиями в I-III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара, и ортостатическая гипотензия, связанная с дисфункцией автономной нервной системы. При амилоидозе сердца обычно развивается тяжелая сердечная недостаточность, которая плохо поддается лечению, хотя единственными клиническими проявлениями заболевания могут быть нарушения ритма и проводимости, в частности фибрилляция предсердий. При эхокардиографии обнаруживают симметричное утолщение стенок левого желудочка без признаков обструкции выносящего тракта левого желудочка и дилатацию левого предсердия, в то время как объем левого желудочка обычно не увеличен, а фракция выброса левого желудочка остается нормальной или снижена умеренно. В отличие от гипертрофии левого желудочка, при амилоидозе сердца на ЭКГ отмечается низкий вольтаж комплексов QRS, а также могут быть выявлены патологические зубцы Q. Важное значение в диагностике амилоидной кардиомиопатии имеет сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом технеция, интенсивное накопление которого в миокарде (2+/3+) в сочетании с утолщением миокарда неясной этиологии указывает на высоко вероятный ATTR-амилоидоз, если у пациента исключен диагноз AL-амилоидоза [1].

Клиническая картина ATTR-амилоидоза зависит от его типа. По данным регистра Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS), среди 611 больных наследственным ATTR-амилоидозом, обследованных в разных странах, у 86% наблюдалась сенсорная полиневропатия, у 42% – признаки поражения сердца, У 66% – желудочно-кишечные нарушения, у 50% – автономная невропатия [12]. Медиана возраста, в котором появлялись первые симптомы заболевания, составила 39 лет. Как указано выше, некоторые мутации гена *TTR*, такие как *Leu111Met* и *Val122Ile*, ассоциируются с преимущественным поражением сердца, которое отмечается в более позднем возрасте. Практически у всех пациентов с ненаследственным ATTR-амилоидозом ведущим в клинической картине является поражение сердца, которое развивается в пожилом или старческом возрасте, чаще у мужчин. Следует отметить, что у таких пациентов также могут наблюдаться системные проявления, в том числе сенсорная полиневропатия и желудочно-кишечные расстройства [12], что указывает на нецелесообразность выделения нейропатического и кардиального вариантов ATTR-амилоидоза. Среди больных ATTR-амилоидозом, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева, генерализованное поражение разных органов наблюдалось в 40% случаев [13]. Прогноз для жизни у пациентов с амилоидной кардиомиопатией неблагоприятный. По данным крупного исследования, у 869 пациентов с ATTR-амилоидозом сердца (ненаследственным у 553 и наследственным у 316) медиана выживаемости составила 57 мес [14]. Одним из неблагоприятных прогностических факторов является высокий уровень NT-proBNP.

Исторически единственным эффективным методом лечения наследственного ATTR-амилоидоза была ортотопическая трансплантация печени, позволяющая восстановить синтез неизмененного транстиретина [15]. Изучение патогенеза ATTR-амилоидоза, основным этапом которого является диссоциация тетрамера транстиретина на мономеры, позволило разработать новый подход к лечению этого заболевания. Тафамидис – это пероральный препарат, который связывается с транстиретином, стабилизирует его четвертичную структуру и препятствует образованию амилоидогенных мономеров. Эффективность и безопасность этого препарата были первоначально установлены у больных ATTR-полинев-

review2-0.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:37 Page 46

ропатией [16]. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [17] и длительных открытых исследований показали, что лечение тафамидисом в дозе 20 мг/сут позволяет затормозить прогрессирование неврологических нарушений у пациентов с наследственной ATTR-полиневропатией. Соответственно, тафамидис сегодня считают препаратом первой линии в лечении наследственного ATTR-амилоидоза с поражением нервной системы [15]. Эффективность патогенетической терапии выше у пациентов с более коротким анамнезом и меньшей выраженностью неврологических расстройств.

Дизайн исследования ATTR-ACT (The Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial)

В небольшом неконтролируемом исследовании 2 фазы лечение тафамидисом в дозе 20 мг/сут привело к стабилизации транстиретина, которую оценивали с помощью валидированного иммунотурбидиметрического метода, у 30 (96,8%) из 31 пациента с ненаследственным ATTR-амилоидозом сердца (медиана возраста 76,7 лет, 93,5% мужчин). Через 6 и 12 мес частота стабилизации транстиретина у пациентов, продолжавших лечение исследуемым препаратом, составила 90,0% и 89,3%, соответственно [18]. В ретроспективном исследовании было изучение влияние стабилизаторов транстиретина на течение ATTR-амилоидоза сердца у 120 пациентов в возрасте в среднем 75±8 лет [19]. 29 из них получали тафамидис или дифлюнизал, а 96 больных составили контрольную группу. По данным многофакторного анализа, лечение стабилизаторами транстиретина в течение около 2 лет привело к снижению риска смерти или ортотопической трансплантации печени на 63% по сравнению с контролем (p=0,003). Результаты этих исследований и эффективность тафамидиса у пациентов с ATTR-полиневропатией послужили основанием для проведения международного многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования ATTR-ACT с целью изучения эффективности и безопасности тафамидиса в дозах 20 или 80 мг/сут у пациентов с ATTR-амилоидозом сердца [20].

В это исследование включали пациентов с наследственным или ненаследственным ATTR-амилоидозом сердца, подтвержденным при биопсии миокарда или других тканей. Критериями включения были утолщение межжелудочковой перегородки более 12 мм, сердечная недостаточность I-III функциональных классов по NYHA, содержание NT-proBNP ≥600 пг/мл и пройденная за 6 мин дистанция более 100 м. Эффективность терапии оценивали на основании двух первичных конечных точек – смертности от любых причин и частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 30 мес. Кроме того, оценивали влияние тафамидиса на пройденную за 6 минут дистанцию и качество жизни, которое определяли с помощью вопросника Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary (KCCQ-OS).

Основные результаты исследования ATTR-ACT

В исследование ATTR-ACT были включены 441 пациент с ATTR-амилоидозом сердца (медиана возраста 75 лет, около 90% мужчин) [21]. У 106 (24%) из них был диагностирован наследственный ATTR-амилоидоз (основные мутации – *Val122Ile, Thr60Ala* и *Ile68Leu*). Более чем у 90% пациентов наблюдалась хроническая сердечная недостаточность II-III функционального класса по NYHA. Больные были рандомизированы на три группы в соотношении 2:1:2 и получали тафамидис в дозах 80 или 20 мг/сут (n=264) или плацебо (n=177) в течение 30 мес. При проведении первичного анализа пациенты, принимавшие тафамидис в разных дозах, были объединены в одну группу.

По обоим первичным показателям эффективности тафамидис достоверно превосходил плацебо. Во время исследования смертность от любых причин в группах тафамидиса и плацебо составила 29,5% и 42,9%, соответственно, а частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний – 0,48 и 0,70 в год. По данным регрессионного анализа, лечение тафамидисом привело к снижению риска смерти на 30% (0,70, 95% ДИ 0,51-0,96) (рис. 1) и риска госпитализации – на 32% (0,68, 95% ДИ 0,56-0,81). Расхождение кривых выживаемости Каплана-Мейера было отмечено примерно через 18 мес после начала лечения. Тафамидис имел преимущество перед плацебо в большинстве подгрупп больных, выделенных с учетом типа ATTR-амилоидоза (ненаследственный или наследственный), функционального класса по NYHA (I-II или III) и дозы препарата (80 или 20 мг) (рис. 2).

Тафамидис оказывал благоприятное влияние на толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов с амилоидной кардиомиопатией. При лечении этим препаратом степень снижения пройденной за 6 минут дистанции и индекса качества жизни по шкале KCCQ-OS была достоверно меньше (p<0,001), чем в группе плацебо (рис. 3). Положительный эффект тафамидиса был продемонстрирован также при анализе содержания NT-proBNP и эхокардиографических показателей.

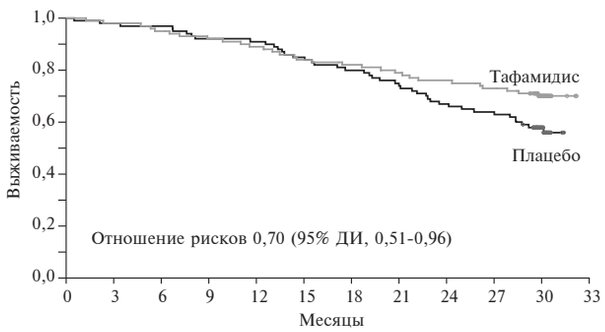

Рис. 1. Выживаемость больных ATTR-амилоидозом сердца при лечении тафамидисом или плацебо в исследовании ATTR-ACT

review2-0.qxp_Layout 1 10.06.2021 12:19 Page 47

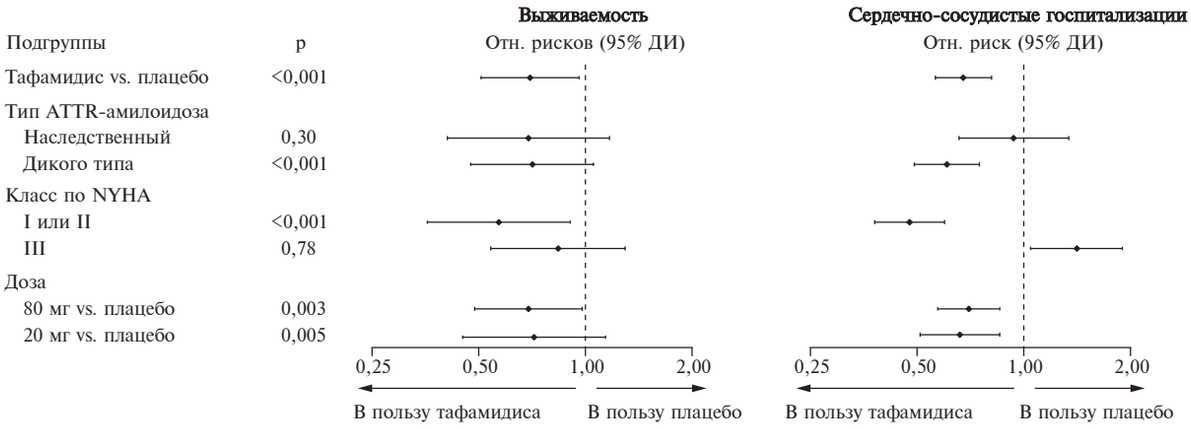

Рис. 2. Эффективность тафамидиса в профилактике смерти от любых причин и сердечно-сосудистых госпитализаций в различных подгруппах пациентов

Эффективность тафамидиса у пациентов с наследственным и ненаследственным ATTR-амилоидозом

В отдельной публикации были представлены результаты анализа эффективности тафамидиса у 335 пациентов с ненаследственным ATTR-амилоидозом (тафамидис – 201, плацебо – 134) и 106 больных наследственным ATTR-амилоидозом (тафамидис – 63, плацебо – 43) [22]. Пациенты с ATTR-амилоидозом двух типов отличались по демографическим и клиническим показателям. Больные ненаследственным ATTR-амилоидозом были старше пациентов с наследственной амилоидной кардиомиопатией (75,2±6,4 и 71,5±8,0 лет, соответственно, p<0,0001), а среди первых была достоверно выше доля мужчин (96,1% и 71,7%, соответственно, p<0,0001). У пациентов с ненаследственным ATTR-амилоидозом наблюдалось менее тяжелое поражение сердца, чем у больных с наследственным ATTR-амилоидозом, в частности в первой когорте была ниже частота хронической сердечной недостаточности III функционального класса (27,8% против 45,3%) и выше пройденная за 6 минут дистанция (367 против 302 м). Эти данные были подтверждены и при анализе естественного течения амилоидоза сердца у пациентов, получавших плацебо. Так, в этой выборке во время исследования умерли 36,6% больных ненаследственным ATTR-амилоидозом и 62,8% больных наследственным ATTR-амилоидозом, причем указанные различия между двумя когортами были сопоставимыми у пациентов с различными функциональными классами хронической сердечной недостаточности (I-II функциональный класс: 27,8% и 50,0%, соответственно; III функциональный класс: 54,5% и 78,9%).

Исследование ATTR-ACT не обладало статистической силой, достаточной для анализа первичных конечных точек в отдельных подгруппах пациентов, поэтому большинство выявленных различий не достигли статистической значимости. Тем не менее, лечение тафамидисом привело к сопоставимому снижению риска смерти от любых причин у пациентов с ненаследственным и наследственным ATTR-амилоидозом (на 29,4% и 31,0%, соответственно; табл. 1). В обеих когортах более выраженного эффекта в профилактике смерти при лечении тафамидисом удалось добиться у пациентов с менее тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Так, у больных с I-II функциональным классом по NYHA риск смерти от любых причин снизился на 41,6-43,4%, а у пациентов с III функциональным клас-

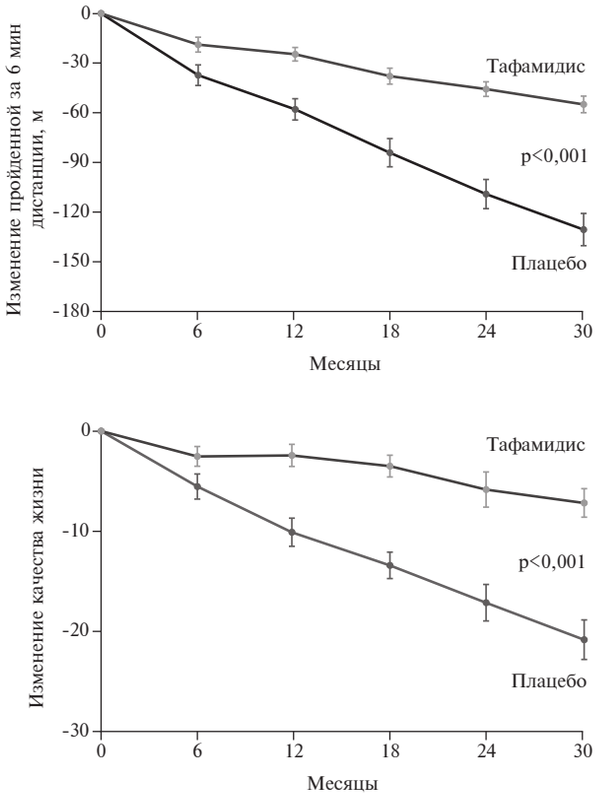

Рис. 3. Изменение пройденной за 6 мин дистанции и индекса качества жизни при лечении тафамидисом и плацебо в исследовании ATTR-ACT

review2-0.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:37 Page 48

сом – всего на 11,6-20,5%. Приведенные данные указывают на важность более ранней диагностики ATTR-амилоидоза с целью своевременного назначения патогенетической терапии. Риск госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний при лечении тафамидисом у пациентов с ненаследственным ATTR-амилоидозом снизился в большей степени (на 39,3%), чем у больных наследственным ATTR-амилоидозом (на 6,2%). В то же время патогенетическая терапия оказывала сопоставимое влияние на толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов с двумя типами ATTR-амилоидоза. Хотя пройденная за 6 минут дистанция и индекс качества жизни во время исследования ухудшились как в контрольной, так и основной группах, тем не менее, степень их изменения при лечении тафамидисом была меньше, чем при приеме плацебо. Так, разница динамики пройденной за 6 минут дистанции между группами тафамидиса и плацебо в пользу активного препарата составила 77,14 м у больных ненаследственным ATTR-амилоидозом и 79,61 м у пациентов с наследственным ATTR-амилоидозом, а разница динамики индекса качества жизни KCCQ-OS – 12,72 и 18,18 баллов, соответственно. Благоприятный эффект препарата на указанные показатели проявлялся в течение первых 12 мес после начала лечения. Тафамидис подавлял также увеличение среднего уровня NT-proBNP у больных с обоими типами ATTR-амилоидоза.

Эффективность тафамидиса в дозах 80 и 20 мг/сут

В исследовании ATTR-ACT тафамидис применяли в дозах 20 и 80 мг/сут. Выбор последней дозы определялся тем, что в предыдущих исследованиях она обеспечивала практически полную стабилизацию транстиретина [23]. Тем не менее, дизайн исследования не предполагал прямое сравнение эффективности двух доз тафамидиса, а при проведении первичного анализа всех больных, получавших активный препарат, объединяли в одну группу. После завершения двойного слепого исследования пациенты могли продолжить лечение в течение еще 60 мес в рамках открытого исследования. При этом больные основных групп продолжали прием тафамидиса в прежних дозах, а пациентов группы плацебо повторно рандомизировали (2:1) и проводили лечение тафамидисом в дозах 80 или 20 мг/сут. В июле 2018 г. в соответствии с поправкой к протоколу открытого исследования все пациенты были переведены с тафамидиса меглумина в дозах 20 и 80 мг/сут на свободный тафамидис в дозе 61 мг/сут (одна капсула в день). Указанная доза свободного тафамидиса биоэквивалентна 4 капсулам тафамидиса меглумина 20 мг [24].

T. Damy и соавт. сопоставили эффективность двух доз тафамидиса (20 и 80 мг/сут) на основании результатов двойного слепого и открытого исследований [25]. Средняя длительность наблюдения составила 51 мес. При этом 230 больных получали тафамидис 80 мг/свободный тафамидис 61 мг, а 116 пациентов – тафамидис 20 мг/свободный тафамидис 61 мг. В двойном слепом

ТАБЛИЦА 1. Снижение риска смерти от любых причин при лечении тафамидисом у больных разными типами ATTR-амилоидоза

	Ненаследственный ATTR-амилоидоз	Наследственный ATTR-амилоидоз
Все больные		
n	335	106
Отношение рисков (95% ДИ)	0,706 (0,474–1,052)	0,690 (0,408–1,167)
Снижение риска, %	29,4	31,0
Класс I/II по NYHA		
n	242	58
Отношение рисков (95% ДИ)	0,566 (0,325–0,986)*	0,584 (0,252–1,354)
Снижение риска, %	43,4	41,6
Класс III по NYHA		
n	93	48
Отношение рисков (95% ДИ)	0,884 (0,501–1,558)	0,795 (0,403–1,567)
Снижение риска, %	11,6	20,5

Примечание: *p=0,0445. ДИ - доверительный интервал

исследовании ATTR-ACT лечение тафамидисом в дозах как 80 мг/сут, так и 20 мг/сут вызывало достоверное снижение смертности от любых причин и частоты госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, а также замедляло ухудшение толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных. При лечении тафамидисом в дозе 80 мг/сут была выявлена тенденция к снижению риска смерти от любых причин по сравнению с таковым в группе тафамидиса в дозе 20 мг/сут (рис. 4). Эта тенденция была более выраженной при внесении поправки на некоторы кофакторы, однако различия не достигли статистической значимости. По влиянию на толерантность к физической нагрузке и качество жизни две дозы тафамидиса существенно не отличались, в то время как содержание NT-proBNP при лечении препаратом в дозе 80 мг/сут через 30 мес увеличилось в меньшей степени, чем при приеме дозы 20 мг/сут (p=0,0468).

При более длительном лечении (медиана 51 мес) риск смерти от любых причин в группе тафамидиса 80 мг/сут достоверно снизился на 30% (p=0,0374) по сравнению с группой тафамидиса 20 мг. Преимущество более высокой дозы препарата по влиянию на выживаемость больных ATTR-амилоидозом сердца оставалось достоверным после внесения поправки на возраст (снижение риска на 39%), исходное содержание NT-proBNP (на 36%), пройденную за 6 минут дистанцию (на 30%) и все три кофактора (на 43%) (рис. 4).

Безопасность и переносимость тафамидиса

Переносимость тафамидиса в обеих дозах в исследовании ATTR-ACT была хорошей, а профиль безопасности препарата существенно не отличался от плацебо. Самым частым нежелательным явлением была диарея, частота которой составила 8,0% и 2,3% при лечении тафамидисом в дозах 80 и 20 мг/сут, соответственно, и 10,2% в группе плацебо. Только двум пациентам, принимавшим тафамидис в дозе 80 мг, потребовалось снижение дозы. При продолжении терапии в открытом

review2-0.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:37 Page 49

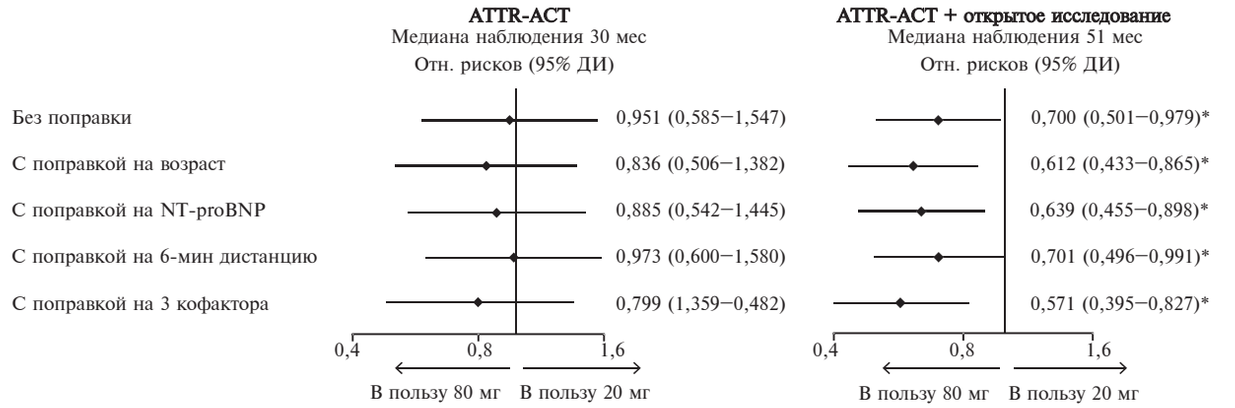

Рис. 4. Риск смерти от любых причин при сравнении двух доз тафамидиса (80 и 20 мг/сут) в исследовании ATTR-ACT и открытом исследовании, в которое включали пациентов, завершивших участие в двойном слепом исследовании. Отношение рисков анализировали с помощью модели регрессии Кокса без поправки и с поправкой на различные кофакторы. Звездочками обозначены достоверные различия (p<0,05).

исследовании профиль безопасности препарата существенно не изменился, а частота серьезных и тяжелых нежелательных явлений была сходной в группах больных, получавших тафамидис в дозах 20 и 80 мг/сут.

Заключение

Результаты наблюдения пациентов, включенных в исследование ATTR-ACT, подтвердили неблагоприятность прогноза у больных транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией. При естественном течении заболевания на фоне приема плацебо от любых причин в течение 2,5 лет умерли 37% больных ненаследственным ATTR-амилоидозом и 63% больных наследственным ATTR-амилоидозом. Выживаемость была ниже всего у пациентов с более тяжелым поражением сердца, сопровождавшимся хронической сердечной недостаточностью III функционального класса по NYHA. В этой выборке смертность во время исследования достигла 55% и 79% у больных ненаследственным и наследственным ATTR-амилоидозом, соответственно. Во всей выборке лечение тафамидисом привело к достоверному снижению риска смерти от любых причин (на 30%) и риска госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (на 32%). Эффективность препарата в профилактике смерти не зависела от типа ATTR-амилоидоза и была сходной у пациентов со старческим и наследственным ATTR-амилоидозом. Тафамидис стабилизирует четвертичную структуру транстиретина и предупреждает его диссоциацию на мономеры, обладающие высокой амилоидогенностью. Соответственно, целью терапии этим препаратом у больных ATTR-амилоидозом является профилактика прогрессирования амилоидной кардиомиопатии, а не обратное развитие амилоидоза сердца. В связи с этим эффективность лечения тафамидисом была ожидаемо выше у пациентов с менее тяжелым поражением миокарда, в частности у больных с I-II функциональным классом по NYHA риск смерти от любых причин при приеме препарата снизился более чем на 40%, а у пациентов с III функциональным классом – только на 12-21%. Эффек тив - ность тафамидиса у пациентов с ATTR-амилоидозом сердца была подтверждена также при анализе динамики толерантности к физической нагрузке, показателя качества жизни, концентрации NT-proBNP и эхокардиографических параметров. Дизайн исследования ATTR-ACT не предполагал сравнение эффективности двух доз тафамидиса. Тем не менее, более надежная стабилизация транстиретина при применении тафамидиса в дозе 80 мг/сут, анализ динамики содержания NT-proBNP и сопоставимая безопасность двух доз препарата обосновывали выбор более высокой дозы для лечения ATTR-амилоидной кардиомиопатии. При более длительном лечении тафамидисом в дозе 80 мг/сут в открытом исследовании было выявлено достоверное снижение риска смерти от любых причин на 30% по сравнению с таковым при приеме дозы 20 мг/сут. Эти данные подтверждают, что оптимальная доза препарата у пациентов с ненаследственным и наследственным ATTR-амилоидозом сердца составляет 80 мг/сут. Для удобства приема была разработана альтернативная лекарственная форма – капсулы, содержащие тафамидис в виде свободной кислоты в дозе 61 мг. Исследование биоэквивалентности лекарственных форм – четырех капсул тафамидиса меглюмина по 20 мг и одной капсулы тафамидиса 61 мг – подтвердило их сходный фармакокинетический профиль в отношении значения площади под кривой зависимости “концентрация—время” и максимальной концентрации тафамидиса в плазме крови [24].

Конфликт интересов: нет.

1. 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 guidelinesfor diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy

review2-0.qxp_Layout 1 10.06.2021 12:27 Page 50

2020;29(1):13-24 (In Russ.)].
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. Amyloid 2014;21:221–24.
3. Моисеев С.В., Привалова Е.В., Рамеев В.В. и др. Гипертрофия левогожелудочка неясной этиологии. Клин фармакол тер 2019;28(2):77-83 [Moiseev SV, Privalova EV, Rameev VV, et al. Unexplained left ventricular hypertrophy. Klini - cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin PharmacolTher 2019;28(2):77-83 (In Russ.)].
4. Wechalekar AD, Gillmore JD, Foard D, et al. 25 years of systemic amyloidosis. In: Hazenberg PB, ed. International amyloidosis symposium. Groningen: Netherlands, 2012.
5. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. Ann Med 2008;40:232–39.
6. Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. Int J Cardiovasc Imaging 2016;32:1403–13.
7. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015;36:2585–94.
8. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet 2016; 387(10038):2641-54.
9. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in P óvoa do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). Am J Med Genet 1995;60:512–21.
10. Holmgren G, Costa PM, Andersson C, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. J Med Genet 1994;31:351–54.
11. Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C, Buxbaum JN. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) *V122I* allele in 14,333 African-Americans. Amyloid 2015;22:171–4.
12. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. Curr Med Res Opin 2013;29(1):63-76.
13. 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, и др. Systemic ATTR-amyloidosis, a rare form of internal organ damage. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(3):349-58 (In Russ.)].
14. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J 2018;39(30):2799-806.
15. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2016;29(Suppl 1):S14–26.
16. Lamb YN, Deeks ED. Tafamidis: A review in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. Drugs 2019;79:863–74.
17. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2012;79(8): 785–92.
18. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. Circ Heart Fail 2015;8:519-26.
19. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail 2018;11(4):e004769.
20. Maurer MS, Elliott P, Merlini G, et al. Design and rationale of the phase 3 ATTR-ACT clinical trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). Circ Heart Fail 2017;10(6):e003815.
21. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379:1007-16.
22. Rapezzi C, Elliott P, Damy T, et al. Efficacy of tafamidis in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. Further analyses from ATTR-ACT. JACC Heart Failure 2021;9(2):115-23.
23. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis. Neurol Ther 2016;5:1–25.
24. Lockwood PA, Le VH, O'Gorman MT. The bioequivalence of tafamidis 61-mg free acid capsules and tafamidis meglumine 4 · 20-mg capsules in healthy volunteers. Clin Pharmacol Drug Develop 2020;9(7):849–54.
25. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Europ J Heart Fail 2021;23:277–85.

Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy

S. Moiseev, V. Rameev

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

Transthyretin is primarily synthesized in the liver and transports thyroxine and vitamin A in the body. The transthyretin when dissociated into monomers can misfold and ultimately form amyloid fibrils. There are two types of ATTR amyloidosis: hereditary (caused by mutations in the *TTR* gene) and wild-type (also referred to as senile systemic amyloidosis). Amyloid cardiomyopathy can develop in patients with both types of ATTR amyloidosis, has a later onset and is characterized by progressive heart failure leading to death within a few years after diagnosis. Tafamidis is an oral-administered small molecule that binds to transthyretin and inhibits transthyretin tetramer dissociation, the rate-limiting step in the amyloidosis. Long-term efficacy and safety of tafamidis were shown in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy. The objective of the phase 3 international, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized ATTR-ACT study was to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tafamidis (20 or 80 mg orally QD) in comparison with placebo in 441 patients with hereditary and nonhereditary transthyretin cardiomyopathy (median age 75 years, 90% of males). At month 30, treatment with tafamidis was associated with a lower risk of all-cause mortality (by 30%) and a lower rate of cardiovascular related hospitalizations (by 32%) than placebo and resulted in a lower rate of decline in distance for the 6-minute walk test and a lower rate of decline in KCCQ-OS score. The data from extension study supports tafamidis 80 mg as the optimal dose (bioequivalent to tafamidis free acid 61 mg).

Key words. *ATTR-amyloidosis, cardiomyopathy, tafa mi - dis, ATTR-ACT clinical trial.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Moiseev S, Rameev V. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):44-50 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-44-50.

Медицинский телепатронаж как здоровье - сберегающая технология при ведении больных с хроническими неинфекционными заболеваниями

Р.В. Горенков[1,2,3], Л.В. Иваницкий[1], И.В. Пожаров[1], Е.И. Курбатова[1], И.В. Объедков[1], Т.К. Чернявская[1], Е.П. Какорина[1,2,3]

[1]ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", Москва, [2]ФГБНУ "Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко", Москва, [3] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Для корреспонденции: Л.В. Иваницкий. 129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1. l.iwanitskiy@gmail.com

Для цитирования: Горенков Р.В., Иваницкий Л.В., Пожаров И.В. и др. Медицинский телепатронаж как здоровье-сберегающая технология при ведении больных с хроническими неинфекционными заболеваниями. Клин фармакол тер 2021;30(2):51-58 [Gorenkov RV, Iwanitsky LV, Pozha rov IV, et al. Medical telepatronage as a health- saving technology in the management of patients with chronic non-communicable diseases. Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(2):51-58 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-51-58.

Целью обзора литературы было определение места телепатронажа в телемедицинских технологиях и его эффективности в сохранении здоровья пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями. Основные цели телепатронажа включают в себя проведение лечебных, оздоровительных и профилактических мероприятий, мотивирование пациента на основе дистанционного взаимодействия медицинского работника с пациентом. Телепатронаж предполагает не только дистанционное наблюдение за пациентом, но и самоконтроль течения заболевания, лекарственных назначений, активную мотивацию и обучение пациента на цифровой платформе Web 2.0 с учетом индивидуальных особенностей пациента, создание дистанционного координационного центра телепатронажа. Приводится опыт авторов по дистанционному наблюдению за пациентами с ревматическими болезнями, который планируется расширить до создания системы медицинского телепатронажа.

Ключевые слова. Т*елемедицина, дистанционное наблюдение, медицинский телепатронаж, хронические неинфекционные заболевания, искусственный интеллект.*

Основные понятия, терминология и место телепатронажа в телемедицине

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет телемедицину как "Предоставление услуг здравоохранения в условиях, когда расстояние является критическим фактором, работниками здравоохранения, использующими информационно-коммуникационные технологии для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценок, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах улучшения здоровья населения и развития местных сообществ" [1]. Американская ассоциация телемедицины (ATA) выделяет пять категорий телемедицинских услуг: направление к специалистам, консультирование пациентов, удаленный мониторинг состояния пациентов, медицинское образование и предоставление потребителям медицинской инфор мации [2,3]. В России существуют несколько иные подходы к классификации телемедицинских направлений (рис. 1).

Персональная телемедицина является одним из разделов телемедицины и предполагает дистанционное оказание медицинской помощи конкретному пациенту с использованием информационных и телекоммуникационных технологий. При этом медицинский работник (врач, медицинская сестра) через телекоммуникационные каналы контактирует с пациентом или его родственникам, которые осуществляют уход за больным. По мнению некоторых авторов [4], в персональной телемедицине можно выделить четыре основных подраздела: телемониторинг, телепатронаж, домашний стационар, телереабилитацию (см. рис. 1). Однако в нормативных документах все эти направления относятся к "дистанционному наблюдению за состоянием здоровья пациента" и четко не разграничиваются.

В соответствии со статьей 36.2 ФЗ №242 от 29.07.2017 г. дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента назначается лечащим врачом после очного приема. Дистанционное наблюдение осуществляется на основании данных о пациенте, зарегистрированных с применением медицинских изделий, которые предназначены для мониторинга состояния организма человека, и/или на основании данных, внесенных в единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения. Таким образом, дистанционное взаимодействие врача с пациентом возможно только после первичного обследования [5].

review2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:50 Page 52

Рис. 1. Краткая характеристика направлений телемедицины [4]

На наш взгляд, необходимо расшифровать понятие “дистанционного наблюдения за здоровьем пациента”. Термин “телепатронаж” как подраздел дистанционного наблюдения является удачным и может быть выделен в целое направление в телемедицине, хотя в настоящее время он упоминается только в единичных публикациях. Целью настоящей статьи и было подробное описание телепатронажа как телемедицинской технологии.

Телемониторинг подразумевает дистанционное наблюдение за параметрами здоровья с помощью различных медицинских приборов (тонометров, пульсоксиметров, глюкометров и др.) и передачу этих данных через телекоммуникационные каналы врачу. Врач на основе полученных данных корректирует лечение, дает рекомендации по изменению образа жизни, назначает консультации, в том числе через видеосвязь.

Рынок новых электронных устройств и медицинских приборов для дистанционного использования в последнее время растет примерно на 10% в год. Разрабатываются новые гаджеты, позволяющие контролировать приступы эпилепсии, ночной храп и даже проводить ПЦР диагностику в домашних условиях (Biomeme тестер ДНК). При этом основную долю рынка занимают приборы для измерения уровня сахара крови, АД и показателей деятельности сердца. Более 60% американцев в возрасте до 35 лет пользуются электронными устройствами для мониторинга своего здоровья и направляют полученную информацию лечащему врачу, в то время как в России таких людей единицы [6].

Без дистанционной оценки врачом многие показатели (например, ЭКГ), зарегистрированные пациентом, не имеют смысла, поэтому широкое использование медицинских приборов ограничивается экономическими, техническими и организационными факторами и не может дать серьезного эффекта. Кроме того, необходимо создание крупных телемедицинских центров для обеспечения рентабельности их работы [7].

Домашний стационар предполагает применение стационарзамещающих, в том числе дистанционных, технологий для оказания медицинской помощи в домашних условиях пациентам, выписанным из стационарного медицинского учреждения или нуждающимся в стационарном лечении. Отбор больных для лечения в стационаре на дому проводится по представлению участковых терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей) и врачей-специалистов. Сестринские услуги оказываются средним медицинским персоналом на дому, а мониторинг состояния пациента осуществляет лечащий врач в очном режиме, а также путем осмотра и беседы с помощью видеоконференцсвязи, анализа данных диагностической аппаратуры, находящейся в пользовании пациента. В качестве наиболее перспективного направления можно рассматривать домашние стационары после перенесенных операций, при наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН), нейродегенеративных заболеваний, заболеваний органов дыхания, для оказания паллиативной помощи и др. [8-10].

Медицинский телепатронаж. Слово “патронаж” происходит от фр. *patronage* — “покровительство”, “поддержка”. В юридической практике России это особый вид опеки и попечительства. Понятие медицинского патронажа получило распространение в Европе еще в начале 20 века и касалось формы оказания медицин-

review2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:50 Page 53

ской помощи матерям и детям [11]. Этот термин широко применяется при оказании медицинской помощи на дому маломобильным, лежачим пациентам (инвалиды, лица старческого возраста) и нуждающимся в паллиативной помощи [12,13]. Ошибочно было бы считать, что медицинский патронаж ограничивается данной категорией граждан. На самом деле это более широкое понятие. В соответствии с национальными стандартами РФ по социальному обслуживанию населению (ГОСТ Р 52495-2005) социальный медицинский патронаж — это социально-медицинская услуга, заключающаяся в сис - те матическом наблюдении за клиентами для выявления отклонений в состоянии их здоровья и оказания, при необходимости, социально-медицинской помощи.

В порядках оказания первичной медико-санитарной и паллиативной медицинской помощи нет определения медицинского патронажа, но, тем не менее, этот термин упоминается несколько раз и в контексте приказов подразумевает работу лечебно-профилактических учреждений, основными целями которой являются не только лечебные мероприятия, но и проведение оздоровительных и профилактических мероприятий на дому, внедрение правил личной гигиены и улучшение санитарно-гигиенических условий в быту. Патронаж осуществляют врачи, участковые (патронажные) медицинские сестры поликлиник, диспансеров и сельских врачебных участков, фельдшеры и акушерки женских консультаций, выездные бригады (отделения) патронажной паллиативной медицинской помощи.

Основными задачами патронажа являются долгосрочное динамическое наблюдение за состоянием здоровья пациентов, проведение санитарно-просветительской работы среди пациентов и их родственников, включая пропаганду медицинских знаний, оказание паллиативной помощи, обучение оказанию само- и взаимопомощи при неотложных состояниях, методам ухода и самоконтроля за течением заболевания, контроль выполнения рекомендаций лечащего врача и приема лекарственных средств; формирование мотивации к оздоровлению и приверженности к соблюдению рекомендаций врача, а также повышению ответственности пациента за собственное здоровье, приглашение населения на диспансерные осмотры, консультации и др. Медицинский телепатронаж — это интерактивное и постоянное (долгосрочное) дистанционное взаимодействие медицинского работника (врача, медицинской сестры) с пациентом в домашних условиях [4].

Взаимодействие “врач-пациент” может быть синхронным (в режиме реального времени) и асинхронным (отложенным; по утвержденному графику), либо инициируется одной из сторон. Телепатронажем могут быть охвачены беременные, недавно родившие женщины, пациенты с хроническими заболеваниями, пациенты с ограниченной мобильностью и т.п. Телепатронаж может ограничиваться только взаимодействием врач-пациент и не использовать дистанционные мобильные средства диагностики, хотя и не исключает их применения. Нужно отличать медицинский телепатронаж от интернет-консультирования пациента, которое в настоящее время стало активно внедряться в зарубежной практике. Дистанционное установление диагноза у пациента без очного осмотра врачом выходит за рамки действующего законодательства РФ [5].

Несмотря на различия в определениях и целях использования, все вышеуказанные направления персональной телемедицины могут применяться одновременно. Например, телепатронаж проводится совместно с передачей функциональных и/или лабораторных параметров организма, измеренных с помощью медицинских приборов (телемониторинг), а в ходе телепатронажа осуществляется телеконсультирование.

Имеются разграничения медицинского телепатронажа и телереабилитации, хотя используемые методы могут быть одинаковыми: лекарственная терапия, коррекция образа жизни, лечебная физкультура, информационная поддержка. Но в случае реабилитации речь идет об уменьшении последствий и восстановлении утраченных функций после перенесенных серьезных заболеваний, травм или их осложнений [14-17].

За рубежом термин “телепатронаж” относится преимущественно к мероприятиям, выполняемым средним медицинским персоналом с использованием телемедицинских технологий [18-20]. В данном случае более подходящим является термин “дистанционный мониторинг (наблюдение) за больными” или “дистанционные коммуникации врач-пациент”.

Этапы становления телепатронажа

Становление телемедицинского наблюдения (телепатронажа), как и телемедицинских технологий в целом, происходило по двум направлениям. Первое — это совершенствование телетехнологий передачи информации: от телефонных звонков и SMS-сообщений до создания цифровых платформ с элементами искусственного интеллекта и возможностью обучения пациента. Второе, но не менее важное направление было связано с разработкой нормативных правовых документов, которые позволили внедрить в клиническую практику телемедицинские технологии [21].

В США телемедицина начала активно развиваться с 2008 г., когда законодательство разных штатов разрешило использовать телемедицинские технологии в практическом здравоохранении. Сегодня данный вид услуг стал общепринятым и пропагандируется как решение для увеличения доступности медицинских услуг для почти 60 миллионов американцев, живущих в сельских районах и недостаточно обеспеченных медицинской помощью. Однако некоторые авторы считают, что внедрение телемедицинских технологий, в частности дистанционного наблюдения и консультирования, не может восполнить дефицит медицинских кадров и медицинских организаций в сельских районах [22].

В Великобритании в телемедицинском проекте приняли участие 6191 пациент (из них 3030 с хроническими заболеваниями) и 238 врачей общей практики. В этом исследовании были отмечены сокращение количества

review2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:50 Page 54

плановых госпитализаций на 14%, длительности пребывания в стационаре на 14%, потребности в неотложной и экстренной медицинской помощи на 15%, смертности на 45% и затрат на 8%, а также положительное мнение врачей и пациентов [23].

В Европейском Союзе (ЕС) проект по дистанционному наблюдению за пациентами с хроническими неинфекционными заболеваниями начат в 2010 г., а крупномасштабное его внедрение — с 2013 по 2015 гг.: 14 регионов в 10 странах, около 12000 пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, включая сахарный диабет, сердечную недостаточность и артериальную гипертонию. В проект включены телеконсультации, в том числе консультирование посредством текстовых сообщений (SMS), мониторинг показателей здоровья и поддержка пациентов по вопросам здоровья. Результаты этого проекта еще изучаются [24]. Тем не менее, в ЕС телемедицина осуществляется не так успешно, а работа по созданию единой европейской информационной системы далека от завершения. Не все государства-члены ЕС приступили к реализации этого проекта, а во многих странах еще не создана собственная единая система телемедицины [25].

В России необходимость внедрения цифровых инструментов в сфере здравоохранения впервые была указана в Стратегии развития информационного общества в РФ на 2017–2030 гг., Программе “Цифровая экономика Российской Федерации”, приоритетном проекте “Совершенствование процессов организации медицинской помощи на основе внедрения информационных технологий”, Указе Президента РФ №490 от 10 октября 2019 “О развитии искусственного интеллекта в РФ”. К 2020 г. планировалось внедрить информационные системы, обеспечивающие информационное взаимодействие в формате Единой государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ) в 80% медицинских организациях государственной и муниципальной систем здравоохранения. К 2021 г. к защищенной сети передачи данных должны быть подключены не менее 80% медицинских организаций государственной и муниципальной систем здравоохранения. Система “Телемедицинских консультаций” должна стать доступной для всех государственных медицинских организаций к 2022 г., а электронные рецепты на всей территории страны — к концу 2023 г. Вопросы включения частных медицинских учреждений в ЕГИСЗ не рассматривались [26].

Телемедицина в России по направлению взаимодействия “врач-пациент” только начинает создаваться, а научных исследований на данную тему мало.

Телепатронаж у больных с хроническими неинфекционными заболеваниями

Более чем в 100 странах ведутся научно-исследовательские работы в области телемедицинских технологий, а более 50% публикаций приходятся на США, Канаду и Великобританию. Наибольшее число работ посвящено дистанционному наблюдению за пациентами с ХСН [27-32], артериальной гипертонией (АГ) [33-41], сахарным диабетом [42-44], пациентами пожилого и старческого возраста [45,46].

При мета-анализе исследований, в которых изучались результаты дистанционного наблюдения за больными ХСН, не было выявлено достоверного снижения количества повторных госпитализаций и смертности, поэтому мнения экспертов по поводу реальной пользы использования телемедицинских технологий для патронажа пациентов с ХСН существенно расходятся [32,42]. Тем не менее, применение телемедицинских технологий позволило улучшить качество жизни пациентов и добиться более выраженного уменьшения клинических симптомов, а в единичных исследованиях наблюдалось снижение смертности больных [36,37]. По мнению исследователей, такие результаты связаны со многими причинами, включая небольшие выборки, неоднородность групп пациентов, короткую длительность наблюдения, отсутствие должного алгоритма действий медицинского персонала в неотложных ситуациях и образовательных программ для пациентов, их низкую мотивация и др. [28,30,32].

Все исследования по дистанционному наблюдению за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы можно разделить на два поколения (это применимо и к другим хроническим неинфекционным заболеваниям). Исследования первого поколения предполагали “телефонное наблюдение” и телемониторинг и в большинстве случаев не позволили добиться улучшения прогноза. В Европе, в том числе Франции, Италии, Испании и Германии, в 2010-2011 гг. для дистанционного наблюдения за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в основном с ХСН и АГ, стартовали проекты второго поколения, такие как SCAD, OSICAT, E-care, PRADO-INCADO и TIM-HF2 [32]. Данные проекты относятся к сфере “телемедицины 2.0”, поскольку все они используют новые информационные и коммуникационные технологии. Особенностью Web 2.0 является принцип привлечения пользователей к наполнению и проверке информационного материала (элементы искусственного интеллекта). Основные отличия проектов второго поколения:

1. Более тщательный отбор пациентов и рандомизация их на группы с использованием элементов искусственного интеллекта.

2. Большинство проектов делают упор не на телемониторинг, а на дистанционное наблюдение (телепатронаж) за пациентом и его персонализацию. Пациенты самостоятельно заполняют медицинские анкеты или дневники, в которых отражаются результаты самоконтроля симптомов заболевания, учитываются индивидуальные особенности пациента, внедряются инструменты для мотивации пациентов, проводится обучение навыкам здорового образа жизни, физической активности и рационального питания, создаются инструменты для взаимодействия между пациентом и медицинскими работниками (планшеты и веб-сайты) [34,36,39,47].

review2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:50 Page 55

3. Используются алгоритмы искусственной нейронной сети (фенотипы пациентов, данные электронных медицинских карт, содержащих информацию о результатах исследований и методах лечения, данные литературы, оценка прогноза течения заболевания) [48-53].

Потенциальное влияние телемедицинских проектов второго поколения на смертность, заболеваемость и количество госпитализаций в настоящее время только изучается. TIM-HF2 — это первое проспективное рандомизированное исследование, в котором была показана эффективность телемедицинского вмешательства в профилактике госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин у больных с ХСН [54]. Это исследование проводилось с 2013 по 2017 г. в Германии. В него был включен 1571 пациент в возрасте в среднем 70 лет с ХСН II-III функционального класса по NYHA. Около 60% из них проживали в сельской местности. Пациенты были рандомизированы на две группы: дистанционное наблюдение (n=796) и стандартная помощь (n=775). В исследовании использовалась неинвазивная многопараметрическая система телемониторинга, установленная в доме пациента и состоящая из трехканальной ЭКГ, устройств для контроля АД и массы тела. Информация круглосуточно передавалась в телемедицинский центр, сотрудники которого контролировали выполнение назначений врача по дневникам пациентов, при необходимости корректировали лекарственные назначения и рекомендовали госпитализацию (плановую или неотложную), а также проводили образовательные мероприятия с целью увеличения мотивации пациентов. У пациентов основной группы было отмечено снижение смертности от всех причин, а также процента дней, когда пациент был потерян для наблюдения (из-за незапланированных госпитализаций в кардиологические отделения или смерти) [55].

В Российской Федерации имеется достаточное количество работ, посвященных внедрению дистанционного наблюдения за пациентами с различными заболеваниями, включая АГ [56-60], нарушения ритма сердца, ХСН [30,61], кардиореабилитацию [7,17,62], хроническую обструктивную болезнь легких [7], а также за пожилыми пациентами [46,63], однако рандомизированные клинические исследования не проводились.

В литературе, в том числе зарубежной, совсем мало сведений об использовании телепатронажа (дистанционного наблюдения) у пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями. Опубликованы только единичные работы, которые позволяют судить о перспективах использования телемедицины в ревматологии [64-66]. Интересное исследование проведено немецкими авторами в группе пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. Целью исследования было изучение частоты применения мобильных приложений и уровня грамотности в области электронного здравоохранения, определение предпочтений и препятствий в области дистанционных коммуникаций и получения информации. 176 (91,2%) из 193 пациентов, заполнивших анкету, регулярно использовали смартфон, 89 (46,1%) — социальные сети. Большинство пациентов (68,4%) считали, что использование медицинских приложений может быть полезным для их здоровья, а 146 (75,6%) согласились выполнять рекомендации национального ревматологического общества по самоконтролю лечения с помощью мобильных приложений. По мнению пациентов, предпочтительная продолжительность ввода данных должна составлять не более 15 минут, а предпочтительная частота – еженедельно (не ежедневно). 129 (66,8%) из 193 пациентов регулярно использовали приложения для ввода данных. Авторы сделали вывод о том, что пациенты с ревматическими заболеваниями в целом готовы к использованию мобильных технологий для самоконтроля, но ограничением является низкий уровень компетентности и недостаток практики использования мобильных приложений, а также ограничение подвижности в суставах кисти. Чтобы полностью реализовать потенциал мобильного здравоохранения в ревматологии, необходимы персонализированные решения и четкие рекомендации по их внедрению [67].

В 2019 г. сотрудники кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) факультета усовершенствования врачей МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского приступили к реализации пилотного проекта по разработке и внедрению цифровой платформы самоконтроля качества жизни пациентов с хроническими ревматическими заболевания, в том числе ревматоидным и псориатическим артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией, анкилозирующим спондилитом и др. В качестве опытной телемедицинской технологии использован медицинский телепатронаж, устанавливающий через разработанную кафедрой цифровую платформу коммуникативную связь: пациент-бот-врач. Ключевым элементом патронажа является бот, прямое взаимодействие врача и больного вне стационара не предусмотрено. Во время госпитализации пациентам предлагается самостоятельно внести в программу лекарственные назначения, план дальнейшего обследования, график консультаций, рекомендации по образу жизни и физической активности в соответствии с выписным эпикризом. В интерфейсах пациента и врача, взаимодействующих через бот, отражаются все выполненные или невыполненные назначения (отметку делает сам пациент). При отсутствии отметки о выполнении в течение определенного промежутка времени бот автоматически связывается с пациентом, чтобы выяснить причину, а информация направляется врачу. По определенному алгоритму врач оценивает опасность (экстренность) ситуации, в результате чего пациент по установленной процедуре может быть направлен к врачу по месту жительства или госпитализироваться в стационар. Программа позволяет самостоятельно контролировать качество жизни, в частности вводить информацию о самочувствии и оценке симптомов заболевания. При необходимости имеется возможность

review2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:50 Page 56

прикрепить результаты обследований, провести опрос пациента, анкетирование и др. Кроме того, пациенты могут через бот инициировать связь с врачом стационара, целесообразность которой определяется в рамках установленных в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского процедур. Цифровая платформа содержит и другие элементы искусственного интеллекта для сортировки вопросов, частичной автоматизации уточняющих вопросов и ответов.

Всего в программу на конец января 2021 г. включен 71 пациент, в том числе 33 мужчины и 38 женщин в возрасте в среднем 44,9 лет (70 больных были в возрасте ≤60 лет). Длительность наблюдения составила 80 дней, среднее число лекарственных назначений в сутки – 7,6 (от 2 до 26). 65 (90,3%) пациентов стали активно работать в программе, т.е. ежедневно делают отметки в электронных дневниках о назначениях и оценивают свое состояние. Среди 6 пациентов, которые не работают в программе более 7 дней, только двое отказались заполнять электронные дневники. Количество запросов пациентов на связь с врачом стационара составило 168. Со временем отмечена тенденция к уменьшению их количества: в ноябре – 76, в декабре – 72, за первые 20 дней января – всего 20. С помощью дальнейшего использования в программе элементов искусственного интеллекта и наращивания компетенций бота предполагается провести алгоритмизацию ответов на запросы. Учитывая небольшую длительность наблюдения, пока невозможно в полной мере оценить клиническую эффективность использования телемедицинской технологии.

Заключение

Эффективность внедрения медицинского дистанционного наблюдения не была подтверждена при мета-анализе исследований у пациентов с ХСН, что может объясняться неоднородностью выборок и используемых телемедицинских технологий, низкой мотивацией больных, организационными факторами, например, отсутствием координирующего центра по дистанционной поддержке пациента, коротким сроком наблюдения. В связи с этим концепция медицинского дистанционного наблюдения нуждается в коренном пересмотре. Основными целями телепатронажа являются не только наблюдение и лечение, но и проведение оздоровительных и профилактических мероприятий на основе интерактивного дистанционного взаимодействия медицинского работника с пациентом. Самоконтроль течения заболевания, лекарственных назначений, активная мотивация и обучение пациента на цифровой платформе Web 2.0 с использованием искусственного интеллекта, учетом индивидуальных особенностей больных, создание координационного центра являются элементами современной формы организации телепатронажа. Наш опыт дистанционного ведения пациентов с ревматическими болезнями показал их высокую мотивированность к самоконтролю и интерактивному взаимодействию с врачом. Внедрение этой технологии в клиническую практику может привести к уменьшению нагрузки на врачей первичного звена здравоохранения и снижению частоты нецелевых консультаций.

Конфликт интересов: нет.

1. WHO. A health telematics policy in support of WHO's Health-For-All strategy for global health development: report of the WHO group consultation on health telematics, 11–16 December, Geneva, 1997.
2. Craig J, Patterson V. Introduction to the practice of telemedicine. J Telemed Telecare 2005;11(1):3-9.
3. ATA (2015) Telemedicine/Telehealth Terminology. Washington, D.C.: American Telemedicine Association. http://www. americantelemed.org/ docs/practice-telemedicine/glossaryofterms.pdf, дата обращения 12.01.2021.
4. Федоров В.Ф., Столяр В.Л. Персональная телемедицина. Перспективы внедрения. Врач и информационные технологии 2020;2:36-44 [Fedorov VF, Stolyar VL. Personal telemedicine. Prospects for implementation. Vrach i informacionnie tehnologii 2020;2:36-44 (In Russ.)].
5. Владзимирский А.В. Эффективность телемедицинских консультаций "пациент-врач": status praesens. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2018;3(8):64-70 [Vladzymyrskyy AV. Efficiency of direct-to-patient telemedicine consultations: status praesens. Jurnal telemediciny i elektronnogo zdravoohraneniya 2018;3(8):64-70 (In Russ.)].
6. Зингерман Б.В., Шкловский-Корди Н.Е., Воробьев А.И. О телемедицине "пациент-врач". Врач и информационные технологии 2017;1:61-79 [Zingerman BV, Shklovsky Kordi NE, Vorobiev AI. About telemedicine "Patient to Doctor". Vrach i informacionnie tehnologii 2017;1:61-79 (In Russ.)].
7. Кудряшов Ю.Ю., Атьков О.Ю. Цифровое здравоохранение: технологии персональной телемедицины для реабилитации, профилактики и активного долголетия. Информационные технологии и вычислительные системы 2018;4:15-22 [Kudryashov YuYu, Atkov OYu. Digital health care: personal telemedicine technologies for rehabilitation, prevention and active longevity. Informacionnye tekhnologii i vychislitelnye sistemy 2018;4:15-22 (In Russ.)].
8. Vianello A, Savoia F, Pipitone E, et al. "Hospital at home" for neuromuscular disease patients with respiratory tract infection: a pilot study. Respir Care 2013;58(12):2061-8.
9. Qaddoura A, Yazdan-Ashoori P, Kabali C, et al. Efficacy of hospital at home in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10(6):e0129282.
10. Zimbroff RM, Ritchie CS, Leff B, Sheehan OC. Home-based primary and palliative care in the Medicaid Program: systematic review of the literature. J Am Geriatr Soc 2021;69(1):245-54.
11. Мицюк Н.А., Покусаева В.Н. Ведение беременности в дореволюционной России: от традиционных практик к медицинскому знанию. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2016;25(2):85-93 [Mitsyuk NA, Pokusaeva VN. Conduct of pregnancy in pre-revolutionary russia: from traditional practice to medical knowledge. Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy medicinskoy akademii 2016;25(2):85-93 (In Russ.)].
12. Свиридова И.В. Патронаж медицинскими работниками, как много в этом слове. Амбулаторный прием 2017;3(1):42-3 [Sviridova IV. Patronage by medical professionals, as much as there is in this word. Ambulatornyj priem 2017;3(1):42-3 (In Russ.)].
13. Гришина Н.К., Атаева Н.Б. Результаты изучения мнения пациентов о качестве организации медицинской помощи в рамках проекта "патронаж на дому" в городе Москве. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2019;S5:43-4 [Grishina NK, Ataeva NB. Results of studying the opinion of patients on the quality of the organization of medical care within the project "patronage at home" in the city of Moscow. Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki 2019;S5:43-4 (In Russ.)].
14. Bedra M, McNabney M, Stiassny D, et al. Defining patient-centered characteristics of a telerehabilitation system for patients with COPD. Stud Health Technol Inform 2013;190:24-6.
15. Burkow TM, Vognild LK, Johnsen E, et al. Comprehensive pulmonary rehabilitation in home-based online groups: a mixed method pilot study in COPD. BMC Res Notes 2015;8:766.
16. Reddy K, Chandrasekaran B. Telerehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease patients – an underrecognized management in tertiary care. Indian J Pall Care 2018;24(4):529–33.
17. Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинкова А.С. и др. Телемедицинские системы в кардиореабилитации: обзор современных возможностей и перспективы применения в клинической практике. РКЖ 2020;25(6):154-60 [Kamenskaya OV, Loginova IYu, Klinkova AS, et al. Telehealth in cardiac rehabilitation: a review of current applications and future prospects for practical use. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal 2020;25(6):154-160 (In Russ.)].
18. Sisira E, Rohana M. Telenursing in aged care: Systematic evidence of practice. Intell Tech Bridging Grey Digital Divide 2011;1:1-13.
19. Bartz C. Leadership strategies for improved nursing synergy between informatics and telehealth. Stud Health Technol Inform 2014;201:227-32.
20. Koivunen M, Saranto K. Nursing professionals' experiences of the facilitators and barriers to the use of telehealth applications: a systematic review of qualitative studies. Scand J Caring Sci 2018;32(1):24–44.
21. Смышляев А.В., Мельников Ю.Ю., Артемова П.В. Зарубежный опыт государственного регулирования здравоохранения в сфере применения технологий телемедицины. Проблемы экономики и юридической практики 2018;4:207-11 [Smyshlyaev AV, Melnikov YuYu, Artemova PV. Foreign experience in applying telemedicine technologies. Problemy ekonomiki i yuridicheskoj

review2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:50 Page 57

praktiki 2018;4:207-11 (In Russ.)].
22. Kim J, Alanazi H, Daim T. Prospects for telemedicine adoption: prognostic modeling as exemplified by rural areas of USA. Foresight and STI Governance 2015;9(4):32–41.
23. Whole System Demonstrator programme: Headline findings. London: Department of Health and Social Care. 2011.
24. Коданева С.И. Цифровые технологии в здравоохранении: зарубежный опыт. Россия: тенденции и перспективы развития 2020:15-1:617-20 [Kodaneva SI. Digital technologies in healthcare: foreign experience. Rossiya: tendencii i perspektivy razvitiya 2020:15-1:617-20 (In Russ.)].
25. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare.
26. Максимов И.Б., Диашев А.Н., Синопальников В.И. и др. История, анализ состояния и перспективы развития телемедицины. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2018;3(8):103-10 [Maksimov I, Diashev A, Sinopalnikov V, et al. Telemedicine: history, analysis of state and prospects. Jurnal telemediciny i elektronnogo zdravoohraneniya 2018;3(8):103-10 (In Russ.)].
27. Cleland JGF. The Trans-European Network — home-care management system (TEN-HMS) study: an investigation of the effect of telemedicine on outcomes in Europe. Dis Manag Health Outcomes 2006;14(1):23–8.
28. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. N Engl J Med 2010;(363):2301-9.
29. Powell LH, Calvin JE, Richardson D, et al; HART Investigators. Self-management counseling in patients with heart failure: the heart failure adherence and retention randomized behavioral trial. JAMA 2010;304(12):1331-8.
30. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: The telemedical interventional monitoring in heart failure study. Circulation 2011;123:1873-80.
31. Бокерия О.Л., Испирян А.Ю. Мониторинг хронической сердечной недостаточности на дому. Анналы аритмологии 2012;9(2):14-22 [Bokeriya OL, Ispiryan AJu. Monitoring of chronic heart failure at home. Annaly aritmologii 2012;9(2):14-22 (In Russ.)].
32. Ong MK, Romano PS, Edgington S, et al. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure – the better effectiveness after transition — heart Failure (BEAT-HF) randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2016;176:310–8.
33. AndrПs E, Talha S, Zulfiqar AA, et al. Current research and new perspectives of telemedicine in chronic heart failure: narrative review and points of interest for the clinician. J Clin Med 2018;7(12):544.
34. McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. Lancet 2010;376(9736):163–72.
35. Margolis KL, Kerby TJ, Asche SE, et al. Design and rationale for Home Blood Pressure Telemonitoring and Case Management to Control Hypertension (HyperLink): a cluster randomized trial. Contemp Clin Trials 2012;33(4):794-803.
36. McKinstry B, Hanley J, Wild S, et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: multicentre randomised controlled trial. Br Med J 2013;346:f3030.
37. Hallberg I, Ranerup A, Kjellgren K. Supporting the self-management of hypertension: Patients' experiences of using a mobile phone-based system. J Hum Hypertens 2016;30(2):141–6.
38. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation 2016;134(6):441–50.
39. Liu S, Brooks D, Thomas SG, Eysenbach G, Nolan RP. Effectiveness of user- and expert-driven web-based hypertension programs: an RCT. Am J Prev Med 2018;54(4):576–83.
40. Dugelay G, Kivits J, Desse L, Boivin JM. Implementation of home blood pressure monitoring among French GPs: A long and winding road. PLoS One 2019;14(9): e0220460.
41. Gorenkov RV, Yakushin MA, Safina DE, et al. The importance of the study of central hemodynamics using volumetric compression oscillometry in clinical practice: resolved and unresolved issues. Cardiometry 2020;16:42-54.
42. Li R, Liang N, Bu F, Hesketh T. The effectiveness of self-management of hypertension in adults using mobile health: systematic review and meta-analysis. JMIR Mhealth Uhealth 2020;8(3):e17776.
43. Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, Peeples M. A systematic review of reviews evaluating technology-enabled diabetes self-Management education and support. J Diabetes Sci Technol 2017;11(5):1015–27.
44. Jeong JY, Jeon JH, Bae KH, et al. Smart care based on telemonitoring and telemedicine for type 2 diabetes care: multi-center randomized controlled trial. Telemed J E Health 2018;24(8):604-13.
45. Mao Y, Lin W, Wen J, Chen G. Impact and efficacy of mobile health intervention in the management of diabetes and hypertension: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Diabetes Res Care 2020;8(1):e001225.
46. Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, Kuruvilla L, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. Cochrane Database Syst Rev 2020;5(5):CD012419.
47. Yakushin M, Gorenkov R, Dvorina O, et al. Personal profile of systemic hemodynamics in solving global public health problems. Cardiometry 2020;16:35-41.
48. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018;71(19):e127–248.
49. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. Arch Intern Med 2010;170:507–14.
50. Morawski K, Ghazinouri R, Krumme A, et al. Association of a smartphone application with medication adherence and blood pressure control: the MedISAFE-BP randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2018; 178(6):802–9.
51. Lee P, Liu J, Hsieh M, et al. Cloud-based BP system integrated with CPOE improves self-management of the hypertensive patients: A randomized controlled trial. Comput Methods Programs Biomed 2016;132:105–13.
52. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. J Am Med Assoc 2013;310(1):46–56.
53. McManus RJ, Mant J, Franssen M, et al, TASMINH4 investigators Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. Lancet 2018;391(10124):949–59.
54. Brennan T, Spettell C, Villagra V, et al. Disease management to promote blood pressure control among African Americans. Popul Health Manag 2010;13:65–72.
55. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): A randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. Lancet 2018;392:1047–57.
56. Шварц В.А., Гриднев В.И., Киселев А.Р. и др. Клиническая эффективность технологии динамического амбулаторного наблюдения за больными артериальной гипертонией с использованием компьютерной системы и мобильной телефонной связи. Саратовский научно-медицинский журнал 2009;5(3):358–62 [Shvartz VA, Gridnev VI, Kiselev AR, et al. Clinical effectiveness of dynamic out-patient control technology over hypertensive patients based on computer system and mobile phone connection. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal 2009;5(3):358–62 (In Russ.)].
57. Киселев А.Р., Шварц В.А., Посненкова О.М., и др. Профилактика и лечение артериальной гипертонии в амбулаторных условиях с использованием мобильной телефонной связи и интернет-технологий. Терапевтический архив 2011;83(4):46-52 [Kiselev AR, Shvartz VA, Posnenkova OM, et al. Outpatient prophylaxis and treatment of arterial hypertension with application of mobile telephone systems and internet techniques. Terapevticheskii arkhiv 2011;83(4):46-52 (In Russ.)].
58. Посненкова О.М., Коротин А.С., Киселев А.Р. и др. Оценка эффективности технологии дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертонией на основе показателей выполнения клинических рекомендаций. Кардио-ИТ 2015;2(1):1-5. [Posnenkova OM, Korotin AS, Kiselev AR, et al. Evaluation of the effectiveness of the technology of remote monitoring of blood pressure in patients with arterial hypertension based on the indicators of the implementation of clinical recommendations. Kardio-IT 2015;2(1):1-5 (In Russ.)].
59. Ионов М.В., Юдина Ю.С., Авдонина Н.Г. и др. Пациенториентированный подход к оценке эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: пилотный проект. Артериальная гипертензия 2018;24(1):15–28 [Ionov MV, Yudina YuS, Avdonin NG, et al. Patient-oriented assessment of blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients: a pilot project. Arterial'naya Gipertenzi 2018;24(1):15–28 (In Russ.)].
60. Ионов М.В., Звартау Н.Э., Емельянов И.В. и др. Телемедицинское наблюдение и консультирование пациентов с артериальной гипертензией. Старые проблемы — новые возможности. Артериальная гипертензия 2019;25(4): 337–56 [Ionov MV, Zvartau NE, Emelyanov IV. Telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. Looking for new ways to do old jobs. Arterial'naya Gipertenzi 2019;25(4):337–56 (In Russ.)].
61. Горенков Р.В., Якушин М.А., Сафина Д.Е. и др. Использование дистанционных методов исследования центральной гемодинамики в оптимизации лечения артериальной гипертонии в амбулаторных условиях. Евразийский кардиологический журнал 2019;1:101 [Gorenkov RV, Yakushin MA, Safina DE, et al. The use of remote methods for the study of central hemodynamics in optimizing the treatment of arterial hypertension in outpatient settings. Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal 2019;1:101 (In Russ.)].
62. Бокерия О.Л., Заварина А.Ю. Амбулаторный мониторинг электрокардиограммы: холтеровское мониторирование, регистраторы событий, наружные и имплантируемые кардиомониторы. Анналы аритмологии 2009;6(4):33-40 [Bokeriya OL, Zavarina AYu. Outpatient monitoring of electrocardiograms: Holter monitoring, event recorders, external and implantable heart monitors. Annaly aritmologii 2009;6(4):33-40 (In Russ.)].
63. Мишланов В.Ю., Чучалин А.Г., Черешнев В.А. и др. Новые технологии в реабилитации больных респираторными заболеваниями. Телемониторинг и телереабилитация. Практическая пульмонология 2019;3:28-31 [Mishlanov VYu, Chuchalin AG, Chereshnev VA, et al. New Technologies in Rehabilitation of Patients with Respiratory Diseases. Telemonitoring and Telerehabilitation. Prakticheskaya pul'monologiya 2019;3:28-31 (In Russ.)].
64. Якушин М.А., Горенков Р.В., Якушина Т.И. Лечение артериальной гипертонии у пожилых: новое решение давней проблемы. Клиническая геронтология 2017;23(7-8):22-7 [Yakushin MA, Gorenkov RV, Yakushina TI. Treatment of arterial hypertension in elderly: a new solution of a longstanding problem. Klinicheskaya gerontologiya 2017;23(7-8):22-7 (In Russ.)].
65. Solomon DH, Rudin RS. Digital health technologies: opportunities and challenges in rheumatology. Nat Rev Rheumatol 2020;16(9):525-35.
66. Kataria S, Ravindran V. Digital health: a new dimension in rheumatology patient care. Rheumatol Int 2018;38(11):1949-57.
67. Seppen BF, den Boer P, Wiegel J, et al. Asynchronous mHealth Interventions in Rheumatoid Arthritis: Systematic Scoping Review. JMIR Mhealth Uhealth 2020;8(11):e19260.

review2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:50 Page 58

Medical telepatronage as a health-saving technology in the management of patients with chronic non-communicable diseases

R.V. Gorenkov[1,2,3], L.V. Iwanitsky[1], I.V. Pozharov[1], E.I. Kurbatova[1], I.V. Obedkov[1], T.K. Chernyavskaya[1], E.P. Kakorina[1,2,3]

[1]Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, [2]Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia, [3]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article reviews the definition of medical telepatronage, its tasks, functions, efficiency and perspectives of implementation into the clinical practice. The main goals of telepatronage are therapeutic and preventive measures based on the remote interaction of health care practioner with a patient. Telepatronage includes remote observation of the patient, self-monitoring of the disease and prescrtiptions, patient motivation and education on the digital Web 2.0 platform, and the creation of a remote coordination center. The authors present their own experience in remote monitoring of patients with rheumatic diseases, which is planned to be expanded to create a medical telepatronage system.

Keywords. *Telemedicine, remote observation, medical telepatronage, chronic noncommunicable diseases, artificial intelligence.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: L. Iwanitsky. Schepkina 61/2-1, Moscow, 129110, Russia. l.iwanitskiy@gmail.com.

To cite: Gorenkov RV, Iwanitsky LV, Pozharov IV, et al. Medical telepatronage as a health-saving technology in the management of patients with chronic non-communicable diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):51-58 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-51-58.

Эффективность и безопасность антагонистов Ха фактора у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

В.Н. Дроздов, Е.К. Кочеткова

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Для корреспонденции: Е.К. Кочеткова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2. kochetkovahelen@yandex.ru

Для цитирования: Дроздов В.Н., Кочеткова Е.К. Эффективность и безопасность антагонистов Ха фактора у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Клин фармакол тер 2021;30(2):59-66 [Drozdov VN, Kochetkova EK. Efficacy and safety of Xa antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):59-66 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-59-66.

Антагонисты Ха фактора все чаще применяют для профилактики и лечения тромбозов и практически пожизненно при фибрилляции предсердий. Индивидуальные особенности больного, длительность лечения, сопутствующие заболевания, другие лекарственные препараты могут провоцировать нежелательные реакции. В обзоре литературы проанализированы современные данные об эффективности и безопасности антагонистов Ха фактора, а также особенности их применения при наступлении нежелательных реакций. Оценены возможности мониторинга эффективности и безопасности лечения этими препаратами.

Ключевые слова. *Анти-Ха активность, ривароксабан, апиксабан, фибрилляция предсердий, кровотечение, тромбоз.*

Длительное время для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) применяли антагонисты витамина К и нефракционированные гепарины. Примерно на протяжении 50 лет производные кумарина были золотым стандартом антикоагулянтной терапии. Их основные недостатки – необходимость в строгом контроле лабораторных показателей и высокий риск осложнений, в том числе не связанных с основным механизмом действия. Около 15 лет назад был зарегистрирован первый ингибитор фактора IIa – дабигатрана этаксилат, а затем поочередно были созданы ингибиторы Ха фактора – ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации). В клинических исследованиях было доказано, что эти препараты по эффективности и безопасности не уступают варфарину.

Целью обзора литературы была систематизация имеющейся информации об эффективности, безопасности ингибиторов Ха фактора у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и особенностей их применения при наступлении нежелательных явлений.

Эффективность ингибиторов Ха фактора

Безопасность и эффективность всех ингибиторов Ха факторов у пациентов с неклапанной ФП были изучены в крупных контролируемых клинических исследованиях 3 фазы.

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании ROCKET-AF у 14264 пациентов с ФП ривароксабан в дозе 20 мг/сут не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта или системных эмболий. Более того, у пациентов, получавших ривароксабан, частота внутричерепных кровоизлияний и жизнеугрожающих кровотечений была значительно ниже, чем в группе варфарина (0,5% и 0,7% в год, соответственно, относительный риск [ОР] 0,67, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,47–0,93, p=0,02), в то время как частота больших кровотечений и клинически значимых небольших кровотечений была сопоставимой, а частота желудочно-кишечных кровотечений оказалась выше при лечении ривароксабаном (3,2% и 2,2%, p<0,0001) [1].

В двойном слепом рандомизированном исследовании ARISTOTLE у 18201 пациента с неклапанной ФП апиксабан превосходил варфарин по эффективности в профилактике инсульта (ОР 0,79, 95% ДИ 0,66-0,95), но не отличался от непрямого антикоагулянта по влиянию на риск системных эмболий (ОР 0,89, 95% ДИ 0,44-1,75). Кроме того, в группе апиксабана было выявлено значительное снижение риска кровотечений (ОР 0,69, 95% ДИ 0,60-0,80) [2,3].

Хотя рандомизированные контролируемые исследования являются золотым стандартом для оценки эффективности и безопасности препаратов, они предполагают наличие достаточно жестких критериев включения/исключения и фиксированных протоколов терапии. В клинической практике профиль пациентов, получающих анти-

review2.qxp_Layout 1 10.06.2021 12:42 Page 60

коагулянты, может отличаться от такового в рандомизированных контролируемых исследованиях (сопутствующие заболевания, “хрупкие” пациенты), что может отразиться на безопасности и эффективности лечения. В связи с этим необходимо учитывать результаты обсервационных исследований, которые проводятся в обычной клинической практике и дополняют данные, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Уже в первом таком исследовании у 1776 пациентов с неклапанной ФП, принимавших ривароксабан в течение двух лет, частота крупных кровотечений не превышала таковую в клиническом исследовании 3 фазы. Во время лечения или в течение 3 дней после приема последней дозы препарата кровотечения были зарегистрированы у 42,9% пациентов (небольшие в 58,9% случаев, небольшие клинические значимые в 35,0% и большие в 6,1%) [4]. В случае развития большого кровотечения хирургическое или интервенционное лечение потребовалось в 37,8% случаев, а введение концентрата протромбинового комплекса – в 9,1%. Частота больших кровотечений составила 3,1 на 100 пациентов в год (95% ДИ 2,2-4,3) при применении ривароксабана для профилактики инсульта при ФП и 4,1 на 100 пациентов в год (95% ДИ 2,5-6,4) – для лечения ВТЭО.

Безопасность и эффективность ривароксабана в профилактике инсульта у пациентов с ФП были подтверждены в крупном проспективном исследовании IV фазы XANTUS [5]. Результаты этого исследования соответствовали таковым программы III фазы и подтвердили благоприятный коэффициент польза/риск ривароксабана по сравнению с варфарином. Сходные данные были получены и в других исследованиях, которые проводились на основании анализа регистров и баз данных. В целом лечение ривароксабаном ассоциировалось с более низким или аналогичным риском развития инсульта или системной эмболии по сравнению с таковым при применении варфарина, а также позволяло повысить приверженностью к лечению [3].

Недавний мета-анализ исследований, проводившихся в реальной клинической практике, показал, что у пациентов с ФП, получавших ривароксабан, риск инсульта и системных эмболий был ниже, чем у больных, принимавших варфарин (ОР 0,75; 95% ДИ 0,64-0,85), как и риск ишемического инсульта (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,97) [6]. Кроме того, лечение ривароксабаном сопровождалось сопоставимым с таковым в группе варфарина риском развития любого кровотечения, смерти и инфаркта миокарда, более высоким риском кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ОР 1,20; 95% ДИ 1,07-1,33) и более низким риском внутричерепного кровотечения (ОР 0,54; 95% ДИ 0,43-0,64).

При анализе исследований из реальной клинической практики в целом у 170814 пациентов с ФП апиксабан не отличался от варфарина по эффективности в профилактике инсульта и системных эмболий (ОР 0,92; 95% ДИ 0,71–1,17). При применении апиксабана в стандартной дозе риск тромбоэмболических событий достоверно снизился (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93), а при назначении препарата в сниженной дозе не отличался от такового в группе варфарина (ОР 0,92; 95% ДИ 0,72–1,17). По эффективности в профилактике ишемического инсульта апиксабан в обеих дозах и варфарин были сопоставимы, однако относительный риск геморрагического инсульта был значительно ниже у пациентов, получавших апиксабан (на 36% p=0,0003), особенно в стандартной дозе. Риск больших кровотечений был достоверно ниже у пациентов, получавших апиксабан в стандартной и сниженной дозах (ОР 0,62; 95% ДИ 0,51–0,75) [3].

Опубликованы результаты мета-анализа 27 исследований, проводившихся в обычной клинической практике, в которых 10587 пациентов с ФП получали различные прямые оральные антикоагулянты, а 26562 – варфарин. Прием апиксабана и дабигатрана не привел к достоверному снижению риска инсульта по сравнению с варфарином (соответственно, ОР 0,93; 95% ДИ 0,71-1,20, и ОР 0,95; 95% ДИ 0,80-1,13), в отличие от ривароксабана (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73-0,94). При лечении апиксабаном и дабигатраном было выявлено значительное снижение риска кровотечений по сравнению с варфарином (соответственно, ОР 0,66; 95% ДИ 0,55-0,80, и ОР 0,83; 95% ДИ 0,70-0,97) [7]. Кроме того, апиксабан, дабигатран и ривароксабан достоверно снижали риск внутричерепного кровотечения (соответственно, ОР 0,56; 95% ДИ 0,42–0,73, ОР 0,45; 95% ДИ 0,39–0,51, и ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,88). Уменьшение дозы прямых пероральных антикоагулянтов приводило к улучшению безопасности, но заметному снижению эффективности профилактики инсульта.

В ретроспективном исследовании, проводившемся на основании Датского регистра, были проанализированы за 4 года эффективность и безопасность стандартной и сниженной доз прямых оральных антикоагулянтов у 31522 пациентов с ФП. В целом профили их эффективности и безопасности существенно не отличались [8]. Стандартизированная частота инсульта/системных эмболий при применении антикоагулянтов в стандартных дозах составила 1,73–1,98% в год, в сниженных дозах – 2,51–2,78% в год.

В ретроспективном исследовании была изучена эффективность прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП в зависимости от наличия инсульта в анамнезе [9]. Риск инсульта существенно не отличался при лечении апиксабаном, дабигатраном и ривароксабаном у пациентов без инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, в то время как риск повторного инсульта при применении дабигатрана (ОР 0,64; 95% ДИ 0,48-0,85) и ривароксабана (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56-0,87) был ниже, чем при назначении апиксабана.

В крупном ретроспективном исследовании примерно у 285000 больных с ФП частота инсульта и системных эмболий при лечении прямыми оральными антикоагулянтами была ниже, чем при применении варфарина [10]. При лечении апиксабаном частота ишемического

review2.qxp_Layout 1 10.06.2021 12:45 Page 61

инсульта и системных эмболий составляла 1,24 и 0,05 на 100 пациентов в год, соответственно, а при применении ривароксабана – 1,09 и 0,09 на 100 пациентов в год.

В ряде исследований показано наличие определенного антиагрегантного эффекта у ингибиторов Ха факторов [11]. Наличие этого эффекта может быть желательным в определенных ситуациях, например, при остром коронарном синдроме, или нежелательным при тромбоэмболии, так как может привести к увеличению риска кровотечений. Недавно Hernandez-Juarez и соавт. (2020) показали, что ривароксабан не оказывает никакого влияния на функцию тромбоцитов, которая не зависела от анти-Ха активности [12].

Zhou и соавт. при мета-анализе 9 исследований, сравнивали прогноз и эффективность прямых оральных антикоагулянтов в профилактике инсульта у пациентов с ФП и недостаточной, нормальной и избыточной массой тела [13]. У пациентов с низким индексом массы тела (ИМТ) риск инсульта или системных эмболий был выше, чем у больных с нормальным ИМТ (ОР 1,98, 95% ДИ 1,19–3,28), в то время как у пациентов с избыточной массой тела или ожирением риск инсульта или системных эмболий (соответственно, ОР 0,81, 95% ДИ 0,71–0,91 и ОР 0,69, 95% ДИ 0,61–0,78) и смерти от всех причин (соответственно, ОР 0,73, 95% ДИ 0,64–0,83; и ОР 0,72, 95% ДИ 0,66–0,79) был снижен. При лечении ингибиторами Ха фактора по сравнению с варфарином у пациентов с низкой, нормальной или избыточной массой тела было выявлено снижение риска развития инсульта/системных эмболий и больших кровотечений. У больных с ожирением риск развития тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений существенно не отличался при применении прямых оральных антикоагулянтов и варфарина.

Одним из важных факторов является качество жизни. В последнее время было проведено несколько исследований, в которых оценивалась не только частота нежелательных явлений при применении прямых оральных антикоагулянтов в клинической практике, но и степень удовлетворенности получаемым лечением. Ингибиторы Ха фактора имеют преимущества перед антагонистами витамина К, в частности они реже вызывают побочные реакции и значительно облегчают жизнь пациентов, поскольку не требуют постоянного мониторинга и строгих ограничений. В одном из последних исследований для оценки качества жизни использовали стандартизированный опросник EQ-5D-5L [14]. Пациенты, перешедшие на терапию ингибиторами Ха фактора, чаще испытывали выраженные боль, дискомфорт, тревогу (табл. 1). Это может быть связано как с тяжестью их заболевания, так и с субъективностью самостоятельной оценки своего состояния. Опубликованы результаты мета-анализа 21 исследования, предполагавших оценку качества жизни и удовлетворенности от лечения антикоагулянтами. В большинстве исследований наблюдалось повышение степени удовлетворенности у пациентов, которым назначали ингибиторы Ха фактора [15]. С помощью шкалы MMAS-8 было показано, что приверженность к терапии ингибиторами Ха фактора и варфарином была одинаковой, однако пациенты, принимавшие варфарин, чаще ожидали побочных эффектов. Привер жен - ность к терапии увеличивалась у пациентов, осведомленных об особенностях назначенного лечения. Лечение ривароксабаном и апиксабаном вызывало сопоставимое улучшение качества жизни, в то время как его ухудшение при приеме варфарина коррелировало с плохим контролем международного нормализованного отношения (МНО).

Ингибиторы Ха фактора дороже варфарина, однако в ряде фармакоэкономических исследований они имели преимущества перед антагонистом витамина К [16,17]. Несмотря на более высокую стоимость апиксабана, он реже вызывает нежелательные явления, что сопровождается снижением дополнительных расходов на профилактику нежелательных исходов с точки зрения итальянской службы здравоохранения. По данным американского фармакоэкономического исследования, ингибиторы Ха фактора являются экономически выгодной альтернативой варфарину в профилактике инсульта у пациентов с ФП и вторичной профилактике ВТЭО. Необходимо учитывать, что многие фармакоэкономические исследования проводились на основе результатов клинических исследований 3 фазы, а данные, полученные в одной стране или регионе, нельзя экстраполировать на другие страны [18]. В российском фармакоэкономическом исследовании было показано, что у пациентов с ФП и плохим контролем МНО при высоком риске инсульта замена варфарина на ривароксабан является наиболее эффективной стратегией с клинической и экономической точек зрения [19].

Таким образом, как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике ингибиторы Ха фактора по эффективности по крайней мере не уступали варфарину или имели перед ним преимущество. Кроме того, лечение этими препаратами вызывало

ТАБЛИЦА 1. Качество жизни пациентов, постоянно принимающих антагонисты витамина К (АВК) или перешедших на ингибиторы Ха факторы в течение предыдущего года (вопросник EQ-5D-5L) [14]

	Постоянный прием АВК	Переход на ингибиторы Ха	p
Боль/дискомфорт			
У меня нет боли или дискомфорта или есть небольшие боль или дискомфорт	1544/2031 (76%)	140/202 (70%)	0,0345
У меня выраженные/очень сильные боль или дискомфорт	112/2031 (6%)	17/202 (8%)	0,09
Беспокойство/депрессия			
У меня нет беспокойства или депрессии/есть небольшие беспокойство или депрессия	1741/2026 (86%)	156/202 (77%)	0,0009
У меня выраженные/очень сильные беспокойство или депрессия	62/2026 (3%)	11/202 (5%)	0,07

review2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:50 Page 62

улучшение качества жизни пациентов, а их применение было целесообразным и с экономической точки зрения.

Ингибиторы Ха фактора и кровотечения

Основным осложнением терапии антикоагулянтами является кровотечение. В клинических исследованиях расходятся определения кровотечений, что затрудняет сопоставление их результатов. В основе классификации в большинстве случаев лежит объем вмешательств, которые необходимо предпринять для коррекции кровотечения (малое кровотечение, клинически значимое небольшое кровотечение, кровотечение, вызывающее снижение содержания гемоглобина или требующее гемотрансфузии). С практической точки зрения использованные критерии оценки кровотечений были сходными в разных исследованиях.

В большинстве исследований большое кровотечение диагностировали на основании критериев, предложенных экспертами Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH): жизнеугрожающее кровотечение, клинически явное кровотечение из жизненноважных органов (внутричерепное, внутрипозвоночное, внутриглазное, внутрисуставное, внутриперикардиальное, внутримышечное с компартмент-синдромом) или кровотечение, сопровождающееся снижением содержания гемоглобина по крайней мере на 20 г/л или требующее переливания ≥2 единиц эритроцитной массы. Значительно большие расхождения отмечались в определениях малого кровотечения и клинически значимого небольшого кровотечения. Иногда выделяют незначительное кровотечение [20].

Ниже перечислены клинические признаки кровотечений, которые могут быть связаны с приемом антикоагулянтов:

- неожиданное или длительное кровотечение, включая кровотечение из носа или десен, кровотечение при порезах и царапинах, увеличение потери крови при менструациях;
- большие или необъяснимые кровоподтеки или синяки, которые увеличиваются без причины;
- примеси крови в моче или ее потемнение;
- примеси крови в кале или мелена;
- кровохарканье;
- примеси крови в рвотных массах;
- неожиданно возникшая сильная головная боль или головокружение.

Кровотечения при лечении антикоагулянтами могут быть связаны с сопутствующей патологией, в частности злокачественными опухолями. Например, показано, что некоторые формы генитоуретрального, колоректального рака и рака желудка могут проявляться кровотечениями на фоне приема антикоагулянтов [21—23]. Таким образом, лечение этими препаратами может способствовать раннему выявлению злокачественных опухолей.

Кровотечение на фоне приема ингибиторов Ха фактора не является абсолютным показанием для их отмены. При легком кровотечении можно отсрочить или пропустить прием препарата в сочетании с местным гемостазом и коррекцией модифицируемых факторов риска. По рекомендациям Американской коллегии кардиологов, продолжение антикоагулянтной терапии возможно, если кровотечение небольшое и не требует госпитализации или хирургического вмешательства [20]. Одновременно необходимо оценить адекватность дозы антикоагулянта и отсутствие состояний, повышающих риск кровотечений (например, поражения печени или тромбоцитопении).

Прекратить антикоагулянтную терапию после кровотечения можно, если балл по шкале CHA_2DS_2-VASc составляет ≤1 у мужчины или ≤2 у женщины или она была назначена для профилактики ВТЭО после оперативных вмешательства, после остро возникших кардиомиопатий, часто сопровождающихся возникновением тромбов в полости сердца, или лечения впервые выявленного спровоцированного тромбоза глубоких вен (ТГВ) более 3 месяцев назад [20]. При высокой угрозе ВТЭО возобновление антикоагулянтной терапии может быть отсрочено при наличии высокого риска повторного кровотечения, после кровотечения в жизненно важном органе, при планировании инвазивного вмешательства или нежелании пациента.

Целесообразность возобновления антикоагулянтной терапии после кровоизлияния в головной мозг остается спорной. В то же время после транзиторной ишемической атаки или ишемического инсульта у пациентов с ФП терапия ингибиторами Ха фактора может быть возобновлена на 1, 3, 6 или 12 день в зависимости от тяжести инсульта и доказанного отсутствия геморрагической его трансформации [25]. В одном исследовании было показано, что риск развития нежелательных исходов, включая инсульт, системную эмболию, сильное кровотечение и смерть, был сопоставимым у пациентов, возобновивших прием ингибиторов Ха фактора в течение 3 дней или через 4 дня и более после после кардиоэмболического ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки [26]. Следует отметить, что это исследование было обсервационным, а группы сравнения отличались друг от друга, в частности терапию антикоагулянтами возобновляли в ранние сроки у пациентов с более низким риском повторного инсульта.

Анализ *post hoc* исследования PASS показал, что у большинства пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения врачи продолжают антикоагулянтную терапию при отсутствии тяжелого неврологического дефицита. Связь между прекращения терапии и повышением риска развития ВТЭО не была подтверждена при многофакторном анализе у пациентов, перенесших инсульт, как и не была обнаружена связь между продолжением антикоагулянтной терапии и повышением риска крупного кровотечения. Следует учитывать, что пациенты, у которых была прекращена терапия, имели более высокую медиану балла по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) (13 против 4; $p<0,001$). Антикоагулянтная терапия была приостановлена у 52% из 27 пациентов с тяжелым

review2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:50 Page 63

ТАБЛИЦА 3. Клинические факторы риска повторного внутримозгового кровоизлияния и тромбоэмболий [24]

	Немодифицируемые факторы риска	Модифицируемые факторы риска
Факторы риска повторного внутримозгового кровоизлияния	Внутримозговое кровоизлияние в анамнезе, большое кровоизлияние, лакунарный инфаркт, лейкоареоз, азиатская популяция, артериовенозная мальформация, церебральная амилоидная ангиопатия, внутримозговая аневризма, внутримозговые микрокровоизлияния	Употребление алкоголя, табака, анемия, болезни печени, высокий риск падения
Факторы риска внутримозгового кровоизлияния и тромбоэмболий	Пожилой возраст, коагулопатия, ишемический инсульт в анамнезе, онкологическое заболевание	Артериальная гипертония, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, лабильное МНО
Факторы риска тромбоэмболии	ФП, хроническая сердечная недостаточность, болезни сосудов, механический клапан сердца, тромбоэмболии в анамнезе, женский пол, недавнее хирургическое вмешательство	Снижение способности к передвижению

инсультом (NIHSS>15) и 13% из 165 больных с менее тяжелым инсультом [25]. В настоящее время проводится несколько рандомизированных контролируемых исследований (TIMING, OPTIMAS, START) с целью установления оптимального срока возобновления антикоагуляции после инсульта (от 48 ч до 14 дней) [26].

После купирования симптомов внутричерепного кровоизлияния и модификации факторов риска терапию ингибиторами Ха фактора рекомендуется возобновить через 4-8 недель. При этом необходимо взвесить факторы риска как ишемического инсульта, так и повторного геморрагического инсульта (табл. 2) [27].

Хотя лечение гепарином или ингибиторами Ха фактора, вероятно, может быть безопасно возобновлено уже через 7 дней после острого события, следует с осторожностью рассматривать возобновление антикоагулянтной терапии ранее двух недель [28]. Наблюдательное исследование показало, что раннее возобновление терапии ингибиторами Ха фактора в течение менее 2 недель после внутричерепного кровоизлияния не приводит к улучшению совокупного исхода, особенно из-за повышенного риска серьезных кровотечений. Некоторые исследователи предлагают избегать применения ингибиторов Ха фактора в первые 2 недели после паренхиматозного внутричерепного кровоизлияния, развившегося на фоне лечения этими препаратами, если причина не была найдена и устранена, или у пациентов с небольшим кровоизлиянием и высоким риском тромбоэмболических осложнений [29].

В целом, сроки повторного назначения оральных антикоагулянтов зависят от индивидуального риска ишемического инсульта и вероятности рецидива внутричерепного кровоизлияния. Разные авторы рекомендуют возобновлять терапию прямыми оральными антикоагулянтами от 4 до 9 недель после внутричерепного кровоизлияния с учетом индивидуальной оценки риска повторных геморрагических осложнений и инсульта. При кровоизлиянии не в стволовые структуры головного мозга, при выявлении 5 и более зон амилоидной ангиопатии в головном мозге или микрокровоизлияния альтернативой может быть окклюзия ушка левого предсердия [30,31]

В то же время, у пациентов с кровоизлиянием в ствол мозга или мозжечок возобновление антикоагуляции должно быть отсрочено, по крайней мере, на 8–10 недель. Перед возобновлением терапии необходимо скорректировать факторы риска и подтвердить разрешение кровоизлияния с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Более раннее возобновление антикоагуляции в ретроспективном исследовании повышало совокупный риск нежелательных явлений (ОР 4,40; 95% ДИ 1,02–19,04) [32]. Необходимо помнить, что при невозможности возобновления антикоагулянтной терапии существуют альтернативные методы снижения риска инсульта и эмболий, например, окклюзия ушка левого предсердия при ФП или установка кава-фильтра у пациентов с тромбозом глубоких вен [33].

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП указано, что антикоагулянтную терапию следует возобновить после ишемического инсульта при отсутствии противопоказаний, но не ранее чем через 48 ч. Решение о возобновлении терапии должно приниматься междисциплинарной врачебной комиссией в среднем в первые 2 недели, так как при более позднем возобновлении антикоагуляции было отмечено увеличение риска ишемического инсульта. Одновременно постулируется, что риск кровотечений не может препятствовать назначению ингибиторов Ха фактора при отсутствии противопоказаний [34].

Возможности мониторинга эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии

Развитие малых кровотечений при приеме ингибиторов Ха факторов требует как обучения пациента, так и переоценки факторов риска. Хроническая потеря небольших объемов крови (клинически незначимые кровотечения) в течение длительного времени может привести к развитию анемии. В настоящее время нет конкретных данных о связи анемии и терапии ингибиторами Ха фактора. Однако опубликовано сообщение о развитии анемии как негеморрагического осложнения терапии ривароксабаном и ее разрешении после перехода на апиксабан [35].

Контроль за безопасностью ингибиторов Ха фактора может осуществляться клинически, инструментально и лабораторно. При каждом визите пациента необходимо

review2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:50 Page 64

повторно оценивать факторы риска геморрагических осложнений и их наличие. Пациентов следует информировать о том, что они должны немедленно обратиться к врачу при появлении признаков кровотечения. Инструментальные методы диагностики применяют только при подозрении на кровотечение, например, компьютерную или магнитно-резонансную томографию следует провести, если предполагаются острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, а гастроскопию или колоноскопию – пациентам с признаками желудочно-кишечного кровотечения. Применение таких методов в качестве скрининговых малоэффективно и нерационально.

Рутинные лабораторные методы диагностики имеют значение для оценки возможности назначения ингибиторов Ха фактора и выбора дозы, а также могут указывать на наличие кровотечения, например, железодефицитная анемия. Все препараты этой группы нельзя назначать при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м^2 или лечении гемодиализом. При определении дозы апиксабана необходимо учитывать и сывороточную концентрация креатинина. Ингибиторы Ха фактора противопоказаны при печечной недостаточности класса С по Чайлд-Пью, а ривароксабан – класса В.

Согласно инструкции, антикоагулянты вызывают увеличение протромбинового времени (ПВ), однако этот показатель и МНО нельзя использовать для оценки эффективности препарата в связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью методик. Однако они необходимы для контроля за риском развития нежелательных явлений. Для ингибиторов Ха фактора предпочтительнее оценивать ПВ/МНО, чем АЧТВ. Если результаты коагулограммы недоступны, то чтобы понять степень антикоагулянтного эффекта, нужно оценивать время, прошедшее после приема последней дозы, наличие межлекарственных взаимодействий, функцию печени, почек. В настоящий момент не существует единой специфической методики определения эффективности и безопасности ингибиторов Ха фактора в клинической практике.

Производители этих препаратов провозглашают принцип “один для всех” (т.е. один препарат подходит всем пациентам), истинность которого вызывает сомнение [36,37]. Эффективность и безопасность ингибиторов Ха фактора были установлены как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике, однако они изучались не во всех группах пациентов. Например, у пациентов с ИМТ более 40 кг/м^2 или с массой тела >120 кг эксперты Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) в 2016 г. не рекомендовали использование прямых оральных антикоагулянтов с учетом ограниченных клинических, фармакокинетических и фармакодинамических данных, свидетельствующих о зависимости их эффекта от массы тела и ИМТ. Если апиксабан или ривароксабан назначают пациентам с морбидным ожирением, целесообразно мониторировать максимальный и минимальный уровни анти-Ха активности [38].

Определение концентрация Ха фактора, откалиброванной по гепарину, может использоваться для косвенной оценки присутствия прямых ингибиторов этого фактора в плазме из-за ограниченных диапазона линейности и количественной точности. Однако учитывая различия хромогенных субстратов, результаты калибровки лекарственных препаратов по гепарину следует использовать с осторожностью [39]. В табл. 3 выделены показания к определению концентрации ингибитора Ха фактора [25].

Жидкостная хроматография/тандемная масс-спектрометрия является золотым стандартом для измерения уровней ингибиторов Ха фактора в плазме, хотя они варьируются в широких пределах у отдельных пациентов. Хромогенный анализ на анти-Ха активность линейно коррелирует с уровнями ингибиторов Ха фактора в плазме и является более быстрым и дешевым методом. Однако оба метода не имеют широкого распространения.

При *post hoc* анализе клинических исследований 3 фазы была отмечена высокая межиндивидуальная вариабельность концентраций всех ингибиторов Ха фактора в крови, которая оказалась еще выше в реальной клинической практике [40]. В ряде исследований выявлена взаимосвязь между низкими концентрациями препаратов в плазме крови и риском ВТЭО, а также между высокой пиковой концентрацией и частотой кровотечений [41]. Однако однозначно определить пороговые концентрации антикоагулянтов сложно.

Различные тест-системы на настоящий момент не имеют международной стандартизации. Тем не менее в исследовании анти-Ха активности у пациентов с ТГВ, получавших эндоксабан, не были получены значимые различия между тремя разными методиками [42]. При определения анти-Ха активности ривароксабана не должен использоваться антитромбин, так как он повышает

ТАБЛИЦА 3. Показания для определения концентрации ингибитора Ха фактора в плазме [25]

Неотложное апределение концентрации антикоагулянтов
Перед хирургическим вмешательством, если пациент принимал препарат в предыдущие 24 ч (или более при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин)
Продолжающееся кровотечение
Развитие тромбозов при приеме препарата
Развитие острой почечной недостаточности
Измерение концентрации ингибитора Ха фактора может иметь смысл
Спонтанное или травматическое кровотечение
Оценка эффективности препарата у пациента со “свежим” тромбозом на фоне приема антикоагулянта
Подозрение на передозировку
Прием взаимодействующего препарата
Необходимость в проведении нейроаксиальной анестезии (в случае экстренного вмешательства)
Нарушение функции почек
Переход с одного антикоагулянта на другой
Оценка приверженности к лечению
Избыточная масса тела
Для исключения потенциального накопления препарата у пациентов старческого возраста

review2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:50 Page 65

частоту ложноположительных результатов [43].

В настоящее время масс-спектрометрия и анти-Ха хромогенный анализ являются единственными тестами, позволяющими измерить концентрации ингибиторов Ха фактора. Высокая стоимость оборудования и реактивов и необходимость специальной подготовки кадров препятствуют определению данных показателей в экстренных ситуациях. Чтобы устранить эти ограничения, был разработан анализ на основе микрофлюидных методов, позволяющий обнаружить присутствие FXa-I в образцах крови [44]. Но данный метод пока не прошел клиническую апробацию.

Заключение

Эффективность и безопасность ингибиторов Ха фактора в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП установлены в крупных клинических исследованиях 3 фазы и подтверждены в исследованиях, проводившихся в обычной клинической практике. Тем не менее, при их применении существует возможность как недостаточной эффективности, так и развития кровотечений, что требует совершенствования методов контроля терапии ингибиторами Ха фактора для повышения безопасности терапии. Одним из перспективных методов является измерение остаточной анти-Ха активности, которую определяют при лечении низкомолекулярными гепаринами, в то время как возможность применения этого показателя при лечении ривароксабаном и апиксабаном пока изучается. Определение анти-Ха активности при калибровке относительно используемого препарата необходимо внедрять как при плановом ведении пациентов, так и в экстренных ситуациях. Накопление результатов по данному вопросу в дальнейшем позволит повысить безопасность и эффективность использования этой группы препаратов.

Конфликт интересов: нет.

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883–91.
2. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. Circulation 2015;132(8):624–32.
3. Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, et al. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Stroke 2018;49(1):98–106.
4. Beyer-Westendorf J, FБrster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: Results from the Dresden NOAC registry. Blood 2014;124(6):955–62.
5. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016;37(14):1145–53.
6. Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip GY. Rivaroxaban versus dabigatran or warfarin in real-world studies of stroke prevention in atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. Stroke 2017;48(4):970-6.
7. Escobar C, MartT-Almor J, POrez Cabeza A, Martinez-Zapata MJ. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in real-life patients with atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2019;72(4):305-16.
8. Staerk L, Gerds TA, Lip GYH, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. J Intern Med 2018;283(1):45–55.
9. Yang L, Brooks MM, Glynn NW, et al. Real-world direct comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in medicare beneficiaries with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2020;126:29–36. A
10. Lip GYH, Keshishian A, Li X,et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients: The ARISTOPHANES study. Stroke 2018;49(12):2933–44. :
11. Goto S, Tomita A. New antithrombotics for secondary prevention of acute coronary syndrome. Clin Cardiol 2017;37:178–87.
12. Hernandez-Juarez J, Espejo-Godinez HG, Mancilla-Padilla R, et al. Effects of rivaroxaban on platelet aggregation. J Cardiovasc Pharmacol 2020;75(2):180–4.
13. Zhou Y, Ma J, Zhu W. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation across BMI categories: A systematic review and meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs 2020;20(1):51-60.
14. De Caterina R, Bнggenjürgen B, Darius H, et al. Quality of life and patient satisfaction in patients with atrial fibrillation on stable vitamin K antagonist treatment or switched to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant during a 1-year follow-up: A PREFER in AF Registry substudy. Arch Cardiovasc Dis 2018;111: 74–84.
15. Miyazaki M, Nakashima A, Nakamura Y, et al. Association between medication adherence and illness perceptions in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants: An observational cross-sectional pilot study. PLoS One 2018;13(9):e0204814.
16. Huang Y, Chen S, Wang Y, Zhao B. Cost effectiveness of direct oral anticoagulants compared with warfarin: A literature review. Value Health 2018; 21:S60.
17. Bellone M, Pradelli L, Bo M. Estimating the cost-effectiveness of treatment for prevention of thromboembolic events in at-risk adults with non-valvular atrial fibrillation. Farmeconomia Heal Econ Ther Pathways 2018;19(1).
18. Al Mukdad M, Al-Badriyeh D, Elewa HF. Cost-effectiveness evaluations among the direct oral anticoagulants for the prevention and treatment of venous thromboembolism: systematic review. Clin Appl Thromb 2019 May 14; 25: 107602961984910
19. Архипов В.В., Сычев Д.А. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения ривароксабана и варфарина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии 2019;97(3):37-47 [Arkhipov VV, Sychev DA. Comparative pharmacoeconomic analysis of rivaroxaban and warfarin usage in patients with non-valvular atrial fibrillation. Jounal of arrhythmology. 2019;97(3):37–47 (In Russ.)].
20. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol 2017;70(24):3042–67.
21. Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, et al. Clinical significance of hematuria in atrial fibrillation with oral anticoagulation therapy. Circ J 2017;81(2):158–64.
22. Bini EJ, Rajapaksa RC, Weinshel EH. Positive predictive value of fecal occult blood testing in persons taking warfarin. Am J Gastroenterol, 2005;100:1586–92.
23. Clemens A, Strack A, Noack H, et al. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding-could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? Ann Med 2014;46(8):672–8.
24. Li YG, Lip G.. Anticoagulation resumption after intracerebral hemorrhage. Curr Atheroscl Rep 2018;20(7),32.
25. Groot AE, Vermeij JDM, Westendorp WF, et al. Continuation or discontinuation of anticoagulation in the early phase after acute ischemic stroke. Stroke 2018; 49(7):1762–5.`
26. Mizoguchi T, Tanaka K, Toyoda K, et al. Early initiation of direct oral anticoagulants after onset of stroke and short- And long-term outcomes of patients with nonvalvular atrial fibrillation. Stroke 2020;51(3):883–91.
27. Chandra D, Gupta A, Grover V, Kumar Gupta V. When should you restart anticoagulation in patients who suffer an intracranial bleed who also have a prosthetic valve? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013;16(4):520–4.
28. Becattini C, Sembolini A, Paciaroni M. Resuming anticoagulant therapy after intracerebral bleeding. Vasc Pharmacol 2016;84:15–24.
29. Sembill JA, Kuramatsu JB, Schwab S, Huttner HB. Resumption of oral anticoagulation after spontaneous intracerebral hemorrhage. Neurol Res Pract. 2019;1:12
30. Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И. Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов после внутримозгового кровоизлияния. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):4-10 [Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I. Oral anticoagulant therapy in patients after intracerebral hemorrhage. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2020;12(3):4-10 (In Russ.)]
31. Park YA, Uhm JS, Pak HN, et aql. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. Heart Rhythm 2016;13(9):1794–802.
32. Horstmann S, Zugck C, Krumsdorf U, et al. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. Neurology 201482(2):135–8.
33. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery. Eur Heart J 2020 Aug 29.
34. Choo A, Bragagnolo A, Ekanayake SKDM, Alghamry A. Sustained resolution of anticoagulation related iron deficiency anemia with the use of apixaban. Clin Case Reports 2020;8(1):127–31.
35. Baglin T, Bauer K, Douketis J, et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: Guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2012;10(4):698–702.
36. Patel JP, Chitongo PB, Dighe P, et al. Prothrombin times in the presence of edoxaban – in-vivo experience from King's College hospital. Brit J Haematol 2019;184: 455–6.
37. Powell JR. Are new oral anticoagulant dosing recommendations optimal for all patients? JAMA 2015;333:1013–4.
38. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016;14(6):1308–13.

review2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:50 Page 66

39. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. Thromb Res 2012;130(6):956–66.
40. Testa S, Legnani C, Antonucci E, et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. J Thromb Haemost 2019;17(7):1064–72.
41. Testa S, Paoletti O, Legnani C, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. J Thromb Haemost 2018;16(5):842-8.
42. Ikejiri M, Wada H, Tone S, et al. Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with direct oral anticoagulant. Thromb J 2017;15:27.
43. Mani H, Rohde G, Stratmann G, et al. Accurate determination of rivaroxaban levels requires different calibrator sets but not addition of antithrombin. Thromb Haemost 2012;108(1):191–8
44. Frydman GH, Ellett F, Cott EM Van, et al. A new test for the detection of direct oral anticoagulants in the emergency room setting. Crit Care Explor 2019;1–8.

Efficacy and safety of Xa factor antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation

V.N. Drozdov, E.K. Kochetkova

Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Factor Xa antagonists are used increasingly frequently for prevention and treatment of venous thromboembolic events and for prevention of stroke and systemic emboli in patients with non-valvular atrial fibrillation. Individual characteristics of patient, a need in prolonged or life-long treatment, concomitant diseases, the use of other drugs interacting with anticoagulants increase the risk of side effects of anticoagulation. We analyzed the current data on the efficacy and safety of Xa factor antagonists, as well as the features of their use in the event of adverse reactions, particularly bleedings. The possibilities of monitoring the efficacy and safety of treatment with these drugs were evaluated.

Key words. *Anti-Xa activity, rivaroxaban, apixaban, bleeding, thrombosis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E.K. Kochetkova. Sechenov University, Trubetskaya 8/2, Moscow 119991, Russia. kochetkovahelen@yandex.ru.

To cite: Drozdov VN, Kochetkova EK. Efficacy and safety of Xa factor antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):59-66 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-59-66.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, Н.В. Чеботарева, С.В. Гуляев, Н.М. Буланов, Т.П. Шевцова, Е.М. Щеголева

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: Моисеев С.В., Новиков П.И., Чеботарева Н.В. и др. Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2021;30(2):67-74. [Moiseev S, Novikov P, Chebotareva N, et al. Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(2):67-74 (In Russ.)]. DOI 10.32756/ 0869-5490-2021-2-67-74.

Олокизумаб — новый оригинальный ингибитор интерлейкина (ИЛ-6), который, в отличие от других представителей этой группы, представляет собой моноклональное антитело, взаимодействующее не с рецепторами, а с самим цитокином. Препарат зарегистрирован для лечения больных ревматоидным артритом средней и высокой степени активности, не ответивших на терапию метотрексатом и другими стандартными базисными противовоспалительными препаратами или генно-инженерными биологическими препаратами. Эффективность и безопасность терапии олокизумабом в сочетании с метотрексатом у пациентов с низким ответом на метотрексат и ингибиторы фактора некроза опухоли α были доказаны в нескольких международных клинических исследованиях 3 фазы (программа CREDO), в том числе в сравнительном исследовании с адалимумабом. В статье на основании двух клинических наблюдений обсуждаются показания к назначению олокизумаба больным ревматоидным артритом, а также перспективы его применения для профилактики прогрессирования АА-амилоидоза.

Ключевые слова. *Олокизумаб, ингибитор ИЛ-6, ревматоидный артрит, АА-амилоидоз.*

С.В. Моисеев. Сегодня перспективы лечения ревматоидного артрита (РА) связывают с расширением спектра и внедрением в клиническую практику генноинженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), которые позволяют достичь устойчивого эффекта у пациентов, не отвечающих на метотрексат (МТ) и другие стандартные БПВП. В модификации базисной терапии нуждаются около половины больных РА, поэтому частота применения ГИБП неуклонно возрастает. Например, в когортном американском исследовании (n=40733) доля пациентов с РА, получающих ГИБП, увеличилась с 16% в 2004 г. до 39% в 2013 г. [1]. В 2010 г. в странах Европы частота применения ГИБП у больных РА составила в среднем 19,1%. Она была ниже в Португалии и Италии и существенно выше в таких странах, как Ирландия и Нидерланды, где более трети пациентов с РА получали ГИБП [2]. В Российской Федерации зарегистрированы все основные ГИБП, предназначенные для лечения РА, в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (инфликсимаб, адалимумаб и др.), рецепторов интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) и моноклональные антитела к В-лимфоцитам (ритуксимаб), а также таргетные БПВП (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб). Одним из основных барьеров к их более широкому применению является высокая стоимость по сравнению с таковой стандартных БПВП, поэтому важное значение имеет разработка биоаналогов ГИБП и отечественных оригинальных ГИБП. В мае 2020 г. в нашей стране для лечения взрослых пациентов с РА средней и высокой степени активности был зарегистрирован олокизумаб (Артлегиа, “Р-Фарм”), который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, специфически нейтрализующее ИЛ-6 [3]. Наравне с другими ингибиторами ИЛ-6 он активно использовался для лечения среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19, поэтому многие врачи уже имеют опыт применения этого препарата. В каких слу-

razbor2.qxp_Layout 1 10.06.2021 13:08 Page 68

чаях обосновано назначение олокизумаба и других ГИБП пациентам с РА?

П.И. Новиков. Принципы лечения РА подробно рассматриваются в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR), которые были опубликованы в начале 2020 г. [4]. В целом за последние годы общие подходы к терапии этого заболевания существенно не изменились, в частности всем больным РА сразу после установления диагноза необходимо назначать стандартные БПВП, а препаратом выбора остается МТ. Оптимальная доза МТ у большинства больных составляет 20-25 мг/нед. Лефлуномид или сульфасалазин целесообразно применять на первой ступени лечения при наличии противопоказаний к назначению МТ, таких как нарушение функции почек или анемия, а также при его неэффективности. Цель лечения – ремиссия заболевания, которая предполагает отсутствие признаков воспалительной активности (например, счет DAS28<2,6), хотя у больных с длительным анамнезом РА приемлемым результатом терапии может быть и низкая активность заболевания [5]. БПВП нередко применяют в комбинации с глюкокортикостероидами, которые позволяют быстрее достичь снижения воспалительной активности, однако назначать их на длительный срок не следует, учитывая высокий риск развития нежелательных эффектов. В идеале глюкокортикостероиды должны быть отменены в течение 3 мес после начала лечения. Если терапия стандартными БПВП ± глюкортикостероидами оказывается неэффективной, т.е. не позволяет достичь ремиссии или по крайней мере низкой активности заболевания в течение 6 мес, то целесообразно подключать к терапии ГИБП или таргетные БПВП.

С.В. Моисеев. Следует ли назначать ГИБП только в случае неэффективности всех БПВП, в том числе в комбинации друг с другом, или, наоборот, лучше стремиться к более раннему их включению в схему терапии?

П.И. Новиков. Однозначно ответить на этот вопрос сложно, так как сроки назначения ГИБП зависят от многих факторов, включая активность и течение РА, результаты предыдущей терапии, наличие и тяжесть системных проявлений, доступность конкретных препаратов в регионе. К сожалению, на практике решение данного вопроса иногда затягивается, хотя несвоевременная модификация базисной противовоспалительной терапии может привести к прогрессированию структурных изменений суставов и инвалидизации пациента. Как указано выше, длительный прием глюкокортикостероидов, даже в низких дозах, не следует рассматривать как альтернативу присоединению ГИБП к недостаточно эффективной терапии МТ и/или другими стандартными БПВП. В рекомендациях EULAR выделены неблагоприятные прогностические факторы, наличие которых обосновывает более раннее назначение ГИБП или таргетных БПВП пациентам с РА:

- сохранение умеренной или высокой активности РА несмотря на лечение стандартными БПВП ± глюкортикостероидами;
- высокие уровни острофазовых белков;
- высокий счет опухших суставов;
- наличие ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к цитруллинированным протеидам (АЦЦП), особенно в высоких титрах;
- наличие ранних эрозий;
- неэффективность по крайней мере двух стандартных БПВП.

Таким образом, прежде чем рекомендовать применение ГИБП пациенту с РА, все же необходимо убедиться в неэффективности не только МТ, но и других стандартных БПВП, что соответствует реальной клинической практике лечения РА в нашей стране.

С.В. Моисеев. С какого ГИБП следует начинать лечение у больных РА, не ответивших на терапию первой линии?

Т.П. Шевцова. В прошлом среди ГИБП препаратами первой линии считали ингибиторы факторы некроза опухоли альфа (ФНО), что отражало больший опыт их применения в клинической практике. Однако в последних рекомендациях EULAR не оговаривается, препарат какой группы следует назначать в случае неэффективности стандартных БПВП. Соответственно, врач может выбрать любой ГИБП или таргетный БПВП с учетом конкретных обстоятельств. Примером успешного применения олокизумаба у пациента, не ответившего на лечение стандартными БПВП, может служить следующее наблюдение.

Больная Ж., 38 лет, педагог. Пять лет назад развился полиартрит с поражением мелких суставов кистей, локтевых и коленных суставов. При обследовании обнаружены повышение СОЭ и СРБ, резкоположительные РФ и АЦЦП, рентгенологически – эрозивный артрит. Диагностирован РА и начата терапия МТ в дозе до 25 мг/нед в комбинации с низкими дозами глюкокортикостероидов (постепенное снижение до отмены в течение 3 месяцев), которая в течение 6 месяцев привела к разрешению артрита и нормализации острофазовых показателей. Переносимость лечения была удовлетворительной. Однако через 1,5 года постоянной терапии при стабильной дозе МТ развилось ухудшение болезни – умеренная-высокая активность по DAS28-СРБ. В течение следующих 9 месяцев получала метотрексат 25 мг/нед в сочетании с сульфасалазином 2000 мг/сут, гидроксихлорохином 400 мг/сут, а затем лефлуномидом 20 мг/сут и преднизолоном 10 мг/сут. Тем не менее, у пациентки сохранялись суставной синдром, повышение СОЭ и СРБ (DAS28-СРБ составлял 5,7), отмечалось прогрессирование рентгенологических изменений. Учитывая недостаточную эффективность традиционной терапии БПВП, назначен олокизумаб в дозе 64 мг каждые 4 недели в сочетании с МТ 25 мг/нед. Через 3 месяца самочувствие значительно улучшилось, а DAS28-СРБ снизился до 4,0. Через 6 месяцев достигнута ремиссия артрита (DAS28-СРБ – 2,1), постепенно отменены глюкокортикостероиды. Переносимость лечения удовлетворительная, нежелательных эффектов не отмечалось (однократно наблюдалось снижение

razbor2.qxp_Layout 1 10.06.2021 13:23 Page 69

ТАБЛИЦА 1. Основные показатели эффективности олокизумаба в исследовании CREDO 1 в выборке intention-to-treat, n (%)

	Олокизумаб 64 мг/2 нед (n=143)	Олокизумаб 64 мг/4 нед (n=142)	Плацебо (n=143)
ACR 20 через 12 недель	91 (63,6)***	100 (70,4)***	37 (25,9)
DAS28<3,2 через 12 недель	48 (33,6)***	55 (38,7)***	5 (3,5)
ACR 50 через 24 недели	61 (42,7)***	69 (48,6)***	11 (7,7)
CDAI<2,8 через 24 недели	12 (8,4)**	11 (7,7)**	0

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

количества лейкоцитов до 3,8 · 10^9/л, однако оно нормализовалось самостоятельно). В настоящее время продолжается комбинированная терапия.

ИЛ-6 – это плеотропный провоспалительный цитокин, который играет важную роль в патогенезе РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний [6,7]. В отличие от других ингибиторов ИЛ-6, блокирующих рецепторы этого цитокина, олокизумаб представляет собой моноклональное антитело, которое непосредственно взаимодействует с ИЛ-6. Ингибиторы ИЛ-6 обладают выраженной противовоспалительной активностью, поэтому основным доводом в пользу их назначения пациентам с РА служит высокая активность воспалительного процесса. Например, в приведенном наблюдении у пациентки отмечались высокие счет опухших суставов и концентрация СРБ несмотря на терапию МТ, сульфасалазином, лефлуномидом и гидроксихлорохином. Более того, у пациентки было выявлено нарастание рентгенологических изменений в суставах, а сохранение высокой воспалительной активности позволяло предсказать их дальнейшее прогрессирование. Очевидно, что в этом случае не было смысла продолжать терапию только стандартными БПВП и необходимо было усилить базисную терапию путем присоединения ГИБП.

Е.М. Щеголева. Эффективность и безопасность олокизумаба изучались в плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях у нескольких тысяч пациентов с РА (программа CREDO). В международное исследование CREDO 1 были включены 428 пациентов с РА умеренной или высокой активности, не ответивших на терапию МТ [8]. Больные были рандомизированы на три равные группы и получали олокизумаб подкожно в дозах 64 мг каждые 2 или 4 недели или плацебо в сочетании с МТ в прежней дозе (в среднем около 16 мг/нед) в течение 24 недель. После завершения двойной слепой фазы пациенты могли завершить терапию или продолжить лечение препаратом в одной из возможных доз и перейти в открытое наблюдательное исследование. Первичной конечной точкой исследования была частота ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 20) через 12 недель. Кроме того, оценивали целый ряд вторичных показателей эффективности и безопасность препарата. Три группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. В частности, средний возраст пациентов составлял около 50 лет, а более 80% из них были женщины. Показателями активности заболевания были высокие DAS28-СРБ (в среднем около 6,0), концентрация СРБ (выше 20 мг/л) и счет опухших суставов (в среднем около 14). По первичному показателю эффективности олокизумаб в обеих дозах (64 мг каждые 2 или 4 недели) достоверно превосходил плацебо – частота ответа по критериям ACR 20 в трех группах составила 63,4%, 70,4% и 25,9%, соответственно (p<0,0001 по сравнению с плацебо в обоих случаях). Статистически значимое преимущество перед плацебо было выявлено и при анализе вторичных показателей эффективности (табл. 1), в частности доля пациентов, достигших низкой активности РА (DAS28-СРБ<3,2) через 12 недель, при лечении олокизумабом составила 33,6-38,7%, а при применении плацебо – всего 3,5%. В группе плацебо не было зарегистрировано ни одного случая ремиссии РА (CDAI<2,8), в то время как при лечении олокизумабом частота ремиссии через 24 недели составляла 7,7-8,4%. Хотя этот показатель был относительно невысоким, тем не менее, следует отметить, что он был достигнут у больных с длительным анамнезом заболевания (в среднем около 8 лет) и соответствует частоте ремиссии при лечении другими ГИБП.

У пациентов с РА часто наблюдается снижение качества жизни в результате боли и скованности в суставах, ограничения подвижности, усталости, инвалидизации и депрессии [9]. Соответственно, для оценки эффективности лечения РА необходимо не только определять стандартные показатели клинической активности заболевания, но и исходы, сообщаемые самим пациентом (*patient's reported outcomes*, PROs). Е.Л. Насонов и соавт. [10] проанализировали влияние олокизумаба на PROs у больных, принимавших участие в исследовании CREDO 1. PROs включали в себя функциональную недостаточность по индексу HAQ-DI, общую оценку активности заболевания пациентом (PtGA) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), боль по ВАШ, усталость по шкале FACIT-F, качество жизни по опроснику EQ-5D, физическому и психическому компонентам шкалы SF-36. Терапия олокизумабом в дозе 64 мг каждые 2 и 4 недели привела к значительному улучшению всех PROs по сравнению с плацебо через 12 и 24 недели. При

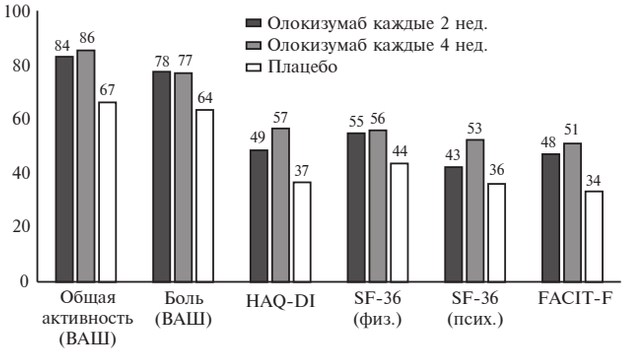

Рис. 1. Процент больных, у которых отмечалось улучшение соответствующих показателей

razbor2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:58 Page 70

лечении ингибитором ИЛ-6 доля пациентов, у которых было отмечено значительное улучшение общей активности заболевания, боли по ВАШ, счета HAQ-DI и FACIT-F, значительно превышала таковую в группе плацебо (рис. 1). Кроме того, лечение привело к улучшению качества жизни, которое оценивали с помощью физического и психического компонентов шкалы SF-36.

Недавно было завершено исследование CREDO 2, в котором эффективность и безопасность олокизумаба изучали у 1648 пациентов с РА из 18 стран мира. В этом исследовании, результаты которого были доложены на ежегодном Конгрессе Британского общества ревматологов, олокизумаб по эффективности также превосходил плацебо и не уступал адалимумабу.

С.В. Гуляев. К настоящему времени опубликованы результаты двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, которые демонстрируют эффективность олокизумаба у больных, не ответивших не только на стандартные БПВП, но и ингибиторы ФНО [11]. В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании 2b фазы сравнивали эффективность олокизумаба подкожно в различных дозах (60, 120 и 240 мг каждые 2 или 4 недели), тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг внутривенно каждые 4 недели и плацебо у 221 пациента со средне-тяжелым или тяжелым РА, у которых предыдущая терапия ингибитором ФНО оказалась неэффективной (более трети больных имели опыт применения двух и более препаратов этой группы). Во время исследования большинство пациентов продолжали прием МТ. Первичной конечной точкой было снижение счета DAS28-СРБ через 12 недель. По этому показателю олокизумаб во всех дозах достоверно превосходил плацебо и не отличался от тоцилизумаба. Частота ответа по критериям ACR при применении олокизумаба была выше, чем в группах плацебо (ACR 20: 32,5-60,7% и 17,1-29,9%, ACR 50: 11,5-33,2% и 1,3-4,9%, соответственно), хотя разница не достигла статистической значимости. Следует отметить, что в этом дозоопределяющем исследовании 2b фазы пациенты были распределены на 9 групп, поэтому число больных в каждой группе было небольшим (20-23 человек), чем, вероятно, и объяснялось отсутствие статистически значимой разницы результатов лечения. Сходные данные были получены в другом плацебо-контролируемом исследовании, которое проводилось в нескольких странах Азии (Японии, Корее и Тайване) у 119 больных РА, не ответивших на ингибиторы ФНО [12]. В этом исследовании олокизумаб также вызывал более значительное снижение DAS28-СРБ, чем плацебо. Этот эффект проявлялся уже в течение первой недели после начала лечения и сохранялся на протяжении 12 недель. Кроме того, при применении олокизумаба было выявлено достоверное увеличение частоты ответа по критериям ACR 20 и ACR 50 по сравнению с плацебо. В настоящее время завершено плацебо-контролируемое исследование 3 фазы (CREDO 3) с целью подтверждения эффективности олокизумаба в дозах 64 мг каждые 2 или 4 недели у пациентов с активным РА, не ответивших на лечение ингибиторами ФНО.

С.В. Моисеев. Возможна ли монотерапия олокизумабом или его необходимо всегда применять в комбинации с МТ или другими стандартными БПВП?

П.И. Новиков. Любые ГИБП и таргетные БПВП следует применять в комбинации с МТ или другими БПВП, что позволяет повысить эффективность лечения РА и снизить вероятность образования нейтрализующих антител. При этом дозу МТ обычно удается снизить до 10 мг/нед. На практике любой ревматолог сталкивается с больными, которые по тем или иным причинам получают монотерапию ГИБП, например, из-за плохой переносимости МТ или противопоказаний к его применению. Доля таких пациентов достигает 40% [4]. Эффективность монотерапии олокизумабом в клинических исследованиях не изучалась. Тем не менее, монотерапия другими ингибиторами ИЛ-6 по эффективности превосходила монотерапию ингибитором ФНО адалимумабом. В связи с этим в рекомендациях EULAR указано, что ингибиторы ИЛ-6 имеют преимущество перед другими ГИБП, если больной не может одновременно принимать стандартные БПВП. Однако необходимо еще раз подчеркнуть, что монотерапия ГИБП является скорее вынужденной мерой, чем стандартом лечения РА.

С.В. Моисеев. РА – это системное заболевание, которое поражает не только суставы, но и сопровождается различными внесуставными проявлениями, включающими в себя ревматоидные узлы, кожный васкулит и васкулит других органов, невропатию, плеврит, перикардит, синдром Шегрена, поражение органа зрения (склерит, эписклерит), легких (интерстициальное заболевание легких) и почек [14]. На важность изучения РА как системного заболевания еще в 50-х гг. прошлого столетия указывал академик Е.М. Тареев, который писал, что "*... нельзя представлять ревматоид как заболевание будто бы только суставов*", а "*изучение этого заболевания, несомненно, задерживалось необоснованным узким взглядом на болезнь как на местное заболевание суставов*" [14,15]. Влияет ли олокизумаб на системные проявления РА?

Н.М. Буланов. Внесуставные проявления наблюдаются по крайней мере у 20-40% больных РА. Чаще всего встречаются ревматоидные узлы, синдром Шегрена и синдром Рейно [16]. Частота некоторых внесуставных проявлений может быть выше, чем принято считать. Например, клинически явное интерстициальное заболевание легких определяется у 2-10% пациентов с РА, в то время как бессимптомные интерстициальные изменения в легких могут быть выявлены у 30-60% больных [17,18]. В клинических исследованиях, в которых изучаются новые препараты для лечения РА, оценивается только их влияние на суставные проявления и общую активность заболевания. Можно предположить, что подавление системного воспаления обеспечит обратное развитие внесуставных проявлений РА или по крайней мере затормозит их прогрессирование, однако судить об этом можно только

razbor2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:58 Page 71

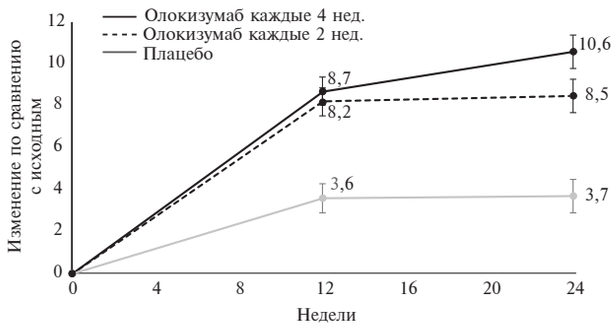

Рис. 2. Влияние олокизумаба на индекс усталости по шкале FACIT-F

на основании ретроспективных исследований или серий клинических наблюдений. В крупном американском когортном исследовании у 20757 больных РА лечение ГИБП, проводившееся у 4617 пациентов, ассоциировалось с достоверным снижением риска развития хронической болезни почек 3б стадии на 29% и прогрессирующего уменьшения расчетной скорости клубочковой фильтрации на 33% [19]. Эффективный контроль воспалительной активности может способствовать и снижению риска сердечно-сосудистых исходов, который повышен у больных не только с РА, но и другими иммуновоспалительными заболеваниями [20]. Установлено, что высокое содержание ИЛ-6 коррелирует с риском развития коронарной болезни сердца и является предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [21]. Некоторые системные проявления, в том числе поражение почек (различные варианты гломерулонефрита) или легких (интерстициальная пневмония) и васкулит, диктуют выбор определенных иммуносупрессивных препаратов, прежде всего ритуксимаба, который с успехом применяют для лечения волчаночного нефрита, АНЦА-ассоциированных васкулитов и поражения легких при системной склеродермии. В то же время при наличии ревматоидных узлов, плеврита или перикардита можно применять и другие ГИБП, включая ингибиторы ИЛ-6. Это цитокин играет важную роль в патогенезе многих клинических проявлений РА, в том числе анемии, инсулинорезистентности, утомляемости, нарушений настроения и остеопороза [7]. В исследовании CREDO 1 лечение олокизумабом по сравнению с плацебо вызывало достоверное улучшение счета FACIT-F, который используется для оценки выраженности усталости (рис. 2) [10]. ИЛ-6 является основным индуктором синтеза гепцидина, который регулирует метаболизм железа и опосредует развитие анемии при хронических заболеваниях, в том числе у больных РА [22]. В рандомизированном контролируемом исследовании лечение тоцилизумабом в комбинации с МТ у пациентов с РА привело к увеличению среднего содержания гемоглобина через 24 недели, в то время как при применении плацебо и МТ этот эффект отсутствовал [23]. Сходные данные были получены и при лечении сарилумабом. В исследовании MONARCH монотерапия сарилумабом по сравнению с адалимумабом привела к более значительному снижению доли пациентов с анемией и достоверному увеличению среднего содержания гемоглобина [24].

Н.В. Чеботарева. К числу висцеральных проявлений любых ревматических иммуновоспалительных заболеваний относится поражение почек, основные варианты которого включают в себя гломерулонефрит, в том числе быстропрогрессирующий, АА-амилоидоз, ревматоидный васкулит и лекарственную нефропатию. Важную роль в этиологии хронической болезни почек при РА, как и в общей популяции, играют некоторые сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертония и сахарный диабет 2 типа [25]. Хронический гломерулонефрит при РА встречается значительно реже, чем при системной красной волчанке. Частота лекарственной нефропатии у больных РА снизилась за счет более редкого применения нефротоксичных лекарственных препаратов, таких как D-пеницилламин, циклоспорин и препараты золота, хотя длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов может быть причиной развития интерстициального нефрита. В то же время олокизумаб, как и другие ИЛ-6, не оказывает нежелательного действия на функцию почек, а ее снижение не является противопоказанием к назначению этого препарата. Одним из основных вариантов поражения почек при РА остается АА-амилоидоз [26], хотя частота его также снизилась на фоне более ранней и агрессивной базисной терапии. АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника SAA (*serum amyloid A*) – острофазового белка, продуцируемого в значительных количествах в ответ на воспаление. По этоипричине АА-амилоидоз называют также реактивным или вторичным. В то же время причиной AL-амилоидоза является В-лимфоцитарная дискразия, характеризующаяся формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге, которые продуцируют аномальные иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью (легкие цепи моноклонального иммуноглобулина, чаще λ, реже κ-типа) [27]. Два типа амилоидоза значительно отличаются друг от друга по клинической картине. Для AL-амилоидоза характерна системность с поражением сердца, почек, нервной системы, языка и других органов, в то время как при АА-амилоидозе прогрессирующее поражение почек – это обычно единственное проявление заболевания, хотя при гистологическом исследовании отложения амилоида могут быть выявлены и в других тканях. У больных РА развитие АА-амилоидоза ассоциировалось с большей длительностью заболевания (>15 лет) и недостаточным контролем воспаления, характеризовавшимся стойким повышением уровня СРБ (>15 мг/л) [28]. Подавление активности РА может предупредить развитие или прогрессирование АА-амилоидоза у больных РА, что иллюстрирует следующее клиническое наблюдение.

razbor2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:58 Page 72

Е.М. Щеголева. Больная М., 58 лет, продавец. В 2010 году появились боли и припухание в мелких суставах кистей, сопровождавшиеся скованностью, позднее присоединились боли в локтевых и коленных суставах. СОЭ 48 мм/ч. При обследовании выявлен высокоположительный РФ. Диагностирован РА. Принимала диклофенак без эффекта. Добиться уменьшения болей в суставах удалось только после назначения преднизолона в дозе 30 мг/сут. В течение 6 месяцев получала МТ в дозе 15 мг/нед, а затем 20 мг/нед, однако в последующем препарат был отменен в связи с повышением активности АСТ до 84 ед/л и АЛТ до 110 ед/л. В течение нескольких лет проводилась терапия лефлуномидом в дозе 20 мг/сут, однако добиться стойкой ремиссии РА не удалось. Сохранялись умеренно выраженные боли в суставах и лабораторные признаки активности заболевания (увеличение СОЭ до 45-50 мм/ч и содержания СРБ до 10-15 мг/л). Попытки присоединения сульфасалазина и гидроксихлорохина к лефлуномиду также не привели к достижению полного клинического эффекта. С 2019 г. небольшая протеинурия до 0,5 г/сут, которую расценивали как проявление хронического пиелонефрита.

Летом 2020 г. пациентка отметила усиление болей и скованности в мелких и крупных суставах верхних и нижних конечностей. Направлена на консультацию в клинику им. Е.М. Тареева. При осмотре выявлены ульнарная деформация кистей, деформация пальцев по типу “бутоньерки” и “шеи лебедя”, вальгусная деформация стоп, припухлость и болезненность при пальпации лучезапястных суставов, мелких суставов кистей, правого коленного сустава. СОЭ 48 мм/ч, СРБ 16,2 мг/л, DAS28-СРБ 6,5 баллов. При рентгенографии определялись единичные эрозии и сужение суставных щелей кистей и стоп. Обращало на себя внимание увеличение протеинурии до 2,8 г/сут. Функция почек была нормальной (скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI, 98 мл/мин/1,73 м ^{2}). Для уточнения диагноза выполнена биопсия почки, результаты которой подтвердили наличие АА-амилоидоза. Проба Манту отрицательная. При рентгенографии грудной клетки изменений в легких не выявлено. Учитывая недостаточную эффективность проводимой ранее терапии стандартными БПВП, пациентке был назначен олокизумаб в дозе 64 мг подкожно один раз в 2 недели в сочетании с МТ в дозе 15 мг/нед. Уже через 2 недели после начала лечения пациентка отметила значительное уменьшение боли и скованности в суставах. Переносимость терапии была хорошей. Через 3 месяца при амбулаторном обследовании в клинике припухлости и болезненности при пальпации в суставах нет. СОЭ 12 мм/ч, СРБ 0,8 мг/л, DAS28-СРБ 2,2. Протеинурия снизилась до 1,6 г/сут. В течение последующих 9 мес продолжала лечение, состояние оставалось удовлетворительным, периодически беспокоили легко выраженные боли в суставах, однако припухлость их и скованность отсутствовали. Протеинурия не превышала 0,5 г/сут. При обследовании в клинике в апреле 2021 г. года СОЭ 12 мм/ч, СРБ 0,9 мг/л, протеинурия 0,4 г/сут, расчетная скорость клубочковой фильтрации 92 мл/мин/1,73 м^2.

Н.В. Чеботарева. В данном наблюдении заподозрить АА-амилоидоз у пациентки с длительным анамнезом РА позволяла нарастающая протеинурия, которая не сопровождалась изменениями мочевого осадка и артериальной гипертонией. Первоначально появление белка в моче трактовалось как проявление хронического пиелонефрита, хотя у пациентки с 10-летним анамнезом РА и стойким сохранением высокой воспалительной активности несмотря на базисную терапию правильнее было бы сразу предполагать диагноз АА-амилоидоза, не дожидаясь дальнейшего нарастания протеинурии. 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 нефробиопсия. Учитывая системность заболевания, альтернативой ей может быть биопсия других органов и тканей, например, слизистой оболочки прямой кишки или подкожной жировой клетчатки. Развитию АА-амилоидоза способствовало сохранение высокой воспалительной активности РА, которую длительно не удавалось контролировать стандартными БПВП. Эффективность олокизумаба у больных РА, осложнившимся АА-амилоидозом, не изучалась, хотя в клиническом исследовании применение этого препарата привело к снижению уровня SAA. Кроме того, опубликовано несколько серий наблюдений, отражающих опыт применения других ингибиторов ИЛ-6 при этом заболевании. I. Miyagawa и соавт. оценивали эффективность тоцилизумаба (8 мг/кг каждые 4 недели) у 5 больных РА и АА-амилоидозом [29]. У всех пациентов определялась высокая активность РА (средний счет CDAI 33,9, средняя концентрация СРБ 29,8 мг/л) несмотря на терапию БПВП или этанерцептом. У 4 пациентов, в том числе у 2 больных, не ответивших на ингибитор ФНО, лечение тоцилизумабом привело к улучшению почечной дисфункции, включая протеинурию, и значительному снижению концентрации SAA. У всех больных через 1 год не было выявлено прогрессирования поражения почек, а счет SDAI снизился с 33,9 до 4,7 (p=0,012). Авторы сделали вывод, что ингибитор ИЛ-6 оказывает благоприятное влияние на течение АА-амилоидоза у больных РА, в том числе при отсутствии ответа на другие препараты. Y. Okuda и соавт. сопоставили результаты применения тоцилизумаба и ингибиторов ФНО у 42 пациентов с различными ревматологическими заболеваниями, осложнившимися АА-амилоидозом [30]. В течение 5 лет доля пациентов, продолжавших лечение тоцилизумабом, значительно превышала долю больных, которые продолжали прием ингибитора ФНО (90,4% и 34,3%, соответственно). При этом медиана содержания SAA снизилась с 219,2 до 5,0 мкг/мл при применении ингибитора ИЛ-6 и со 143,6 до 38,1 мкг/мл при лечении ингибитором ФНО (p=0,0194), а расчетная скорость клубочковой фильтра-

razbor2.qxp_Layout 1 10.06.2021 13:35 Page 73

ции увеличилась у 72,7% и 34,4% больных, соответственно (p=0,0062). Приведенные данные указывают на более высокую эффективность ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с АА-амилоидозом, что отражает более значительное снижение содержания острофазовых белков, прежде всего SAA, при лечении препаратами этой группы по сравнению с таковым при применении ингибиторов ФНО. Однако следует учитывать, что эти результаты были получены не в рандомизированном клиническом исследовании. В нашем наблюдении назначение олокизумаба позволило добиться не только быстрого уменьшения воспалительной активности, но и уменьшения протеинурии, хотя срок наблюдения пациентки все же слишком короткий, чтобы судить о течении АА-амилоидоза.

С.В. Моисеев. Разработка оригинального отечественного ингибитора ИЛ-6 имеет важное значение для улучшения результатов лечения РА. Эффективность и безопасность олокизумаба у больных РА были подтверждены в крупных международных клинических исследованиях, которые проводились не только в России, но и во многих других странах мира. Основным показанием к назначению олокизумаба пациентам с РА является неэффективность по крайней мере двух стандартных БПВП или противопоказания к их применению. Препарат можно назначать и при отсутствии ответа на ингибиторы ФНО. Олокизумаб может использоваться в качестве ГИБП не только второй, но и первой линии, например, при высокой концентрации СРБ и наличии других признаков высокой воспалительной активности заболевания. Представляет интерес изучение эффективности олокизумаба у пациентов с РА, осложнившимся АА-амилоидозом, учитывая положительный опыт применения других ингибиторов ИЛ-6 при этом состоянии.

Конфликт интересов: нет.

1. Atzinger CB, Guo JJ. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs in a national, privately insured population: utilization, expenditures, and Price Trends. Am Health Drug Benefits 2017;10(1):27-36.
2. Laires PA, Exposto F, Mesquita R, et al. Patients' access to biologics in rheumatoid arthritis: a comparison between Portugal and other European countries. Eur J Health Econ 2013;14(6):875-85.
3. Shaw S, Bourne T, Meier C, et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. MAbs 2014;6(3):774-82.
4. Smolen JS, LandewO 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;79:685–99.
5. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international Task force. Ann Rheum Dis 2016;75:3–15.
6. Srirangan S, Choy CH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskel Dis 2010;2(5):247–56.
7. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: theinterleukin-6 receptor. Rheumatology (Oxford) 2010;49:15–24.
8. Nasonov E, Fatenejad S, Korneva E, et al. Safety and efficacy of olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate – CREDO1 Study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-olokizumab-in-a-phase-iii-trial-of-patients-with-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis-inadequately-controlled-by-methotrexate-credo1-study/. Accessed April 13, 2021.
9. An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2019;38(10):2717–26.
10. Насонов Е.Л., Лисицына Т.А., Зонова Е.В., Кузькина С.М. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). Научно-практическая ревматология 2021;59(1):62–9 [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). Nauchcno-Practicheskaya Revmatologia = Rheu ma - tology Science and Practice 2021;59(1):62–9 (in Russ.)].
11. Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised Phase IIb study. Ann Rheum Dis 2014;73(9): 1607-15.
12. Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. Mod Rheumatol 2016;26(1):15-23.
13. 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.)].
14. 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.)].
15. 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.)].
16. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21(5):907-27.
17. 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.
18. Gochuico BR, Avil NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 2008;168:159–66.
19. 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.
20. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(1):17-28.
21. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. Современная ревматология 2013;3:25–32. [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology 2013;3:25–32 (In Russ.)].
22. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood 2003;102:783–8.
23. Isaacs JD, Harari O, Kobold U, et al. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2013;15:R204.
24. Burmester GR, Hagino O, Dong Q, et al. Unique changes in hemoglobin with sarilumab versus adalimumab are independent of better disease control in patients with rheumatoid arthritis (RA). 2018 ACR/ARHP Annual Meeting, October 19–24, 2018 in Chicago, IL, USA.
25. 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.
26. Guis M, Carvalho A, Sousa P et al. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of 53 renal biopsies. Port J Nephrol Hypert 2017;31(1):25-30.
27. 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.)].
28. 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 [Sarkisova IA, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Risk factors for development and progression of AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. Nefrologiya i dializ 2007;9(3):346 (In Russ.)].
29. Miyagawa I, Nakayamada S, Saito K, et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. Mod Rheumatol 2014;24(3):405-9.
30. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. Mod Rheumatol 2014;24(1):137-43.

Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis

S. Moiseev, P. Novikov, N. Chebotareva, S. Gulyaev, N. Bulanov, T. Schevtsova, E. Shchegoleva

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

Olokizumab is a new humanized monoclonal antibody targeting IL-6 that is approved for treatment of patients with moderately severe or severe active rheumatoid arthritis despite

razbor2.qxp_Layout 1 09.06.2021 23:58 Page 74

therapy with methotrexate and other conventional disease-modifying antirheumatic drugs or biologic agents. The efficacy and favorable safety profile of olokizumab in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had previously failed methotrexate or tumour necrosis factor inhibitors were established in the several international 3 phase clinical trials (CREDO). The authors present two cases of successful olokizumab administration and discuss the indications for its use in patients with rheumatoid arthritis to achieve clinical improvement and to prevent progression of AA-amyloidosis.

Key words. *Olokizumab, IL-6 inhibitor, rheumatoid arthritis, AA-amyloidosis.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Moiseev S, Novikov P, Chebotareva N, et al. Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis. Klini - cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):67-74 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-67-74.

pharmacogenet2.qxp_Layout 1 10.06.2021 00:03 Page 75

Полиморфные варианты генов рецепторов дофамина *DRD2, DRD3* и *DRD4* ассоциированы с ранней эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом

Д.В. Иващенко[1,2], Л.В. Федина[1], Д.А. Юделевич[3], Н.И. Буромская[4], П.В. Шиманов[4], Р.В. Дейч[4], И.В. Дорина[4], К.А. Акмалова[1], А.А. Качанова[1], Е.А. Гришина[1], Л.М. Савченко[1], Ю.С. Шевченко[1], Д.А. Сычев[1]

[1]Россий ская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, [2]Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал РМАНПО, Пенза, [3]Первый МГМУ им. И.М. Сечено ва, Мос - ква, [4]Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е.Суха ревой, Москва.

Для корреспонденции: Д.В. Иващенко. Москва 123995, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1. dvi1991@yandex.ru

Для цитирования: Иващенко Д.В., Федина Л.В., Юделевич Д.А. и др. Полиморфные варианты генов рецепторов дофамина DRD2, DRD3 и DRD4 ассоциированы с ранней эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психо ти ческим эпизодом. Клин фармакол тер 2021; 30(2):75-80. DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-75-80.

Цель. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

Материал и методы. В проспективное обсервационное исследование был включен 101 подросток с острым полиморфным психотическим расстройством на момент поступления. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 14 дней. Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. Для оценки эффективности и безопасности терапии на 14-й день использовали шкалы CGAS, PANSS, CGI-S, CGI-I, UKU SERS, SAS и BARS. Полиморные варианты генов *DRD2* (*rs1800497, C>T*), *DRD3* (*rs6280, C>T*), *DRD3* (*rs324026, C>T*), *DRD4* (*rs1800955, C>*T) определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Результаты. У носителей *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* не было отмечено значимого изменения балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" в течение периода лечения. Носительство *CT+TT* полиморфного варианта *DRD2 rs1800497* ассоциировалось с более выраже нным снижением балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" на 14-й день наблюдения по сравнению с носителями генотипа *CC* (p=0,008). У носителей *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* интенсивность сновидений и субъективная выраженность побочных реакций были менее значительными, чем у носителей "дикой" аллели *C*. У носителей *CT+TT* полиморфного варианта *DRD2 rs1800497* был выше средний балл по шкале SAS по сравнению с таковым у носителей *CC* (p=0,016). При анализе полиморфных вариантов *DRD3 rs324026* и *rs6280* статистически значимых ассоциаций с эффективностью и безопасностью лечения не выявлено.

Заключение. Полиморфные варианты *DRD2 rs1800497* и *DRD3 rs6280* значимо ассоциировались с эффективностью и безопасностью антиапсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

Ключевые слова. *Фармакогенетика, антипсихотики, подростки, DRD2, DRD3.*

Шизофрения – тяжелое психическое расстройство, распространенность которого в популяции составляет около 0,3–0,7% [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) оценила это заболевание как ведущую причину инвалидности, находящуюся на 8-м месте в мире среди всех болезней в возрастной группе 15–44 лет [2]. Ранняя шизофрения, развивающая в возрасте до 18 лет, часто характеризуется тяжелым течением и приводит к значительным нарушениям в психологической, социальной, образовательной и профессиональной сферах, а также к сокращению продолжительности жизни [3]. Распространенность шизофрении среди детей составляет 1,6–1,9 на 100 000 человек, причем в подростковом возрасте этот показатель возрастает [3]. Антипсихотики являются препаратами первой линии при лечении расстройств шизо-

pharmacogenet2.qxp_Layout 1 10.06.2021 00:03 Page 76

френического спектра у детей и подростков [4]. Они позволяют адекватно контролировать клинические симптомы шизофрении, но часто вызывают побочные эффекты [5]. Последние в целом аналогичны таковым у взрослых, однако дети более склонны к метаболическим нарушениям [6].

Повышение точности подбора препарата с помощью фармакогенетического тестирования может способствовать улучшению эффективности и безопасности антипсихотической терапии [7]. В последние годы были установлены гены–кандидаты, связанные с ответом на антипсихотики и нежелательными реакциями на лечение [8]. Полиморфизм генов, кодирующих мишени антипсихотических препаратов, может приводить к межиндивидуальной вариабельности ответа на эти препараты [8]. В фокусе внимания ученых в первую очередь находятся гены рецепторов дофамина (DRD), так как антагонизм к рецепторам дофамина второго типа является основным механизмом антипсихотического действия [9]. Соответственно, в клинических исследованиях изучалось влияние полиморфизма генов рецепторов дофамина *DRD2*, а также D2-подобных рецепторов, включая *DRD3* и *DRD4*, на эффективность терапии антипсихотиками [10–15]. По данным мета-анализа 7 таких исследований, три полиморфизма гена *DRD2* (*rs180498, rs2514218* и *rs1079597*) были значимо связаны с ответом на лечение [16]. В то же время ассоциация полиморфизма *DRD3 rs6280* (*Ser9Gly*) с эффективностью антипсихотиков не была убедительно доказана [17,18]. Проведенный Hwang и соавт. (2010 г.) мета-анализ показал незначительную тенденцию к снижению ответа на лечение у носителей полиморфного варианта *DRD3 rs6280* [10]. В других исследованиях, не сообщалось о значимом влиянии полиморфных вариантов *DRD3* (*rs6280*) и *DRD4* (*rs1800955, rs4646984*) на эффективность антипсихотиков [18,19].

Помимо ответа на антипсихотики, гены рецепторов дофамина могут изменять переносимость приема препаратов. В частности, в крупном исследовании была установлена значимая связь полиморфных вариантов *DRD2* с риском увеличения массы тела на фоне антипсихотической терапии у детей и пациентов с первым эпизодом шизофрении [20]. У молодых пациентов с шизофренией риск экстрапирамидных расстройств при приеме антипсихотиков значимо ассоциировался с носительством *DRD2 rs1800497* [21].

К сожалению, результаты исследований, в которых оценивали роль полиморфизма генов рецепторов дофамина как предикторов эффективности и безопасности антипсихотиков, оказались неоднородными [16]. Целью нашего исследования было изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина с показателями эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

Материал и методы

Дизайн исследования. В проспективное обсервационное исследование включали детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет с острым полиморфным психотическим расстройством (F23.0-9 согласно МКБ-10) в течение от 1 до 3 дней после госпитализации в Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой с 20.06.2018 по 20.03.2020 г. Каждый пациент или его законный представитель подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Персональные данные, которые позволяли идентифицировать пациента, не были внесены в базы данных. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами РМАНПО (Протокол №3 от 06.06.2018 г.) и ГБУЗ “Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой” (Протокол №2 от 14.06.2018 г.). Критериями невключения были (1) наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации; (2) положительный результат теста на употребление психоактивных веществ, указывавший на экзогенный характер психотического расстройства; (3) противопоказания к приему антипсихотиков; (4) отказ пациента или его родителя (законного представителя) от участия в исследовании.

Пациентов наблюдали в течение 14 дней. Психическое состояние оценивали дважды: на момент включения и на момент окончания периода наблюдения. Безопасность психофармакотерапии оценивали на 14-й день наблюдения.

Для оценки тяжести психического состояния и эффективности психофармакотерапии применяли специальные шкалы: Children's Global Assessment Scale (CGAS) [22], Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) [23], Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I) [24]. Безопасность психофармакотерапии оценивали при помощи шкал UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS) [25], Sympson-Angus Scale (SAS) [26] и Barnes Akathisia rating scale (BARS) [27]. Чем выше балл по этим шкалам, тем больше выраженность симптомов. UKU SERS также позволяет оценить наличие отдельных нежелательных реакций у пациента.

Исследователь не мог влиять на назначение психофармакотерапии лечащим врачом. Все получаемые пациентом психотропные препараты были учтены в исследовании. Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. Некоторым пациентам дополнительно назначали второй антипсихотик, антидепрессант, нормотимик, антихолинергический препарат или транквилизатор. Подобные случаи рассматривались как полипрагмазия и учитывались при анализе. Для анализа использовали суточную дозу антипсихотика независимо от пути введения. Дозы антипсихотиков были переведены в хлорпромазиновый эквивалент для унификации дальнейшего анализа [28]. В анализ включались только те лекарственные средства, которые назначались пациенту по крайней мере на 3 дня.

Лабораторные методы. У каждого пациента брали соскоб эпителия внутренней стороны щеки (буккального эпителия) в день включения в исследование с целью генотипирования. Биоматериал замораживали, транспортировали в лабораторию и в дальнейшем хранили при температуре -77°С. Лабораторная часть исследования проводилась на базе НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ (Москва). Выделение ДНК и генотипирование образцов выполняли по мере их поступления в период с 25.04.2019 г. по 15.05.2020 г. ДНК из буккального эпителия выделяли сорбентным методом.

Полиморные варианты генов *DRD2* (*rs1800497, C>T*), *DRD3* (*rs6280, C>T*), *DRD3* (*rs324026, C>T*) и *DRD4* (*rs1800955, C>T*) определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением

pharmacogenet2.qxp_Layout 1 10.06.2021 00:03 Page 77

ТАБЛИЦА 1. Фармакотерапия, применяемая в рамках настоящего исследования

Препараты	n (%)
Основной антипсихотик	
Галоперидол	56 (55,4)
Трифлуоперазин	7 (6,9)
Рисперидон	14 (13,9)
Клозапин	7 (6,9)
Зуклопентиксол	4 (4,0)
Кветиапин	2 (2,0)
Оланзапин	9 (8,9)
Аминазин	1 (1,0)
Тизерцин	1 (1,0)
Второй антипсихотик	
Не применялся	49 (48,5)
Аминазин	15 (14,9)
Тизерцин	20 (19,8)
Галоперидол	3 (3,0)
Трифлуоперазин	4 (4,0)
Рисперидон	2 (2,0)
Клозапин	3 (3,0)
Зуклопентиксол	2 (2,0)
Оланзапин	2 (2,0)
Тиоридазин	1 (1,0)
Антидепрессант	
Не применялся	75 (74,3)
Сертралин	12 (11,9)
Амитриптилин	7 (6,9)
Кломипрамин	6 (5,9)
Флувоксамин	1 (1,0)
Нормотимик	
Не применялся	82 (81,2)
Вальпроат	8 (7,9)
Карбамазепин	5 (5,0)
Ламотриджин	5 (5,0)
Окскарбазепин	1 (1,0)

коммерческих наборов реактивов (ООО “Синтол”) и детектирующего амплификатора CFX96 TouchTM Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

Статистический анализ. Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Учитывая небольшой размер выборки, для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии (Манна-Уитни, Крускала-Уоллеса). Средние значения, ввиду малочисленной выборки, представлены в результатах как медиана и квартили – Me [Q1; Q3]. Частоту категориальных переменных сравнивали между собой при помощи Хи-квадрата Пирсона, для сравнений 2 · 2 использовали точный критерий Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Расчет соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга был выполнен при помощи онлайн-калькулятора [29].

Носители разных аллелей полиморфных вариантов генов были разделены на две группы: гомозиготы “дикого” типа и носители полиморфной аллели в гомо- и гетерозиготном состоянии. Например, для полиморфного варианта *DRD2 rs1800497* были выделены две группы: *CC* и *CT+TT*. Гаплотипический анализ был выполнен при помощи программы SNPStats [30].

При анализе данных учитывали влияние демографических и клинических показателей пациентов на изучаемые исходы, в том числе влияние полипрагмазии. Это было сделано с целью установить значимость ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов. В исследование был включен 101 подросток в возрасте в среднем 15,2±1,7 лет с острым полиморфным психотическим расстройством. Все пациенты идентифицировали себя этнически русскими. Соотношение мальчиков и девочек было примерно одинаковым (51,5% и 48,5%, соответственно). Индекс массы тела составил в среднем 21,4±4,8 кг/м^2.

Клинически пациенты при поступлении соответствовали критериям диагноза F23 по МКБ-10 “Острое полиморфное психотическое расстройство”. В процессе клинического наблюдения устанавливали уточненный диагноз. У 45 (44,6%) пациентов диагноз F23 остался без изменений, у 25 человек (24,8%) установлен диагноз параноидной шизофрении (F20 по МКБ-10), у 17 (16,8%) – шизоаффективного расстройства (F25 по МКБ-10). Также встречались диагнозы F22 (3%), F21 (8,9%) и F32 (2%) по МКБ-10. В 56,4% случаев острый психотический эпизод у пациента был первым в жизни. Чаще всего в качестве ведущего диагностировали галлюцинаторно-параноидный синдром (61,4%), реже – параноидный (14,9%), депрессивно-параноидный (11,9%), маниакально-параноидный (10,9%). Проводимая терапия представлена в табл. 1.

Частота генотипов исследованных полиморфных вариантов приведена в табл. 2 (имелись отличия от равновесия Харди-Вайнберга).

Была проведена оценка сопоставимости клинических и демографических параметров между носителями разных генотипов полиморфных вариантов исследованных генов. Носителям полиморфного варианта *DRD4 rs1800955* (*C-521T*) значительно чаще назначали дополнительный препарат помимо основного антипсихотика (85,9% и 14,1%, соответственно; p=0,035). Других значимых ассоциаций клинических и демографических характеристик, в том числе суточных дозировок антипсихотиков, с носительством полиморфных вариантов исследуемых генов не выявлено.

В табл. 3 в обобщенном виде представлены значения шкал оценки эффективности и безопасности фармако-

ТАБЛИЦА 2. Частота генотипов изученных полиморфных вариантов генов *DRD2, DRD3, DRD4* с оценкой соответствия закону Харди-Вайнберга

Полиморфизм	Генотип	n (%)	χ^2	p
DRD2 rs1800497 (*C2137T*)	CC	59 (58,4)	0,490	0,4837
	CT	38 (37,6)		
	TT	4 (4,0)		
DRD3 rs6280 (*A>C*)	AA	6 (5,9)	22,057	<0,00001
	AC	72 (71,3)		
	CC	23 (22,8)		
DRD3 rs324026 (*A>C*)	AA	5 (5,0)	9,812	0,001
	AC	60 (59,4)		
	CC	36 (35,6)		
DRD4 rs1800955 (*C-521T*)	CC	19 (18,8)	6,188	0,0128
	CT	63 (62,4)		
	TT	19 (18,8)		

pharmacogenet2.qxp_Layout 1 10.06.2021 00:03 Page 78

ТАБЛИЦА 3. Значения шкал оценки эффективности и безопасности фармакотерапии для всей выборки (n=101)

Шкалы	Средний балл	
	День 1	День 14
Эффективность фармакотерапии		
CGAS	2,59±1,09	4,74±1,33
PANNS		
Продуктивная симптоматика	21,31±4,52	15,23±3,84
Негативная симптоматика	22,43±7,04	19,10±6,86
Общие симптомы	35,82±8,03	29,06±7,59
Общий балл	79,55±14,15	63,39±15,38
CGI-S	5,00±0,79	3,93±0,79
CGI-I	-	2,60±0,76
Безопасность фармакотерапии		
UKU		
Психические нарушения	-	4,02±3,13
Неврологические нарушения	-	1,36±2,10
Нарушения вегетативной нервной системы	-	2,96±2,71
Прочие нежелательные реакции	-	0,13±0,58
Общий балл	-	8,47±6,39
BARS		
Субъективно	-	0,64±1,37
Объективно	-	0,28±0,72
Общая оценка	-	1,50±0,93
SAS	-	2,03±2,68

терапии.

Ассоциации полиморфных вариантов генов DRD с параметрами эффективности антипсихотиков. Были установлены значимые различия исходных значений шкалы CGI-S и подшкалы PANSS “Продуктивная симптоматика” между носителями полиморфных вариантов *DRD3 rs324026* и *DRD4 rs1800955* на момент включения в исследование. Носительство *DRD3 rs324026* (генотип *TT*) ассоциировалось с большей выраженностью психоза согласно шкале CGI-S (5 [5; 6] vs. 5 [4; 5] баллов; p=0,013). Носители аллели *T* полиморфного варианта *DRD4 rs1800955* отличались меньшей выраженностью продуктивной симптоматики согласно одноименной подшкале PANSS (15 [13; 17] vs. 15 [12; 19] баллов; p=0,021).

У носителей гомозиготы *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* не было выявлено значимого изменения балла подшкалы PANSS “Негативная симптоматика” в течение периода лечения (p>0,05), что может свидетельствовать о недостаточной эффективности терапии у носителей данного генотипа. Во всех остальных случаях снижение среднего балла шкалы PANSS и ее подшкал было статистически значимо.

У носителей *CT+TT* полиморфного варианта *DRD2 rs1800497* балл подшкалы PANSS “Продуктивная симптоматика” на 14-й день наблюдения снизился в большей степени, чем у носителей генотипа *CC* (на 7 [-9; -6] и 6 [-8; -2], соответственно; p=0,008).

Ассоциации полиморфных вариантов генов DRD с параметрами безопасности антипсихотиков. У носителей гомозиготы *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* нежелательная реакция “Увеличение интенсивности сновидений” отмечалась реже, чем у носителей “дикой” аллели C (18,2% vs. 44,3%; p=0,028). Частота любых нежелательных реакций у носителей генотипа *TT DRD3 rs6280* также была значимо ниже, чем у носителей аллели *C* (45,5% vs. 74,2%; p=0,009).

Баллы шкалы SAS, оценивающей экстрапирамидные побочные эффекты, на 14-й день значимо различались у носителей полиморфизма *DRD2 rs1800497*. У носителей генотипа *CT+TT* средний балл по шкале SAS был выше, чем у носителей генотипа *CC* (2 [1; 3] и 1 [0; 2], соответственно; p=0,016).

Другие полиморфные варианты значимо не ассоциировалась с нежелательными реакциями на прием антипсихотиков.

Гаплотипический анализ полиморфных вариантов DRD3. Проведенный гаплотипический анализ полиморфных вариантов *DRD3 rs324026* и *rs6280* (неравновесное сцепление LD=0,92) включал как параметры ответа на антипсихотики, так и все выявленные нежелательные реакции. Но ввиду малочисленности выборки результаты гаплотипического анализа не продемонстрировали статистически значимых ассоциаций.

Обсуждение

В результате проведенного нами исследования установлены значимые ассоциации полиморфных вариантов *DRD3 rs6280* и *DRD2 rs1800497* с эффективностью терапии острого психотического эпизода у подростков. Выявленные различия исходных значений шкалы PANSS у носителей *DRD4 rs1800955* не являются значимыми, так как в дальнейшем эффективность терапии не была связана с носительством полиморфного варианта.

Следует отметить, что выявленное несоответствие распространенности генотипов полиморфных вариантов генов *DRD3* и *DRD4* равновесию Харди-Вайнберга ограничивает практическую значимость результатов. Но полученные ассоциации, тем не менее, следует считать важными при сравнении с последующими исследованиями.

Полиморфный вариант *DRD2 rs1800497* ассоциировался с лучшим ответом на антипсихотики. Несколько исследований также подтверждают тот факт, что носительство данного полиморфизма облегчает редукцию продуктивной симптоматики у пациентов с шизофренией [31,32]. Однако, в мета-анализе Zhang Jian-Ping и соавт. (2010 г.) не выявлено значимых ассоциаций полиморфизма *DRD2 rs1800497* с ответом на антипсихотики у взрослых пациентов с шизофренией [33].

У носителей *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* нами была отмечена устойчивость негативных симптомов к проводимому лечению. Известно, что рецепторы *DRD3* могут участвовать в механизмах формирования различных аффективных реакций за счет преимущественной локализации в лимбической системе [19]. Наши данные согласуются с данными мета-анализа Hwang и соавт. (2010 г.) [10], которые показали, что аллель T ассоциирована с худшим ответом на клозапин при шизофрении по сравнению с аллелью *C*. В работе Adams и соавт. (2008 г.) у носителей *CT+TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* ответ на оланзапин был менее значим, чем у носителей *CC* [34]. Следует отме-

pharmacogenet2.qxp_Layout 1 10.06.2021 00:03 Page 79

тить, что в нашем исследовании у носителей *TT* исходно был выше балл шкалы CGI-S, что указывало на большую тяжесть психоза. Однако негативная симптоматика на этапе включения в исследование не отличалась между этими группами пациентов.

Значимые ассоциации с безопасностью приема антипсихотиков получены для полиморфных вариантов генов *DRD3 rs6280* и *DRD2 rs1800497*. Выявленная в нашем исследовании ассоциация *DRD2 rs1800497* с повышением балла по шкале SAS свидетельствует о большей выраженности экстрапирамидных симптомов на фоне антипсихотической терапии. Эта ассоциация выглядит логичной, так как существуют данные, что *DRD2 rs1800497* сопровождается снижением плотности дофаминовых рецепторов в области полосатого тела [35]. Снижение экспрессии рецепторов дофамина у носителей полиморфизма *DRD2 rs1800497* может приводить к избыточной блокаде нигростриарного пути антипсихотиками и увеличивать риск развития экстрапирамидных симптомов.

В нашем исследовании у носителей *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* нежелательные реакции наблюдались реже. Однако полученный результат на данный момент не подтвержден в других исследованиях.

К сожалению, в настоящее время опубликовано малое количество фармакогенетических исследований у детей и подростков с шизофренией, поэтому сравнение с другими педиатрическими выборками не представляется возможным. Наше исследование демонстрирует, что фармакогенетика антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

Дофаминергическая система является основной точкой приложения действия антипсихотиков. Ожидаемо в нашем исследовании выявлены значимые ассоциации полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом. Полиморфный вариант *DRD2 rs1800497* значимо ассоциировался с лучшей редукцией продуктивной симптоматики при приеме антипсихотиков и более выраженными экстрапирамидными реакциями. Носительство *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* ассоциировалось с худшей редукцией негативной психотической симптоматики при приеме антипсихотиков и с меньшей выраженностью нежелательных реакций.

Конфликт интересов: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 18-75-00046.

1. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet 2009;374(9690):635-45.
2. Levav I, Rutz W. The WHO World Health Report 2001 new understanding - new hope. Isr J Psychiatry Relat Sci 2002;39(1):50-6.
3. Harvey RC, James AC, Shields GE. A systematic review and network meta-analysis to assess the relative efficacy of antipsychotics for the treatment of positive and negative symptoms in early-onset schizophrenia. CNS Drugs 2016;30(1):27-39.
4. Fraguas D, Correll CU, Merch3n-Naranjo J, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21(8):621-45.
5. Kaguelidou F, Holstiege J, Schink T, et al. Use of antipsychotics in children and adolescents: a picture from the ARITMO population-based European cohort study. Epidemiol Psychiatr Sci 2020;29:e117.
6. Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D, et al. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017;56(3):191-202.
7. Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations. Dialogues Clin Neurosci 2016;18(3):323-37.
8. Pouget JG, MЯller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. Methods Mol Biol 2014;1175:557-87.
9. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. Am J Psychiatry 2001;158(3):360-9.
10. Hwang R, Zai C, Tiwari A, et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. Pharmacogenomics J 2010;10(3): 200-18.
11. Blasi G, Selvaggi P, Fazio L, et al. Variation in dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptor genes is associated with working memory processing and response to treatment with antipsychotics. Neuropsychopharmacology 2015; 40(7):1600-8.
12. Kang SG, Na KS, Lee HJ, et al. DRD2 genotypic and haplotype variation is associated with improvements in negative symptoms after 6 weeks' amisulpride treatment. J Clin Psychopharmacol 2015; 35(2):158-62.
13. Zhang JP, Robinson DG, Gallego JA, et al. Association of a schizophrenia risk variant at the DRD2 locus with antipsychotic treatment response in first-episode psychosis. Schizophr Bull 2015; 41(6):1248-55.
14. Huang E, Maciukiewicz M, Zai CC, et al. Preliminary evidence for association of genome-wide significant DRD2 schizophrenia risk variant with clozapine response. Pharmacogenomics 2016;17(2):103-9.
15. Kaur G, Gupta D, Chavan BS, et al. Identification of genetic correlates of response to Risperidone: Findings of a multicentric schizophrenia study from India. Asian J Psychiatr 2017;29:174-182.
16. Yoshida K, MЯller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment: update and clinical implications. Mol Neuropsychiatry 2020; 5(Suppl 1):1-26.
17. Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011;7(1):9-37.
18. Pai P, Arathil P, Kotambail A, et al. Association of GRIN1, ABCB1, and DRD4 genes and response to antipsychotic drug treatment in schizophrenia. Psychiatr Genet 2015;25(3):135-6.
19. Terzi T, Kastelic M, Dolan V, Plesniar BK. Genetic polymorphisms in dopaminergic system and treatment-resistant schizophrenia. Psychiatr Danub 2016;28(2):127-31.
20. Zhang JP, Lencz T, Zhang RX, et al. Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 2016;42(6):1418-37. .
21. Koning JP, Vehof J, Burger H, et al; Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) investigators. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. Psychopharmacology (Berl) 2012;219(3):727-36.
22. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. A children's global assessment scale (CGAS). Arch Gen Psychiatry 1983;40(11):1228-31.
23. Kay SR, Opler LA, Spitzer RL, et al. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. Compr Psychiatry 1991;32(4):355-61.
24. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry (Edgmont) 2007;4(7):28-37.
25. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatr Scand Suppl 1987;334:1-100.
26. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. Acta Psychiatr Scand Suppl 1970; 212:11-9.
27. Barnes TR. The Barnes akathisia rating scale - revisited. J Psychopharmacol 2003;17(4):365-70.
28. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al. International consensus study of antipsychotic dosing. Am J Psychiatry 2010;167(6):686-93.
29. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. Am J Epidemiol 2009;169(4):505-14.
30. SolO X, GuinЧ E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics 2006;22(15):1928-9.
31. Shen YC, Chen SF, Chen CH, et al. Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients. J Psychiatr Res 2009;43(6):600-6.
32. Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, et al. Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia. Pharmacogenomics 2008;9(10):1437-43.
33. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. Am J Psychiatry 2010;167(7):763-72.
34. Lannfelt L, Sokoloff P, Martres M-P, et al. Amino acid substitution in the dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. Psychiatric Genetics 1992;2(4), 249−56.
35. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2003;116B:103-25.

pharmacogenet2.qxp_Layout 1 10.06.2021 00:03 Page 80

The polymorphic variants *DRD2, DRD3*, and *DRD4* are associated with early efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode

D.V. Ivaschenko[1,2], L.V. Fedina[1], D.A. Yudelievich[3], N.I. Buromskaya[4], P.V. Shimanov[4], R.V. Deitsch[4], I.V. Dorina[4], K.A. Akmalova[1], A.A. Kachanova[1], E.A. Grishina[1], L.M. Savchenko[1], Y.S. Shevchenko[1], D.A. Sychev[1]

[1]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; [2]Penza Institute for Continuing Medical Education - Affiliate of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia; [3]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia [4]Sukhareva Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents, Moscow, Russia.

Aim. To study associations of polymorphic variants of dopamine receptor genes with efficacy and safety parameters of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode.

Material and methods. The prospective observational study included 101 adolescents diagnosed with acute polymorphic psychotic disorder at the time of admission. Patients were followed up for 14 days. All patients received an antipsychotic as their main therapy. The following scales were used to assess the efficacy and safety of therapy on day 14: CGAS, PANSS, CGI-S, CGI-I, UKU SERS, SAS, BARS. The determination of polymorphic variants of *DRD2* (*rs1800497, C>T*), *DRD3* (*rs6280, C>T*), *DRD3* (*rs324026, C>T*), and *DRD4* (*rs1800955, C>T*) genes was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. Carriers of the *TT* homozygote of the *DRD3 rs6280* polymorphic variant had no significant change in the PANSS "Negative Symptoms" subscale score during treatment. Carriage of *DRD2 rs1800497 CT+TT* was associated with a more pronounced reduction in the PANSS subscale score "productive symptomatology" on day 14 compared with carriers of the *CC* genotype (-7.00 [-9; -5.75] vs. -6.00 [-8; -2]; p=0.008). Carriers of the *TT DRD3 rs6280* homozygote had less intense dreams and subjective severity of adverse drug effects compared to carriers of the "wild" allele C. Carriers of the *CT+TT DRD2 rs1800497* genotype had a higher mean SAS score relative to the CC genotype (2.00 [1; 3.25] vs. 1.00 [0; 2]; p=0.016). Haplotype analysis of the *DRD3* polymorphic variants *rs324026* and *rs6280* showed no statistically significant associations with the efficacy and safety of treatment.

Conclusion. The *DRD2 rs1800497* and *DRD3 rs6280* polymorphic variants were significantly associated with the efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode.

Keywords. *Pharmacogenetics, antipsychotics, adolescents, DRD2, DRD3.*

Conflict of interest: none.

Correspondence to: D.V. Ivashchenko. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya street, Moscow, Russian Federation, 123995. dvi1991@yandex.ru.

To cite: Ivaschenko DV, Fedina LV, Yudelievich DA, et al. The polymorphic variants *DRD2, DRD3*, and *DRD4* are associated with early efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):75-80 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-75-80.