



# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2023, том 32, номер 2. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.В. МОИСЕЕВ *профессор, член-корр. РАН*

## 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, НМИЦ эндокринологии, 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-Петербурга*

Д.А. СЫЧЕВ *профессор, акад. 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*

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 диабетологии и диетологии НМИЦ эндокринологии, Москва*

## АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

- 7 **Комплементблокирующая терапия у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и вторичной тромботической микроангиопатией**

Ю.В. Коротчаева, Н.Л. Козловская, С.В. Моисеев

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 15 **Эффективность препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с криоглобулинемией, ассоциированной с HCV, и моноклональной гаммапатией**

С.В. Гавришева, Д.Т. Абдурахманов, Н.М. Буланов, Е.Л. Танащук, Т.П. Розина, Е.Н. Никулкина, С.Ю. Милованова, А.Л. Филатова, Т.Н. Краснова, Е.Е. Старостина, В.Г. Авдеев, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

- 21 **Сопоставление правильности применения трех жидкостных дозирующих ингаляторов у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой**

И.Ю. Визель, А.И. Резяпова, А.А. Визель

- 27 **Болезнь Фабри у женщин: особенности клинического течения, исходы и показания к ферментозаместительной терапии**

С.В. Моисеев, Н.М. Буланов, А.С. Моисеев, Е.А. Тао, В.И. Шоломова, Д.М. Исмаилова, Е.А. Мершина

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 32 **Современные алгоритмы диагностики и лечения артериальной гипертензии, ассоциированной с антиангиогенной противоопухолевой терапией**

Е.К. Шаварова, Э.А. Хачатурян, И.А. Покатаев, Ж.Д. Кобалава

- 37 **Невропатическая боль в общемедицинской практике: как обеспечить эффективную терапию**

О.С. Давыдов

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

43 **Периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS)**

В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко (Козловская), С.О. Салугина,  
Н.В. Чеботарева, Н.М. Буланов, А.В. Новиков,  
М.В. Барсук, С.В. Моисеев

51 **Персонализированный подход к ведению пациентов с болезнью Стилла взрослых: вызовы клинической практики**

А.А. Завражнова, Е.С. Кувардин, В.Ю. Мячикова, А.К. Хаджидис,  
Н.А. Анохина, М.А. Андриянова, Я.И. Козлова, А.Л. Маслянский

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

59 **Изучение фармакокинетики и межлекарственного взаимодействия мелатонина и мемантина как компонентов нового оригинального комбинированного препарата Миладеан®**

А.С. Гончаров, А.В. Григорьев, А.А. Глобенко, А.А. Сидорова,  
А.В. Капашин, О.В. Ковчан, А.И. Башкатова, М.А. Пасько

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

66 **Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности антипсихотических средств на основе анализа спонтанных сообщений по данным подсистемы “Фармаконадзор”**

В.Ю. Скрыбин, А.В. Масыкин, С.В. Назимова, Д.Н. Сосин,  
А.Н. Ханнанова, В.В. Шипицын, М.С. Застрожин, Д.А. Сычев

## ЛЕКЦИЯ

73 **Нормативно-правовые аспекты назначения лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в Российской Федерации**

И.Н. Барышникова, Г.Г. Кетова, Г.Р. Зарипова,  
Ю.Ю. Шамурова, А.И. Кузин, О.М. Шамина

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

80 **Анализ актуальности списка потенциально не рекомендованных лекарственных средств для пациентов пожилого и старческого возраста (STOPP/START-критерии)**

О.Д. Конова, Е.Б. Клейменова, М.Д. Нигматкулова,  
В.А. Отделенов, Л.П. Яшина, С.А. Пающик, Д.А. Сычев



# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2023, 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 непосредственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 860 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 сообщить 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.



## PERSPECTIVE

- 5 **Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies**

Yu. Korotchaeva, N. Kozlovskaya, S. Moiseev

## ORIGINAL ARTICLES

- 15 **Efficacy of direct-acting antivirals in patients with HCV-associated cryoglobulinemia and monoclonal gammopathy**

S. Gavrisheva, D. Abdurakhmanov, N. Bulanov, E. Tanashuk, T. Rozina, E. Nikulkina, S. Milovanova, A. Filatova, T. Krasnova, E. Starostina, V. Avdeev, P. Novikov, S. Moiseev

- 21 **Comparison of the three liquid metered dose inhalers technique in patients with COPD and bronchial asthma**

I.Yu. Vizel, A.I. Rezyapova, A.A. Vizel

- 27 **Fabry disease in female patients: clinical features, outcomes and indications for enzyme replacement therapy**

S. Moiseev, N. Bulanov, A. Moiseev, E. Tao, V. Sholomova, D. Ismailova, E. Mershina

## REVIEW

- 32 **Current diagnosis and treatment of arterial hypertension induced by antiangiogenic antitumour agents**

E. Shavarova, E. Khachaturyan, I. Pokatayev, Zh. Kobalava

- 37 **Principles of effective management of neuropathic pain in primary care**

O.S. Davydov

## CLINICAL CASE DISCUSSION

- 43 **Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)**

V. Rameev, L. Lysenko (Kozlovskaya), S. Salugina, N. Chebotareva, N. Bulanov, A. Novikov, M. Barsuk, S. Moiseev

- 51 **Targeted treatment challenges in patients with adult-onset Still's disease**

A. Zavrazhnova, E. Kuvardin, V. Myachikova, A. Khadgidis, N. Anokhina, M. Andriyanova, Ya. Kozlova, A. Maslyanskiy

## CLINICAL TRIALS

- 59 **Investigation of pharmacokinetics and drug-drug interactions of melatonin and memantine as components of the new original combination drug Miladean®**

A.S. Goncharov, A.V. Grigoriev, A.A. Globenko, I.S. Goncharov, K.A. Muratov, A.A. Sidorova, A.A. Nikitin, A.V. Kapashin, O.V. Kovchan, A.I. Bashkatova, M.A. Pasko

## PHARMACOEPIDEMOLOGY

- 66 **Pharmacoepidemiologic study of antipsychotics safety**

V. Skryabin, A. Masyakin, S. Nazimova, D. Sosin, A. Khannanova, V. Shipitsyn, M. Zastrozhin, D. Sychev

## LECTURE

- 73 **Regulatory and legal aspects of the off-label use of medicines in the Russian Federation**

I.N. Baryshnikova, G.G. Ketova, G.R. Zaripova, U.U. Shamurova, A.I. Kuzin, O.M. Shamina

## DRUG SAFETY

- 80 **Relevance of STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in the elderly**

O. Konova, E. Kleymenova, M. Nigmatkulova, V. Otdelenov, L. Yashina, S. Payushik, D. Sytchev

**e-mail: [avt420034@yahoo.com](mailto:avt420034@yahoo.com)  
[www.clinpharm-journal.ru](http://www.clinpharm-journal.ru)**

# Комплементблокирующая терапия у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и вторичной тромботической микроангиопатией

Ю.В. Коротчаева<sup>1</sup>, Н.Л. Козловская<sup>2</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
<sup>2</sup>Кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева РУДН, Центр помощи беременным женщинам с патологией почек и мочевыводящих путей ГКБ им. А.К. Ерамишанцева, Москва

**Для корреспонденции:**  
Ю.В. Коротчаева. Москва, 119435, Россия, lumis-j@bk.ru

**Для цитирования:**  
Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Моисеев С.В. Комплементблокирующая терапия у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и вторичной тромботической микроангиопатией. *Клин фармакол тер* 2023;22(2):7-14 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Moiseev S. Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):7-14 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-7-14.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — редкое заболевание, в основе которого лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА), обусловленная неконтролируемой активацией комплемента и характеризующаяся развитием тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии и острого повреждения почек ишемической природы, а также поражения других органов. Единственным средством патогенетической терапии аГУС, в том числе развивающегося во время беременности или после родов, сегодня является экулизумаб (моноклональное антитело, взаимодействующее с C5 компонентом комплемента), который у большинства пациентов вызывает восстановление не только гематологических показателей, но и функции почек. Наряду с классическим генетически обусловленным аГУС выделяют вторичный ГУС, причинами которого могут быть лекарства, аутоиммунные заболевания, в частности антифосфолипидный синдром, злокачественные опухоли, инфекции, трансплантация органов. Описания случаев и ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что введение экулизумаба позволяет купировать проявления вторичной ТМА у части пациентов, хотя эффективность препарата, а также сроки и схемы его применения в таких случаях нуждаются в дополнительном изучении.

**Ключевые слова.** *Атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, экулизумаб.*

**Т**ромботическая микроангиопатия (ТМА) — клинико-морфологический синдром, характеризующийся повреждением эндотелия сосудов микроциркуля-

торного русла с последующим тромбообразованием и воспалением сосудистой стенки, приводящими к их окклюзии и ишемическому поражению органов, прежде всего почек и ЦНС [1]. Клинические проявления ТМА включают в себя острое повреждение почек (ОПП), тромбоцитопению и микроангиопатическую гемолитическую анемию (МАГА), развивающуюся в результате механического гемолиза эритроцитов (Кумбс-негативная) и сопровождающуюся повышением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижением содержания гаптоглобина и появлением шизоцитов в мазке периферической крови [2].

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), наряду с тромботической тромбоцитопенической пурпурой и типичным ГУС (СТЕС-ГУС), обусловленным шиготоксином *E. coli*, традиционно относят к первичным ТМА. Наряду с ними выделяли группу вторичных ТМА, причинами которых могут быть инфекции, аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром, в том числе при системной красной волчанке, системная склеродермия, АНЦА-ассоциированные васкулиты), беременность, трансплантация органов, опухоли, лекарственные средства и др. [3]. В настоящее время установлена роль активации системы комплемента в развитии большинства случаев вторичной ТМА, что привело к появлению термина “вторичный ГУС”, который, как и истинный аГУС, представляет собой комплемент-опосредованную ТМА. Термин “ГУС” является клиническим, т.е. отражает основные проявления этого состояния — внутрисосудистый гемолиз и нарушение

функции почек, в то время как ТМА представляет собой морфологический субстрат ГУС. Следует отметить, что общепринятая номенклатура этого состояния до сих пор отсутствует.

аГУС – это редкое (орфанное) заболевание, сопровождающееся неконтролируемой активацией альтернативного пути системы комплемента вследствие мутаций генов регуляторных белков или компонентов комплемента или образования антител к фактору H (CFH) системы комплемента. Конечным продуктом активации комплемента является его терминальный, или мембраноатакующий, комплекс (МАК), вызывающий повреждение эндотелия в сосудах микроциркуляторного русла, что приводит к образованию тромбов, окклюзирующих их просвет. Микрососуды почек наиболее уязвимы к активации системы комплемента за счет особого строения (фенестрация) эндотелия гломерулярных капилляров, поэтому ОПП относится к основным проявлениям аГУС, хотя при этом заболевании могут поражаться и другие органы, в том числе сердце, головной мозг, легкие. Неконтролируемая активация системы комплемента играет важную роль и в патогенезе вторичной ТМА, хотя последняя может быть обусловлена и другими механизмами [4,5]. Дифференцировать аГУС и вторичный ГУС иногда бывает сложно, так как некоторые из указанных выше факторов могут выступать в роли триггеров (комплемент-активирующих состояний), способствующих развитию или прогрессированию аГУС у предрасположенных пациентов, имеющих генетические дефекты системы комплемента. Несмотря на то, что аГУС является генетически обусловленным заболеванием, патогенные мутации генов комплемента, регулирующих его активность, удается идентифицировать не более чем у 60% пациентов, в связи с чем молекулярно-генетическое исследование не считают необходимым для подтверждения диагноза [5].

Долгое время лечение свежемороженой плазмой было единственным методом терапии аГУС, позволявшим сохранить пациенту жизнь, однако не всегда приводившим к восстановлению функции почек. Поэтому применение для лечения аГУС, помимо плазмообмена, экулизумаба – моноклонального антитела, взаимодействующего с C5 компонентом комплемента, блокирующего образование МАК и позволяющего предотвратить дальнейшее повреждение эндотелия сосудов и подавить микротромбообразование, стало прорывом в терапии этого жизнеугрожающего заболевания, поскольку обеспечивало не только хорошую выживаемость пациентов, но и в ряде случаев полную нормализацию функции почек. В статье рассматривается более чем 10-летний опыт применения экулизумаба при аГУС, а также других вариантах ТМА.

#### **Атипичный гемолитико-уремический синдром**

До разработки комплементблокирующей терапии прогноз при аГУС был крайне неблагоприятным. Поражение почек при этом заболевании проявляется олигурическим ОПП и примерно у 2/3 больных приво-

дит к развитию диализзависимой хронической почечной недостаточности, причем многим пациентам заместительную почечную терапию приходится начинать сразу же после поступления в стационар. В международном когортном исследовании, в которое были включены 273 пациента с аГУС, через 3 года после первого эпизода ТМА умерли или нуждались в заместительной почечной терапии 48% детей и 67% взрослых [6]. В первых клинических исследованиях, которые послужили основанием для регистрации экулизумаба по новому показанию (первоначально его применяли для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии), было показано, что препарат вызывает улучшение не только лабораторных признаков ТМА, но и функции почек [7]. В последующих контролируемых и неконтролируемых исследованиях было подтверждено, что лечение экулизумабом значительно снижает потребность в гемодиализе или трансплантации почки у пациентов с аГУС, в том числе уже начавших заместительную почечную терапию, а длительное применение этого препарата позволяет избежать рецидивов заболевания [8,9]. По данным международного регистра, лечение экулизумабом, которое проводилось примерно у половины из 397 пациенток с неакушерским аГУС, привело к увеличению вероятности почечной выживаемости более чем на 80% [10]. Эффективность экулизумаба была показана и в нашем ретроспективном исследовании у 85 пациентов с аГУС [11].

В Российской Федерации с 2019 года применяется отечественный биоаналог экулизумаба (Элизария, АО “Генериум”), который в клинических исследованиях у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией оказался сопоставимым с оригинальным препаратом по фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности и безопасности [12-14]. Клинический опыт свидетельствует и о сопоставимой эффективности оригинального препарата и его биоаналога у детей и взрослых с аГУС [15,16]. Мы оценили эффективность и безопасность применения экулизумаба у 50 пациенток с акушерским аГУС [17]. Девять из них получали биоаналог, а 41 – оригинальный экулизумаб (18 пациенток в последующем были переведены на терапию биоаналогом). В остром периоде заболевания гематологические показатели нормализовались во всех случаях, а функция почек восстановилась у 88,9% и 80,5% пациентов, получавших биоаналог и оригинальный препарат, соответственно. Рецидивов ТМА после замены оригинального препарата на биоаналог у всех 18 пациенток зарегистрировано не было, что также подтверждает их взаимозаменяемость. В настоящее время эффективность и безопасность биоаналога экулизумаба у детей и взрослых пациентов с аГУС изучаются в длительном открытом исследовании (NCT04749810), в котором принимают участие несколько российских центров.

Первым признаком ответа на лечение экулизумабом служат увеличение или нормализация количества тромбоцитов в крови, которые обычно наблюдаются уже в течение первой недели (медиана 7 дней, диапазон 1-80

дней) [4]. Одновременно с этим начинается снижение активности ЛДГ, которое может затянуться на более длительный срок (медиана 48 дней, диапазон 1-153 дня). Параллельно происходит улучшение функции почек, которое позволяет прекратить лечение диализом у большинства пациентов, нуждавшихся в заместительной почечной терапии. К сожалению, полное восстановление функции почек, предполагавшееся в начале использования экулизумаба, происходит не у всех пациентов: у части из них в исходе острого эпизода ТМА развивается хроническая болезнь почек, чаще всего 3-4 стадий, в то время как пациенты, уже начавшие заместительную почечную терапию, могут остаться диализ-зависимыми. При этом комплементблокирующая терапия практически всегда приводит к полному гематологическому ответу. Если количество тромбоцитов не нормализуется к концу второй недели терапии, целесообразно оценить адекватность блокады системы комплемента ( $CH_{50} < 10\%$ ) и определить сывороточный уровень экулизумаба (50-100 мкг/мл) [4]. Причинами отсутствия, в первую очередь, гематологического ответа на комплементблокирующую терапию могут быть ошибочный диагноз, а также полиморфизм гена C5, нарушающий его взаимодействие с экулизумабом, или ГУС, не связанный с активацией системы комплемента (например, вызванный мутациями генов *DGKE* и *WT1*).

#### **Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром**

Акушерским называют аГУС, развивающийся во время беременности или чаще вскоре после родов. На долю его приходится около 7% всех случаев аГУС в популяции и до 20% случаев у женщин [18]. Акушерский аГУС, по-видимому, является неоднородным состоянием и включает в себя как “классический” аГУС, так и вторичный ГУС, не связанный с наследственным нарушением регуляции системы комплемента [19]. По данным международного регистра, в который были включены в том числе и российские пациенты, частота патогенных мутаций генов системы комплемента или наличия антител к CFH была сопоставимой у 51 пациентки с акушерским аГУС и 397 женщин, у которых возможные триггеры аГУС выявлены не были (45% и 43%, соответственно) [18]. Доля пациенток с семейным анамнезом аГУС в этих двух группах также была сходной (12% и 13%, соответственно).

В отличие от других форм ТМА, наблюдающихся во время беременности (преэклампсия, HELLP-синдром), проявления аГУС не уменьшаются в течение более 72 ч после родов [4]. Триггерами активации системы комплемента и развития акушерского аГУС обычно служат не столько сама беременность, сколько ее осложнения, выступающие в качестве комплементактивирующих состояний, в том числе преэклампсия, кровотечение и оперативные вмешательства. По данным нашего исследования, акушерский аГУС у 96% из 75 пациенток развился в течение от нескольких часов до 8 дней после родов и чаще встречался при повторных беременностях

[20]. У 76% пациенток его развитию предшествовали по крайней мере 3 комплементактивирующих состояния, прежде всего кесарево сечение, преэклампсия и кровотечение. У 7 из 17 обследованных женщин были выявлены патогенные мутации генов системы комплемента, в то время как во всех оставшихся случаях определялись мутации неизвестного клинического значения.

Акушерский аГУС сопровождается высокими перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью, в частности частым развитием диализзависимой хронической почечной недостаточности в исходе неразрешившегося ОПП [21]. Лечение экулизумабом позволяет значительно улучшить исходы акушерского аГУС, а эффективность препарата соответствует таковой у пациентов с неакушерским аГУС. М. Gupta и соавт. на основании систематизированного обзора 48 публикаций проанализировали 54 случая акушерского аГУС, который, как и в нашей выборке, практически во всех случаях (94%) развивался через несколько дней после родов (медиана – 2 дня) [22]. Семнадцать пациенток получали экулизумаб, который назначали при неэффективности плазмообмена и внутривенных глюкокортикостероидов. Частота достижения ремиссии при лечении ингибитором комплемента была значительно выше, чем у пациенток, не получавших экулизумаб (88% и 57%, соответственно;  $p=0,02$ ). Кроме того, в первой группе не было зарегистрировано ни одного случая персистирующей почечной недостаточности, диализа или смерти, в то время как во второй группе эти неблагоприятные исходы наблюдались у 24% пациенток.

Сходные данные были получены F. Fakhouri и соавт. при анализе 51 пациентки с акушерским аГУС, включенных в международный регистр аГУС [18]. Лечение экулизумабом, которое проводилось у 27 из них, привело к увеличению вероятности почечной выживаемости на 92% по сравнению с таковой у женщин, не получавших комплементблокирующую терапию (скорректированное отношение шансов 0,08;  $p=0,019$ ), а результаты лечения были сходными с таковыми у 397 женщин репродуктивного возраста с неакушерским аГУС. Расчетная скорость клубочковой фильтрации при лечении экулизумабом у женщин с акушерским аГУС увеличилась в среднем на  $56,2 \pm 39,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Наши данные у 76 пациенток с акушерским аГУС также подтверждают эффективность экулизумаба, в частности восстановление или улучшение функции почек было достигнуто у 78,3% и 56,6% женщин, получавших и не получавших экулизумаб, соответственно [19]. При “вторичной” активации комплемента применение экулизумаба может быть более кратковременным, чем при первичном аГУС. В акушерской практике это объясняется тем, что действие дополнительных триггеров, хотя и достаточно мощное, чтобы вызвать неуправляемую активацию системы комплемента, является слишком коротким для ее длительного поддержания даже у женщин с патогенными мутациями генов комплемента. В подобных случаях редуцирован-

ный до периода индукции курс лечения экулизумабом позволяет быстро и эффективно блокировать разрушительное действие комплемента.

Отдельной проблемой является изучение течения и исходов беременности у пациенток с диагностированным ранее аГУС, получающих лечение экулизумабом, в том числе учитывая риск рецидива заболевания во время беременности или после родов. G. Socie и соавт. обобщили 99 описанных в разных источниках случаев беременности у пациенток с аГУС на фоне терапии экулизумабом [23]. У 59,0% женщин беременность завершилась рождением живых детей, у 20,4% – медицинским абортom, у 14,8% – спонтанным абортom, у 5,6% – смертью плода. Частота невынашивания беременности были сходной с таковой в общей популяции у 20000 американок [24].

Похожие результаты были получены E. Rondeau и соавт., которые проанализировали 44 случая беременности у 41 пациентки с ранее установленным диагнозом аГУС [25]. Лечение экулизумабом во время беременности проводилось в 24 случаях. Частота рождения живых детей у женщин, получавших и не получавших экулизумаб, составила 62,5% и 70,0%, соответственно, медицинского аборта – 29,2% и 15,0%, невынашивания беременности – 8,3% и 10,0%, поздней смерти плода – 0% и 5,0%. Основанием для медицинского аборта чаще всего служило решение самих женщин, опасавшихся возможных осложнений. Следует отметить, что беременность завершилась рождением живых детей у 5 из 9 пациенток, получавших лечение диализом или перенесших трансплантацию почки. Рецидив ТМА был отмечен в 4 случаях, в том числе на фоне терапии экулизумабом у одной пациентки с тяжелым течением заболевания и патогенной мутацией гена CFH. В 3 случаях для купирования рецидива ТМА был использован экулизумаб, причем у 2 женщин беременность завершилась рождением живых детей путем кесарева сечения. Приведенные данные свидетельствуют о возможности успешной беременности у пациенток с аГУС, в том числе получающих заместительную почечную терапию, при условии тщательного наблюдения. Учитывая риск рецидива ТМА, прерывать начатую ранее терапию экулизумабом во время беременности не следует. При высокой угрозе рецидива, например, при наличии определенных мутаций генов компонентов комплемента, возможно профилактическое применение экулизумаба. Развитие рецидива ТМА не исключает сохранение беременности на фоне комплементблокирующей терапии, а решение о прерывании беременности следует принимать индивидуально с учетом возможного риска для матери.

Активация системы комплемента играет роль и в патогенезе преэклампсии и особенно HELLP-синдрома, который представляет собой один из вариантов ТМА и характеризуется развитием гемолиза, повышением активности печеночных ферментов и тромбоцитопенией [26]. Описаны несколько случаев успешного применения экулизумаба, позволившего уменьшить

клинические проявления и пролонгировать беременность у пациенток с тяжелой преэклампсией и HELLP-синдромом [27-30], однако эффективность комплементблокирующей терапии при этих состояниях нуждается в дополнительном изучении.

### Вторичный гемолитико-уремический синдром

Основой лечения вторичного ГУС, обусловленного повреждением эндотелия под действием лекарственных средств (в том числе ингибиторов кальцийневрина, эверолимуса, сиролимуса, противоопухолевых препаратов из группы блокаторов сосудистого эндотелиального фактора роста), отложения антител и иммунных комплексов, инфекционных агентов, опухолей и различных прокоагулянтных и провоспалительных факторов, являются устранение провоцирующего фактора и/или воздействие на основное заболевание, однако описания случаев и серии наблюдений свидетельствуют о возможной эффективности экулизумаба у части таких пациентов, не ответивших на упомянутый подход [5]. T. Cavego и соавт. обобщили опыт комплементблокирующей терапии у 29 пациентов со вторичным ГУС (лекарственные средства у 15, системные заболевания у 8) в испанских больницах [30]. Основаниями для назначения экулизумаба служили ухудшение функции почек и сохранение лабораторных признаков ТМА несмотря на лечение основного заболевания и плазмотерапию. Патогенные мутации генов системы комплемента были выявлены только у 2 из 22 обследованных пациентов. Быстрое купирование ТМА при введении экулизумаба было достигнуто у 20 (68%) пациентов, что позволило прекратить лечение диализом в 10 (71%) из 14 случаев. В конце периода наблюдения сывороточный уровень креатинина снизился более чем на 50% у 15 (51%) пациентов, а расчетная скорость клубочковой фильтрации превышала 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у 10 (34%) пациентов. Эффективность экулизумаба зависела от причины ГУС и у пациентов с лекарственным ГУС была выше (80%), чем у пациентов с системными заболеваниями (25%), такими как системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия, АНЦА-ассоциированный васкулит и антифосфолипидный синдром.

A. Le Clech и соавт. проанализировали течение вторичного ГУС, обусловленного различными причинами (лекарственные средства, аутоиммунные заболевания, инфекции, злокачественные опухоли, гломерулопатии, трансплантация органов и панкреатит), у 110 пациентов, включенных во французский регистр ГУС [31]. Частота мутаций генов комплемента у обследованных пациентов была низкой (5%) и сопоставимой с таковой у здоровых доноров во французской (6%) и европейской (8%) когортах, причем патогенные мутации определялись только в 2 из 6 случаев. Экулизумаб применяли у 38 (35%) пациентов, в том числе в 28 случаях его назначали в случае неэффективности плазмобмена и терапии основного заболевания. Медиана срока до начала комплементблокирующей терапии составила 24 дня, хотя примерно в трети случаев лече-

ние было начато в течение 7 дней после установления диагноза. У 13% пациентов, получавших экулизумаб, было достигнуто полное восстановление функции почек и гематологических показателей, в то время как еще у 2/3 пациентов функция почек улучшилась или стабилизировалась. Тем не менее, сходные результаты были получены и у пациентов, которым не проводилась терапия ингибитором комплемента (38% из них получали плазмотерапию). У пациентов группы экулизумаба проявления ГУС были более тяжелыми, поэтому сопоставимые результаты лечения в группах сравнения могли косвенно указывать на его эффективность. Однако при сравнении эффективности терапии у 38 пациентов, получавших экулизумаб, и 38 контрольных пациентов, подобранных по возрасту, исходному сывороточному уровню креатинина, количеству тромбоцитов и концентрации гемоглобина, разницы почечных исходов выявлено не было. В выборке пациентов с наиболее тяжелым ГУС, нуждавшихся в лечении гемодиализом, применение экулизумаба также не привело к улучшению результатов терапии.

А. Zafar и соавт. на основании систематизированного обзора литературы изучили эффективность экулизумаба у 69 пациентов с тяжелой или рефрактерной лекарственной ТМА, причиной которой чаще всего служили противоопухолевые препараты, в том числе гемцитабин, карфлизомиб и бевацизумаб [32]. Функция почек улучшилась в течение 28-35 дней (5-6 доз препарата) у 55 (80%) из 69 пациентов, а 13 (69%) из 22 больных смогли прекратить лечение гемодиализом. Частота гематологического ответа через 7-14 дней (1-2 дозы) составила 74%. Высокая эффективность экулизумаба (93%) была также продемонстрирована при анализе 30 случаев его применения у пациентов с СКВ, осложнившейся вторичной ТМА [33].

В целом приведенные данные свидетельствуют о возможной эффективности экулизумаба у части больных со вторичным ГУС, хотя результаты его применения при этом состоянии хуже, чем у пациентов с аГУС, в том числе акушерским. В связи с этим решение о назначении препарата следует принимать индивидуально.

Оценку эффективности экулизумаба у пациентов со вторичной ТМА затрудняют следующие обстоятельства.

Во-первых, вторичный ГУС – это неоднородное состояние, которое может быть обусловлено различными причинами. Вклад активации комплемента в патогенез ТМА различной этиологии, по-видимому, отличается, что может отражаться на эффективности экулизумаба в ее лечении.

Во-вторых, устранение причины ТМА или лечение основного заболевания иногда сами по себе достаточно эффективны и приводят к улучшению функции почек и гематологических показателей. С другой стороны, ухудшение функции почек может быть следствием не ТМА, а основного заболевания, например, волчаночного нефрита. В таких ситуациях создается ложное представление об эффективности или неэффективности

экулизумаба, соответственно.

В-третьих, обобщение случаев применения экулизумаба, опубликованных в литературе, сопряжено с системной ошибкой, связанной с преимущественной публикацией положительного опыта лечения (publication bias). Соответственно, результаты такого анализа могут сопровождаться завышенной оценкой эффективности комбинированной терапии.

В-четвертых, пациентам со вторичной ТМА лечение экулизумабом обычно начинают в случае неэффективности стандартных методов, т.е. нередко достаточно поздно, что может привести к снижению эффективности этого препарата.

### Катастрофический антифосфолипидный синдром

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) представляет собой генерализованную ТМА и характеризуется поражением не только почек, но и других органов (центральной нервной системы, сердца, легких и др.) с развитием полиорганной недостаточности [34]. Публикации отдельных наблюдений свидетельствуют о возможной эффективности экулизумаба при КАФС, рефрактерном к стандартной терапии (антикоагулянтная терапия, плазмообмен и иммуносупрессия глюкокортикостероидами, ритуксимабом или другими препаратами) [35-38], в том числе в акушерской практике [39-41], что подтверждает потенциальную роль системы комплемента в развитии заболевания [42].

С. Yelnik и соавт. применяли экулизумаб у 11 пациентов с КАФС, не ответивших на лечение плазмообменом, глюкокортикостероидами и антикоагулянтами [43]. Значительное улучшение состояния после начала лечения было отмечено у 5 (45%) из них, причем у 3 больных, не получавших терапию гемодиализом, наблюдалось восстановление функции почек. В группе пациентов, ответивших на лечение экулизумабом, чаще встречалась МАГА, реже требовалась терапия гемодиализом и было ниже количество тромбоцитов в крови. По мнению авторов, экулизумаб может применяться у пациентов с КАФС, рефрактерным к стандартной терапии, особенно если основными его проявлениями являются тромбоцитопения и МАГА.

В. López-Benjume и соавт. проанализировали опыт применения экулизумаба на основании международного регистра КАФС, в который включены 584 пациента [44]. У 39 (6,7%) из них применяли экулизумаб, в том числе у 30 – в связи с неэффективностью стандартной терапии, а у 6 – в качестве препарата первой линии. У 85% пациентов отмечалась ОПП, у 72% – тромбоцитопения, у 39% – МАГА. У 2/3 больных проводилась только индукционная терапия экулизумабом, который в основном назначали в дозе 900 мг/нед. На комбинированную терапию ответили 29 (74,4%) пациентов, в том числе полная ремиссия была достигнута у 25 из них, а частичная – у 4. У 9 пациентов состояние ухудшилось, а 5 из них умерли несмотря на лечение. В связи с недостатком информации о пациентах, включенных в



регистр, авторы не предоставили дополнительные данные о результатах лечения экулизумабом.

Приведенные данные свидетельствуют о возможности применения экулизумаба у пациентов с КАФС, не отвечающих на стандартную терапию, прежде всего при наличии гематологических признаков ТМА, таких как тромбоцитопения и МАГА. У части таких пациентов комбинированная терапия приводит к улучшению лабораторных показателей и функций почек. Однако эффективность и безопасность терапии экулизумабом, в том числе более ранней, у пациентов с КАФС нуждаются в дополнительном изучении.

### Сепсис

Вопрос об использовании комбинированной терапии при тяжелом сепсисе с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и вторичной активацией системы комплемента остается не до конца изученным. Отсутствие однозначного мнения о возможности назначения экулизумаба при сепсисе связано, с одной стороны, с не вызывающей сомнения возможностью избыточной активации системы комплемента как ответа на инфекцию, а также при септическом ДВС-синдроме с развитием комбинированной ТМА, особенно при наличии других комбинированных состояний, с другой – высоким риском генерализации инфекции при блокаде системы комплемента, которая является неотъемлемой частью врожденного иммунитета и участвует в распознавании патогенов, опсонизации и уничтожении чужеродных агентов.

Еще в 2010 г. R. Silasi-Mansat и соавт пришли к выводу, что взаимодействие систем комплемента и коагуляции способствует прогрессированию сепсиса, а блокада эффектов продуктов активации комплемента, особенно на стадии органной недостаточности, является потенциально важной терапевтической стратегией [45]. Ингибирование активации комплемента на модели сепсиса у обезьян привело к улучшению функции сосудистого барьера и уменьшению тромбоза микрососудов, а также лейкоцитарной инфильтрации и гибели клеток. В более позднем исследовании применение экспериментального ингибитора C5 компонента комплемента у мышей с сепсисом вызывало уменьшение воспаления, коагулопатии потребления и предупреждало развитие полиорганной недостаточности и гибель животных [46]. В опытах на мышах было также показано, что дефицит рецепторов C5a сопровождается увеличением выживаемости животных с легким или средне-тяжелым сепсисом, хотя этот эффект отсутствовал при тяжелом сепсисе [47].

Что касается применения экулизумаба у пациентов с сепсисом, то на сегодняшний день в литературе в основном описаны случаи инфекционных осложнений на фоне комбинированной терапии. Тем не менее, опубликованы несколько сообщений об успешном применении экулизумаба при ТМА, вызванной сепсисом [48-50]. В связи с этим еще предстоит оценить

возможные вред и пользу применения экулизумаба при ГУС, вызванном инфекцией, а также определить потенциальные показания и схему его применения.

### Новые блокаторы системы комплемента

Равулизумаб представляет собой ингибитор C5 длительного действия, созданный на основе экулизумаба с двумя дополнительными аминокислотными заменами, которые привели к увеличению продолжительности ингибирования системы комплемента и периода полувыведения. Это позволило увеличить интервал между введениями от двух до восьми недель. Эффективность препарата была продемонстрирована в неконтролируемом исследовании 3 фазы у 56 взрослых пациентов с аГУС (включая 8 пациенток с акушерским аГУС), ранее не получавших терапию ингибиторами комплемента [51]. Сравнение результатов клинических исследований экулизумаба и равулизумаба свидетельствует об их сопоставимой эффективности [52]. Однако при анализе безопасности равулизумаба обращает на себя внимание высокая частота инфекционных осложнений (лихорадка в 17% случаев, мочевиная инфекция в 17%, септический шок в 3,4%, пневмония в 5,2%), причем эти нежелательные явления преимущественно наблюдались у пациенток с акушерским аГУС [53]. Хотя во всех 8 случаях акушерского аГУС лечение равулизумабом привело к быстрому купированию ТМА, высокий риск развития синдрома системного воспалительного ответа при обширном ишемическом повреждении тканей вследствие генерализованного микроциркуляторного тромбоза и частое сочетание акушерского сепсиса с ТМА (причем не всегда своевременно распознанное) при более мощной и более продолжительной, но менее контролируемой блокаде комплемента могут способствовать генерализации инфекции. Представляется оправданным у пациентов с аГУС, особенно с акушерской формой, в острый период, в том числе при наличии признаков острого воспалительного заболевания, использовать экулизумаб по стандартной схеме.

Еще одним длительно действующим моноклональным антителом, взаимодействующим с C5 компонентом комплемента, является кровалимаб. Его эффективность и безопасность у детей и взрослых с аГУС изучаются в клинических исследованиях COMMUTE-p (NCT04958265) и COMMUTE-a (NCT04861259), соответственно.

В отличие от экулизумаба и равулизумаба, авакопан представляет собой пероральный ингибитор рецептора C5a компонента комплемента. Эффективность авакопана у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом установлена в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ADVOCATE, в котором его изучали как возможную альтернативу глюкокортикостероидам [54]. У пациентов с аГУС эффективность авакопана не оценивали.

Разрабатываются и другие препараты, оказывающие действие на систему комплемента, в частности блокирующие C3 компонент, факторы В и D [4]. Пер-

спективным считают также синтетический фузионный белок MFHR1, которые блокирует альтернативный путь активации комплемента на различных уровнях [55].

### Заключение

аГУС — это редкое генетическое заболевание, которое в прошлом характеризовалось крайне неблагоприятным прогнозом. Разработка и внедрение в клиническую практику экулизумаба, блокирующего C5 компонент комплемента, привели к значительному снижению риска развития терминальной хронической почечной недостаточности и смерти у пациентов с аГУС, в том числе в акушерской практике. ГУС может быть обусловлен не только наследственным нарушением регуляции системы комплемента, но и другими причинами, включая лекарственные средства, аутоиммунные заболевания, инфекции, злокачественные опухоли, трансплантацию органов. Описания случаев и небольшие ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что комплементблокирующая терапия позволяет достичь ответа у части больных со вторичным ГУС, особенно при наличии лабораторных признаков ТМА, таких как тромбоцитопения и МАГА. Однако имеющиеся сегодня данные не позволяют выделить надежные предикторы ответа на лечение экулизумабом у пациентов со вторичным ГУС, поэтому препарат применяют эмпирически, как правило, при отсутствии ответа на стандартную терапию. Требуется проведение дальнейших исследований для оценки результатов применения экулизумаба у пациентов со вторичным ГУС.

### Конфликт интересов: нет.

1. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ* 2015;17(3):242-64 [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis* 2015;17(3):242-64 (In Russ.).]
2. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):43-50 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Demyanova K, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022; 31(2):43-50 (In Russ.).]
3. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(3):539-51.
4. Michael M, Bagga A, Sartain SE, Smith RJH. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2022;400(10364):1722-40.
5. Praga M, Rodríguez de Córdoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. *Kidney Int* 2019;95(6):1298-300.
6. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1844-59.
7. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-81.
8. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol* 2019;20(1):125.
9. Ariceta G, Fakhouri F, Sartz L, et al. Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. *Clin Kidney J* 2021;14(9):2075-84.
10. Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol* 2021;34: 1581-90.
11. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А., Шифман Е.М. Сравнительная характеристика акушерского и "общепопуляционного" атипичного гемолитико-уремического синдрома у взрослых. *Нефрология и диализ* 2022;24(1):52-61 [Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Demyanova KA, Shifman EM. Comparative characteristics of obstetric and "population-wide" atypical hemolytic-uremic syndrome in adults. *Nephrology and Dialysis* 2022;24(1):52-61 (In Russ.).]

12. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у леченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив* 2020;92(7):77-84 [Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Therapeutic Archive* 2020;92(7):77-84 (In Russ.).]
13. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol* 2021;100(11):2689-98.
14. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1):3748.
15. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л. и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия* 2019;98(5):225-9 [Emirova KhM, Orlova OM, Muzurov AL, et al. The experience of using Elizaria® for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatria* 2019;98(5): 225-9 (In Russ.).]
16. Лавришчева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив* 2020;92(6):76-80 [Lavrishcheva YuV, Jakovenko AA, Kudlay DA. The experience of using the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Therapeutic Archive* 2020;92(6):76-80 (In Russ.).]
17. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):25-30 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Shifman EM. Comparative efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):25-30 (In Russ.).]
18. Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol* 2021;34: 1581-90.
19. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М., Демьянова К.А. "Поздние" осложнения беременности как триггеры акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ* 2020;22(2): 198-209 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Shifman EM, Demyanova KA. Late pregnancy complications as triggers of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis* 2020 22(2):198-209 (In Russ.).]
20. Korotchaeva Y, Kozlovskaya N, Shifman E, et al. Complement-activating conditions as potential triggers of pregnancy-related atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2021;14(12):2620-2.
21. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Bobrova LA. Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolytic uraemic syndrome: a case series analysis. *J Matern Fetal Neonat Med* 2019;32(17):2853-9.
22. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2020;135:46-58.
23. Socie G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol* 2019;185(2):297-310.
24. Rossen LM, Ahrens KA, Branum AM. Trends in risk of pregnancy loss among US women, 1990-2011. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018;32(1):19-29.
25. Rondeau E, Ardissino G, Caby-Tosi MP, et al. Global aHUS Registry. Pregnancy in women with atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 2022;146(1):1-10.
26. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2S):S1059-70.
27. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta* 2013;34(2):201-3.
28. Elabd H, Elkhohli M, Steinberg L, Acharya A. Eculizumab, a novel potential treatment for acute kidney injury associated with preeclampsia/HELLP syndrome. *BMJ Case Rep* 2019;12(9):e228709.
29. Lu AB, Lazarus B, Rolnik DL, Palmer KR. Pregnancy prolongation after eculizumab use in early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019;134(6):1215-8.
30. Caverio T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uremic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(3):466-74.
31. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provôt F, et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int* 2019;95:1443-52.
32. Zafar A, Lim MY, Abou-Ismael MY. Eculizumab in the management of drug-induced thrombotic microangiopathy: A scoping review of the literature. *Thromb Res* 2023;224:73-9.
33. Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *BMC Nephrol* 2020;21(1):245.
34. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al; CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1120-4.
35. Skoczynska M, Crowther MA, Chowanec M, et al. Thrombotic microangiopathy in the course of catastrophic antiphospholipid syndrome successfully treated with eculizumab: case report and systematic review of the literature. *Lupus* 2020;29(6): 631-9.
36. Shapira I, Andrade D, Allen SL, et al. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2719-23.

37. Wig S, Chan M, Thachil J, et al. A case of relapsing and refractory catastrophic anti-phospholipid syndrome successfully managed with eculizumab, a complement 5 inhibitor. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):382–4.
38. Faguer S, Ribes D. Early use of eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2022;196(2):e12–4.
39. Gustavsen A, Skattum L, Bergseth G, et al. Effect on mother and child of eculizumab given before caesarean section in a patient with severe antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine* 2017;96:e6338.
40. Rovere-Querini P, Canti V, Erra R, et al. Eculizumab in a pregnant patient with laboratory onset of catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine* 2018;97:e12584.
41. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М. и др. Диагностическое заблуждение как причина эффективного лечения. *Нефрология и диализ* 2018;20(1):85–91 [Korotchaeva YuV, Kozlovskaya NL, Shifman EM, et al. Effective treatment due to misconception in the diagnosis. *Nephrology and dialysis* 2018;20(1):85–91 (In Russ.)].
42. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol* 2022;44(3):347–62.
43. Yelnik CM, Miranda S, Mekinian A, et al. Patients with refractory catastrophic antiphospholipid syndrome respond inconsistently to eculizumab. *Blood* 2020;136(21):2473–7.
44. López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, et al. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev* 2022;21(4):103055.
45. Silasi-Mansat R, Zhu H, Popescu NI, et al. Complement inhibition decreases the procoagulant response and confers organ protection in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. *Blood* 2010;116(6):1002–10.
46. Keshari RS, Silasi R, Popescu NI, et al. Inhibition of complement C5 protects against organ failure and reduces mortality in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(31):E6390–9.
47. Sommerfeld O, Medyukhina A, Neugebauer S, et al. Targeting complement C5a receptor 1 for the treatment of immunosuppression in sepsis. *Mol Ther* 2021;29(1):338–46.
48. Abe T. Complement-mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(6):e6056.
49. Galic S, Csuka D, Prohászka Z, et al. A case report of a child with sepsis induced multiorgan failure and massive complement consumption treated with a short course of Eculizumab: A case of crosstalk between coagulation and complement? *Medicine (Baltimore)* 2019;98(4):e14105.
50. Björkto MH, Barratt-Due A, Nordøy I, et al. The use of eculizumab in *Capnocytophaga canimorsus* associated thrombotic microangiopathy: a case report. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):137.
51. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020;97:1287–96.
52. Tomazos I, Hatswell AJ, Cataland S, et al. Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: An indirect comparison using clinical trial data. *Clin Nephrol* 2022;97(5):261–72.
53. Gäckler A, Schönemarker U, Dobronravov V, et al. Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: a subgroup analysis. *BMC Nephrol* 2021;22(1):5.
54. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384:599–609.
55. Michelfelder S, Fischer F, Waldin A, et al. The MFHR1 fusion protein is a novel synthetic multitarget complement inhibitor with therapeutic potential. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1141–53.

## Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies

Yu. Korotchaeva<sup>1</sup>, N. Kozlovskaya<sup>2</sup>, S. Moiseev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <sup>2</sup>Department of Internal Disease, Russian University of Peoples Friendship, Center for Care of Pregnant Patients with Renal and Urinary Tract Disorders, Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare form of thrombotic microangiopathy (TMA) caused by uncontrolled complement activation and leading to thrombocytopenia, microangiopathic hemolysis and acute kidney injury. Eculizumab, a humanized monoclonal antibody that inhibits the cleavage of complement protein C5, effectively reverses laboratory evidence of TMA and improves kidney function in most patients with aHUS. Hereditary aHUS should be differentiated from the secondary HUS associated with drugs, autoimmune diseases (e.g. antiphospholipid syndrome), malignancies, infections, solid organ transplantation. Case reports and retrospective studies suggest that eculizumab may be effective in a proportion of patients with secondary TMA, although its efficacy and regimens of administration should be evaluated in additional studies.

**Key words.** *Atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, eculizumab.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** Yu. Korotchaeva. Rossolimo 11/5, Moscow, Russia. lumis-j@bk.ru.

**To cite:** Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Moiseev S. Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):7–14 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-7-14.

## Эффективность препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с криоглобулинемией, ассоциированной с HCV, и моноклональной гаммапатией

С.В. Гавришева<sup>1</sup>, Д.Т. Абдурахманов<sup>2</sup>, Н.М. Буланов<sup>2</sup>, Е.Л. Танащук<sup>2</sup>, Т.П. Розина<sup>1,2</sup>, Е.Н. Никулкина<sup>2</sup>, С.Ю. Милованова<sup>2</sup>, А.Л. Филатова<sup>1,2</sup>, Т.Н. Краснова<sup>1,2</sup>, Е.Е. Старостина<sup>2</sup>, В.Г. Авдеев<sup>1</sup>, П.И. Новиков<sup>2</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, <sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Для корреспонденции:** С.В. Гавришева. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. gavrishева.sofia@gmail.com

**Для цитирования:** Гавришева С.В., Абдурахманов Д.Т., Буланов Н.М. и др. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с криоглобулинемией, ассоциированной с HCV, и моноклональной гаммапатией. Клин фармакол тер 2023;32(2): 15-20 [Gavrishева S, Abdurakhmanov D, Bulanov N, et al. Efficacy of direct-acting antivirals in patients with HCV-associated cryoglobulinemia and monoclonal gammopathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(2): 15-20 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-15-20.

**Цель.** Изучить эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) у пациентов с криоглобулинемией, ассоциированной с вирусом гепатита С (HCV), и моноклональной гаммапатией (МГ).

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование были включены 10 пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией (бессимптомная у 1, криоглобулинемический васкулит у 9) и МГ, которые получали терапию ПППД ± иммуносупрессивными препаратами. Определяли частоту вирусологического ответа, исчезновения криоглобулинов, элиминации МГ и развития лимфопролиферативных и плазматочных заболеваний. У пациентов с васкулитом также оценивали частоту клинического ответа.

**Результаты.** Все пациенты достигли устойчивого вирусологического ответа. Медиана периода наблюдения после завершения терапии ПППД составила 62,0 (45,5-74,9) мес. У всех 9 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом был отмечен клинический ответ (полный у 4 и частичный у 5), причем 6 из них получали только противовирусную терапию без иммуносупрессивных препаратов. Однако у 2 из 6 пациентов позднее развился рецидив системного васкулита, что потребовало назначения иммуносупрессивной терапии. Элиминация криоглобулинов наблюдалась у 9 (90%) из 10 больных, однако после лечения у 4 (40%) и 6 (60%) пациентов определялись повышенный уровень ревматоидного фактора и снижение С4, соответственно. Исчезновение МГ было отмечено у 7 (70%) пациентов. У 1 из 3 пациентов с сохранявшейся МГ наблюдалось

развитие макроглобулинемии Вальденстрема через 2 года после завершения терапии ПППД.

**Заключение.** Терапия ПППД ± иммуносупрессивными препаратами у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ обеспечивает высокую частоту устойчивого вирусологического и клинического ответа, а также элиминацию МГ у большинства пациентов. У пациентов с сохраняющейся МГ после терапии ПППД необходимо мониторировать секрецию моноклонального парапротеина.

**Ключевые слова.** Криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит, препараты прямого противовирусного действия, гепатит С, моноклональная гаммапатия.

**И**нфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), сопровождается широким спектром внепеченочных проявлений, включая смешанную криоглобулинемию, которая характеризуется циркуляцией в крови моноклональных иммуноглобулинов (тип I), моноклонального иммуноглобулина М (IgM) с активностью ревматоидного фактора (РФ) и поликлонального иммуноглобулина G (тип II) или поликлональных иммуноглобулинов с активностью РФ (тип III) [1]. Криоглобулинемия I типа, как правило, ассоциирована с В-клеточной неходжкинской лимфомой, макроглобулинемией Вальденстрема и множественной миеломой, в то время как смешанная криоглобулинемия (II и III типа) чаще всего встречается у пациентов с HCV-инфекцией [1]. В большинстве случаев HCV-ассоциированная криоглобулинемия

протекает бессимптомно, однако у 5-30% пациентов развивается криоглобулинемический васкулит, который характеризуется поражением кожи, суставов, нервной системы и почек [2].

НСV-ассоциированную криоглобулинемию можно рассматривать как этап В-клеточной лимфопротиферации, на поздних стадиях которого возможно развитие В-клеточной неходжкинской лимфомы [3]. В патогенезе НСV-индуцированных лимфопротиферативных заболеваний обсуждается роль хронической стимуляции рецепторов В-лимфоцитов антигенами вируса [3]. Вероятно, после захвата частиц НСV происходит высвобождение В-лимфоцитарного активирующего фактора (*BAFF – B-cell activating factor*) [4], который взаимодействует с рецепторами на поверхности В-лимфоцитов и стимулирует избыточную В-клеточную пролиферацию, что приводит к устойчивой клональной экспансии В-лимфоцитов, продуцирующих моноклональный IgM с активностью РФ. IgM-РФ может связываться с Fc-фрагментом IgG, несущим вирусный антиген, что приводит к формированию криоглобулиновых иммунных комплексов [4]. Избыточная В-клеточная пролиферация способствует постепенному накоплению генетических мутаций, ведущих к опухолевой трансформации и развитию В-клеточной неходжкинской лимфомы.

Риск развития лимфомы у пациентов с НСV-ассоциированной криоглобулинемией в 35 раз выше, чем в общей популяции [5]. Злокачественной пролиферации В-лимфоцитов в большинстве случаев предшествует моноклональная гаммапатия (МГ) [6], которая характеризуется наличием в сыворотке крови и/или моче моноклонального иммуноглобулина или фрагментов его молекул (κ или λ цепей), производимых аномальным клоном В-лимфоцитов [7]. Эрадикация НСV препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) у пациентов с НСV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ может снизить риск развития В-клеточной лимфомы. В то же время данные литературы об эффективности терапии ПППД у таких больных ограничены отдельными сообщениями и описанием клинических наблюдений [9,10]. В большинстве исследований, в которые включали пациентов с НСV-ассоциированной криоглобулинемией, не учитывалось наличие МГ.

Целью исследования было изучение эффективности терапии ПППД у пациентов с НСV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ.

## Материал и методы

В ретроспективное исследование включали взрослых (≥18 лет) пациентов с хронической НСV-инфекцией (РНК НСV+), у которых перед началом терапии ПППД определялись криоглобулинемия и МГ, а длительность наблюдения после завершения курса противовирусной терапии составляла по крайней мере 6 мес. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения служили ко-инфекция ВИЧ, подтвержденное злокачественное гематологическое заболевание на момент начала лечения ПППД или наличие

других этиологических факторов поражения печени. Концентрацию и тип моноклонального иммуноглобулина определяли методом электрофореза сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией с панелью антисывороток. Для диагностики В-клеточной неходжкинской лимфомы проводилось гистологическое исследование биоптатов костного мозга. Диагноз криоглобулинемического васкулита устанавливали в соответствии с классификационными критериями S. De Vita и соавт. [8], а его активность исходно и в динамике оценивали с помощью Бирмингемской шкалы (BVAS.v3).

Пациентов обследовали до начала терапии ПППД (исходно), на момент ее окончания и далее каждые 6 месяцев. Оценивали устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после завершения противовирусной терапии (неопределяемый уровень РНК НСV), исчезновение криоглобулинов, частоту нормализации иммунологических показателей (уровней РФ и С4 компонента комплемента), элиминацию моноклонального иммуноглобулина (по данным иммунохимического исследования), частоту развития плазматочных и лимфопротиферативных заболеваний, а у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом – полный (исчезновение всех симптомов; 0 баллов по шкале BVAS.v3) или частичный (улучшение клинической симптоматики при сохранении некоторых проявлений васкулита) клинический ответ, а также наличие рецидивов (повторное появление клинических признаков васкулита после достижения полного клинического ответа).

Количественные данные были представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-75-й перцентили).

## Результаты

*Характеристика пациентов и противовирусной и иммуносупрессивной терапии.* Иммунохимическое исследование для определения наличия моноклонального иммуноглобулина (Ig) было проведено у 21 из 91 пациента с НСV-ассоциированной криоглобулинемией, обследованных в Клинике имени Е.М. Тареева с 2014 по 2022 г. Десять (8 женщин; медиана возраста 57,5 [49,0-64,8] лет) из 12 пациентов, у которых определялась МГ, были включены в исследование (у одного из двух невключенных пациентов срок наблюдения был менее 6 мес, а у второго – не проводилось повторное иммунохимическое исследование). У 1 из 10 пациентов имелась бессимптомная криоглобулинемия, а у 9 – диагностирован криоглобулинемический васкулит, основными проявлениями которого были кожная пурпура (у 9), периферическая полинейропатия (у 6), артралгии или артрит (у 5) и поражение почек (у 5) (табл. 1). Медиана суммы баллов по BVAS v.3 составила 10 (9-16).

Медиана длительности НСV-инфекции от момента выявления anti-НСV антител составила 11,0 (5,5-15,5) лет, медиана вирусной нагрузки – 5,5 (4,9-6,0) log<sub>10</sub> МЕ/мл. У всех пациентов был выявлен 1-й генотип НСV (1b – у 8; у 2 больных субтип не определяли). У 6 пациентов имелись признаки цирроза печени, в том числе класса А по Child-Pugh у 4 и класса В у 2. Пять пациентов ранее получали противовирусную терапию интерферонсодержащими схемами. Медиана концентрации РФ (n=7) составила 96,4 (79,2-394,5) МЕ/мл, С4 компонента комплемента (n=3) – 7,8 (7,6-7,9) мг/дл,

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов и результаты лечения

NN	Пол	Возраст, лет	Тип Ig	Ig, г/л	Проявления васкулита	ПППД	ИСТ*	Набл. мес	Клин. ответ	Элим. МГ
1	Жен.	65	IgMк	4,7	Пурпура, артралгии, поражение почек, лихорадка, миалгия, сенсорная полинейропатия, синдром Шегрена	СОФ+ЛЕД	-	83	част.	+
2	Муж.	52	IgMк	28,3	-	СОФ+СИМ	-	91	-	-
3	Жен.	35	IgMк	2,4	Артралгии, пурпура, поражение почек, сенсомоторная полинейропатия, интерстициальные изменения в легких, перикардит	СОФ+ЛЕД	-	63	част.	-
4	Жен.	56	IgАк	следы	Артралгии, пурпура, синдром Шегрена, сенсомоторная полинейропатия	СОФ+ЛЕД	-	76	полн.	+
5	Жен.	48	IgMк	следы	Пурпура, артралгии, сенсорная полинейропатия	АСУН+ДАК	-	71	полн.	+
6	Муж.	65	IgMк	нд	Пурпура, сенсорная полинейропатия	СОФ+ДАК	РТМ, ГКС	24	част.	+
7	Жен.	64	IgGλ, IgMк	нд	Пурпура	ДСВ+ОБВ+ПТВ/р	-	61	полн.	+
8	Жен.	35	нд	нд	Пурпура, поражение почек	АСУН+ДАК	ГКС, ЦФА	22	част.	+
9	Жен.	72	IgGκ	следы	Пурпура, поражение почек	ДСВ+ОБВ+ПТВ/р	ГКС	51	полн.	+
10	Жен.	59	нд	нд	Пурпура, артрит, лихорадка, поражение почек, сенсорная полинейропатия	СОФ+ДАК	-	44	част.	-

Примечание: СОФ - софосбувир, ЛЕД - ледипасвир, АСУН - асунапревир, ДАК - даклатасвир, ДАС - дасабувир, ОБВ - омбитасвир, ПТВ/р - паритапревир/ритонавир, СИМ - симепревир, РТМ - ритуксимаб, ГКС - глюкокортикостероид, ЦФА - циклофосфамид. ИСТ - иммуносупрессивная терапия, которую начинали одновременно с противовирусной. У пациентов 3 и 4 после завершения противовирусной терапии развился рецидив криоглобулинемического васкулита, для лечения которого применяли сульфасалазин и РТМ/ГКС, соответственно. У пациента 2 наблюдали развитие макроглобулинемии Вальденстрема, потребовавшей химиотерапии ритуксимаб-содержащими схемами.

IgG (n=4) – 11,2 (8,6-13,6) г/л.

При трепанобиопсии, выполненной у 4 пациентов до начала или во время терапии ПППД, признаков миеломы или лимфопролиферативного заболевания не выявили.

Всем пациентам проводилась противовирусная терапия различными комбинациями ПППД в течение 8-24 недель. Трём пациентам с криоглобулинемическим васкулитом с поражением почек или периферической нервной системы одновременно была назначена терапия глюкокортикостероидами ± циклофосфамидом или ритуксимабом (табл. 1). Медиана длительности наблюдения после завершения терапии ПППД составила 62,0 (45,5-74,9) мес (от 22 до 91 мес).

*Вирусологический ответ.* Устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после завершения противовирусной терапии был достигнут у всех 10 пациентов.

*Исчезновение криоглобулинов и изменение иммунологических показателей.* Элиминация криоглобулинов была отмечена у 9 (90,0%) из 10 больных через 43 (12-54) мес после окончания терапии ПППД. У 2 пациентов, получавших только ПППД, и у 1 пациента, получавшего ПППД одновременно с иммуносупрессивными препаратами, исчезновение криоглобулинов произошло сразу после завершения курса противовирусной терапии.

У 4 (40,0%) больных после ПВТ определялся повышенный уровень РФ, у 6 (60,0%) – снижение содержания С4, в то время как элиминация криоглобулинов в сочетании с нормализацией уровней РФ и С4 была отмечена у 4 (40%) больных.

*Клинический ответ у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом.* Клинический ответ был достигнут у всех 9 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, в том числе полный у 4 (44,4%) и частичный у 5 (55,6%). Регресс кожной пурпуры (n=9), суставного

синдрома (n=5) и синдрома Шегрена (n=2) наблюдали у всех пациентов, периферической полинейропатии (n=6) – у 2 (33,3%) и признаков поражения почек (n=5) – у 2 (40%). У 2 пациентов с поражением почек сохранялось снижение скорости клубочковой фильтрации, у 1 – протеинурия. У последнего пациента через 22 месяца после начала терапии ПППД при биопсии почки на фоне приема метилпреднизолона в дозе 8 мг/сут выявлен мембранопротрофиеративный гломерулонефрит с крупными субэндотелиальными депозитами, а при иммунофлуоресцентной микроскопии по периферии капиллярных петель обнаружены IgG++, IgM+, C3++, κ+, λ+-. Морфологические признаки множественной миеломы и амилоидоза отсутствовали.

Медиана времени до клинического ответа составила 6,0 (1,0-15,0) месяцев после завершения противовирусной терапии. У 6 (66,7%) пациентов уменьшение или исчезновение клинических проявлений системного васкулита было отмечено в результате противовирусной терапии, в то время как 3 (33,3%) пациента получали ПППД в сочетании с иммуносупрессивными препаратами. Однако у 2 из 6 больных, которым проводилась только противовирусная терапия, развился рецидив васкулита через 13 месяцев и 2 недели после завершения противовирусной терапии, в связи с чем им была назначена терапия сульфасалазином или ритуксимабом/глюкокортикостероидами, соответственно, с последующим купированием рецидива.

*Элиминация моноклональной гаммапатии.* Элиминация моноклонального иммуноглобулина была отмечена у 7 (70,0%) из 10 пациентов, в том числе у 3 – в результате противовирусной терапии (во время терапии или через 1 и 12 мес после ее завершения, соответственно), а у 4 – терапии ПППД и иммуносупрессивными препаратами (2 из них получали ритуксимаб, 1 – циклофос-

фамид, 1 – только глюкокортикостероиды). Медиана времени до элиминации моноклонального иммуноглобулина составила 9,0 (3,3-15,0) мес после завершения терапии ПППД. Ни у одного пациента не наблюдали рецидива МГ в течение периода наблюдения.

Концентрация моноклонального иммуноглобулина у 2 (20,0%) из 10 пациентов снизилась. Несмотря на элиминацию криоглобулинов, у данных пациентов сохранялось повышение уровня РФ и снижение концентрации С4, что, вероятно, свидетельствовало о сохранении аутореактивности клонов В-лимфоцитов и формировании иммунных комплексов, не способных к криопреципитации.

*Развитие лимфопролиферативных и плазматочных заболеваний.* У пациента с бессимптомной криоглобулинемией наблюдалось прогрессирование МГ с развитием макроглобулинемии Вальденстрема через 2 года после завершения терапии ПППД. Мужчина в возрасте 51 года был обследован в отделении гепатологии клиники им. Е.М. Тареева в ноябре 2014 г. в связи с рецидивом HCV-инфекции. При обследовании выявлены гиперпротеинемия (86,7 г/л), гипоальбуминемия (33,5 г/л), бессимптомная криоглобулинемия, а также моноклональная секреция IgMκ (28,3 г/л). Данных за злокачественную В-клеточную лимфопролиферацию или множественную миелому при трепанобиопсии и рентгенографии плоских костей не получено. После лечения софосбувиром и симепревиrom в течение 3 мес был достигнут устойчивый вирусологический ответ, однако МГ и криоглобулинемия сохранялись. Через 24 мес после противовирусной терапии содержание IgMκ увеличилось до 36 г/л, а при повторной трепанобиопсии диагностирована макроглобулинемия Вальденстрема. Химиотерапия не проводилась в связи с отсутствием показаний. Через 61 мес после завершения терапии ПППД в связи с развитием длительного носового кровотечения, анемии (гемоглобин 67 г/л) и спленомегалии проведено 4 курса химиотерапии, в том числе 2 курса по схеме R-EPON (ритуксимаб, этопозида фосфат, преднизолон, винкристина сульфат, циклофосфамид, доксорубин гидрохлорид) + ибрутиниб и 2 курса по схеме R-BAC (ритуксимаб, бендамустин, цитарабин) + ибрутиниб. После химиотерапии размеры селезенки и уровень гемоглобина нормализовались, однако наблюдалось дальнейшее увеличение концентрации IgMκ (до 46,2 г/л) с развитием вторичного иммунодефицита. Пациенту была выполнена трансфузия аутологичных стволовых клеток крови, после которой отмечены полное исчезновение МГ и криоглобулинемии и ремиссия макроглобулинемии Вальденстрема, которая сохранялась до конца наблюдения (91 мес).

### Обсуждение

В настоящее время обсуждается роль HCV в развитии МГ. Р. Andreoni и соавт. выявили МГ неопределенного значения у 11% у 239 HCV-положительных пациентов с хроническим заболеванием печени и только у 1% из 98 пациентов с хроническим заболеванием печени, у кото-

рых HCV не определялся ( $p=0,004$ ) [9]. Предполагается, что МГ, как и криоглобулинемия, может быть следствием хронической стимуляции В-лимфоцитов антигенами HCV [10]. В состав смешанных криоглобулинов входят моноклональные иммуноглобулины, однако они определяются в сыворотке крови не всегда. Мы выявили МГ у 12 (57,1%) из 21 пациента с HCV-ассоциированной криоглобулинемией. Высокая частота МГ могла быть частично связана с пожилым возрастом обследованных пациентов (медиана 57,5 лет). Известно, что МГ неопределенного значения развивается у 3,2% людей в возрасте старше 50 лет [11].

В литературе имеются немногочисленные сообщения о результатах применения ПППД у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ [10,12]. По данным ряда исследований, у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом без сопутствующей МГ эрадикация вируса позволяла достичь ремиссии системного васкулита более чем в 80% случаев [13–15]. В нашем исследовании, несмотря на наличие МГ, полный или частичный ответ был достигнут у всех 9 пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, причем 6 из них получали только противовирусную терапию без иммуносупрессивных препаратов. Следует отметить, что у 2 из 6 пациентов позднее развился рецидив системного васкулита, что потребовало назначения иммуносупрессивной терапии. Кроме того, терапия ПППД ± иммуносупрессивными препаратами у 9 из 10 пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ привела к исчезновению моноклонального иммуноглобулина или снижению его концентрации в сыворотке.

Таким образом, успешная противовирусная терапия даже без дополнительной иммуносупрессии может привести к регрессу клинических проявлений HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита у пациентов с МГ. Соответственно, решение о назначении иммуносупрессивной терапии в дополнение к ПППД таким пациентам (как и при отсутствии МГ) должно диктоваться активностью и тяжестью проявлений васкулита, а не наличием моноклонального белка. Иммуносупрессивные препараты и глюкокортикостероиды следует назначать одновременно с ПППД пациентам с тяжелыми проявлениями HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита, такими как гломерулонефрит, особенно быстро прогрессирующий, полиневрит и/или язвенно-некротическое поражение кожи. В то же время при наличии кожной пурпуры и/или артралгий/артрита можно на первом этапе лечения ограничиться только ПППД. Необходимо учитывать, что поражение почек при HCV-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите и МГ может быть связано не только с гломерулонефритом в рамках системного васкулита, но и МГ ренального значения [16]. Алгоритм ведения пациентов с МГ ренального значения подробно освещен в рекомендациях Международной группы по изучению поражения почек и МГ [16].

Частота элиминации криоглобулинов, составившая в нашем исследовании 90%, даже превышала таковую в других длительных исследованиях (50-80%) [17-20] у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом без МГ. Однако у 4 (40%) больных после противовирусной терапии определялся повышенный РФ, а у 6 (60%) – снижение содержания С4 компонента. Наши данные, как и результаты других исследований, указывают на то, что продукция моноклональных иммуноглобулинов с активностью РФ может стать независимой от наличия антигенов HCV [21,22].

В настоящее время стратегия ведения пациентов, у которых МГ сохраняется после эрадикации HCV и достижения клинического ответа, остается предметом дискуссий. Эксперты Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) рекомендуют стратифицировать риск развития злокачественных МГ у таких пациентов [23]. Риск считают низким (5% в течение 20 лет), если у пациента отсутствуют все три фактора риска, в том числе не IgG тип парапротеина, концентрация парапротеина  $\geq 15$  г/л и нарушение соотношения к/л свободных легких цепей. При наличии одного, двух и трех факторов риска вероятность развития лимфопрлиферативного или плазматочного заболевания в течение 20 лет увеличивается до 21%, 37% и 58%, соответственно [23]. Пациентам группы низкого риска целесообразно повторять лабораторные исследования (электрофорез белков сыворотки, общий анализ крови, креатинин, соотношение к/л цепей) через 6 месяцев после первого выявления МГ и далее при отсутствии динамики – каждые 2-3 года [23,24]. При наличии по крайней мере одного из указанных факторов риска пациентов следует направить к гематологу для исключения злокачественной МГ. При отрицательном результате соответствующих исследований лабораторные анализы повторяют через 6 мес, далее – ежегодно [23,24].

В нашем исследовании у одного пациента с бессимптомной HCV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ, сохранявшейся после эрадикации HCV, через 5 лет после завершения противовирусной терапии отмечено развитие макроглобулинемии Вальденстрема. Ремиссия заболевания и элиминация моноклонального иммуноглобулина были достигнуты только после трансфузии аутологичных стволовых клеток крови. Роль HCV-инфекции в развитии макроглобулинемии Вальденстрема спорная [25], хотя в 17 из 24 исследований была показана возможная связь между ними [26]. При макроглобулинемии Вальденстрема, как правило, наблюдается криоглобулинемия I типа и лишь в единичных случаях – смешанная криоглобулинемия, особенно при HCV-инфекции. Мы не проводили иммунохимическое исследование криопреципитата у пациента с макроглобулинемией Вальденстрема, однако снижение уровня С4 компонента комплемента указывает на смешанную криоглобулинемию.

Наше исследование имеет ряд ограничений, таких как ретроспективный дизайн и малый размер выборки.

У некоторых пациентов отсутствовали данные о типе и концентрации моноклонального иммуноглобулина. Кроме того, мы не проводили иммунохимическое исследование криопреципитата и не могли определить, являются ли сывороточные моноклональные белки компонентами криоглобулиновых комплексов.

### Заключение

Терапия ПППД у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и МГ обеспечивает высокую частоту устойчивого вирусологического ответа, элиминации криоглобулинов и достижения ремиссии криоглобулинемического васкулита. В целом результаты лечения были сопоставимыми с таковыми у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом без МГ. Наличие последней у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, вероятно, не требует назначения иммуносупрессивной терапии в дополнение к ПППД при отсутствии тяжелых проявлений васкулита, таких как гломерулонефрит, полиневрит и/или язвенно-некротическое поражение кожи, однако этот вопрос нуждается в изучении в более крупных исследованиях. В результате терапии ПППД  $\pm$  иммуносупрессивными препаратами у большинства пациентов наблюдались элиминация моноклонального иммуноглобулина или снижение его концентрации. В случае сохранения МГ пациенты не нуждаются в химиотерапии при отсутствии признаков злокачественной трансформации, однако их необходимо наблюдать и контролировать динамику моноклональной секреции, учитывая риск развития лимфопрлиферативных и плазматочных заболеваний.

### Конфликт интересов: нет.

1. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1145–60.
2. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev* 2017;16(5):523–41.
3. Милованова С.Ю., Милованова Л.Ю., Мрыхин Н.Н. и соавт. HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома - патогенетически связанные проблемы. *Терапевтический архив* 2018;90(6):112–20 [Milovanova SYu, Mirovanova LYu, Mrykhin NN, et al. HCV-associated mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma – pathogenetically related problems. *Terapevticheskiy arkhiv* 2018;90(6):112–20 (In Russ.)].
4. Dammacco F, Racanelli V, Russi S, et al. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review. *Clin Exp Med* 2016;16:233–42.
5. Monti G, Pioletti P, Saccardo F, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med* 2005;165:101–5.
6. Weiss BM, Abadie J, Verma P, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113(22):5418–22.
7. Femand J-P, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132:1478–85.
8. De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1183–90.
9. Andreone P, Zignego AL, Cursaro C, et al. Prevalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1998;129(4):294–8.
10. Rodríguez-García A, Linares M, Morales ML, et al. Efficacy of antiviral treatment in hepatitis C virus (HCV)-driven monoclonal gammopathies including myeloma. *Front Immunol* 2022;12:797209.
11. Urban VS, Cegledi A, Mikala G. Multiple myeloma, a quintessential malignant disease of aging: a geroscience perspective on pathogenesis and treatment. *GeroScience* 2023;45(2):727–46.
12. Hannaford A, Del Bello D, Leng S, et al. Management of patients with hepatitis C virus, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and multiple myeloma. *J Investig Med High Impact Case Reports* 2017;5:2324709617696854.
13. Bonacci M, Lens S, Londoño M-C, et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia



- treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:575–83.
14. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 2016;64(5):1473–82.
  15. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(10):1777–82.
  16. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59.
  17. Gragnani L, Lorini S, Marri S, et al. Predictors of long-term cryoglobulinemic vasculitis outcomes after HCV eradication with direct-acting antivirals in the real-life. *Autoimmun Rev* 2022;21(1):102923.
  18. Bonacci M, Lens S, Mariño Z, et al. Long-term outcomes of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis after virologic cure. *Gastroenterology* 2018;155(2):311–5.
  19. Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, et al. Long-term Efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus associated cryoglobulinemia vasculitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(3):518–26.
  20. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology* 2017;153(1):49–52.
  21. Schiavinato A, Zanetto A, Pantano G, et al. Polyclonal and monoclonal B lymphocytes response in HCV-infected patients treated with direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat* 2017;24(12):1168–76.
  22. Visentini M, Del Padre M, Colantuono S, et al. Long-lasting persistence of large B-cell clones in hepatitis C virus-cured patients with complete response of mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Liver Int* 2019;39(4):628–32.
  23. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24(6):1121–7.
  24. Khouri J, Samaras C, Valent J, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: A primary care guide. *Cleve Clin J Med* 2019;86(1):39–46.
  25. Zhu X, Jing L, Li X. Hepatitis C virus infection is a risk factor for non-Hodgkin lymphoma: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14755.
  26. Nipp R, Mitchell A, Pishko A, et al. Waldenström macroglobulinemia in hepatitis C: case report and review of the current literature. *Case Rep Oncol Med* 2014;2014:165670.

### Efficacy of direct-acting antivirals in patients with HCV-associated cryoglobulinemia and monoclonal gammopathy

S. Gavrisheva<sup>1</sup>, D. Abdurakhmanov<sup>2</sup>, N. Bulanov<sup>2</sup>,  
E. Tanashuk<sup>2</sup>, T. Rozina<sup>1,2</sup>, E. Nikulkina<sup>2</sup>, S. Milovanova<sup>2</sup>,  
A. Filatova<sup>1,2</sup>, T. Krasnova<sup>1,2</sup>, E. Starostina<sup>2</sup>, V. Avdeev<sup>1</sup>,  
P. Novikov<sup>2</sup>, S. Moiseev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, <sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the efficacy of direct-acting antivirals (DAA) in patients with hepatitis C virus (HCV) associated cryoglobulinemia and monoclonal gammopathy (MG).

**Material and methods.** In a retrospective study, we enrolled 10 patients with HCV-associated cryoglobulinemia (asymptomatic in 1 and cryoglobulinemic vasculitis in 9) and MG who received treatment with DAA ± immunosuppressive agents. We studied the rate of sustained virological response, cryoglobulins and MG elimination and development of lymphoproliferative and plasma cells disorders. In patients with cryoglobulinemic vasculitis the rate of clinical response was also evaluated.

**Results.** All patients have achieved a sustained virological response and were followed for a median of 62.0 months (45.5–74.9) after DAA therapy. All 9 patients with cryoglobulinemic vasculitis responded to treatment, although 2 of 6 patients treated with DAA only have relapsed later and required immunosuppressive therapy. Cryoglobulinemia was eliminated in 9 (90%) of 10 patients. However, 4 (40%) and 6 (60%) patients, respectively, presented with positive rheumatoid factor and low C4 complement after treatment. MG elimination was achieved in 7 (70%) patients. One of 3 patients with persisting MG developed Waldenström macroglobulinemia within 2 years after antiviral therapy.

**Conclusion.** Treatment with DAA ± immunosuppressive agents resulted in sustained virological response, clinical response and MG elimination in most patients with HCV-associated cryoglobulinemia and MG. Monoclonal paraprotein secretion should be monitored in patients with MG that persists after antiviral therapy.

**Key words.** *Cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis, direct-acting antivirals, hepatitis C, monoclonal gammopathy.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** S. Gavrisheva. Rossolimo 11/5, Moscow, Russia. gavrisheva.sofiia@gmail.com.

**To cite:** Gavrisheva S, Abdurakhmanov D, Bulanov N, et al. Efficacy of direct-acting antivirals in patients with HCV-associated cryoglobulinemia and monoclonal gammopathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):15–20 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-15-20.

# Сопоставление правильности применения трех жидкостных дозирующих ингаляторов у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой

И.Ю. Визель<sup>1</sup>, А.И. Резяпова<sup>1,2</sup>, А.А.Визель<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, <sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань

**Для корреспонденции:**  
А.А. Визель. 420012, республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. lordara@inbox.ru.

**Для цитирования:**  
Визель И.Ю., Резяпова А.И., Визель А.А. Сопоставление правильности применения трех жидкостных дозирующих ингаляторов у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. Клин фармакол тер 2023;32(2): 21-26 [Vizel IYu, Rezyarova AI, Vizel AA, et al. Comparison of the three liquid metered dose inhalers technique in patients with COPD and bronchial asthma. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(2):21-26 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-21-26.

В респираторной медицине эффективность ингаляционных препаратов в значительной степени зависит от правильности применения ингаляторов, которая в клинических исследованиях варьировалась в широких пределах.

**Цель.** Оценка правильности применения дозирующего аэрозольного ингалятора (ДАИ), ДАИ Рапихалер и ингалятора Респимат у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА) и изучение факторов, влияющих на технику ингаляций.

**Материал и методы.** В наблюдательное неинтервенционное исследование были включены 208 пациентов, в том числе 100 — с ХОБЛ и 108 — с БА. Правильность применения ингаляторов оценивали до прочтения пациентом инструкции (т.е. на основании интуиции или предшествующего личного опыта), после прочтения инструкции и после обучения технике ингаляции врачом-исследователем.

**Результаты.** Частота правильного использования ДАИ, Рапихалера и Респимата у пациентов с ХОБЛ на интуитивном уровне составляла 30,0%, 30,0% и 11,5%, соответственно, после прочтения инструкции — 34,0%, 45,0% и 43,0%, а после обучения врачом — 72,0%, 78,0% и 93,0%. Для больных БА эти показатели составили 51,9%, 52,8% и 10,2%; 57,4%, 68,5% и 61,1%; 88,9%, 90,7% и 97,2%, соответственно. Для всех устройств частой критической ошибкой было невыполнение задержки дыхания после глубокого спокойного вдоха. Когнитивные нарушения, возраст старше 65 лет, снижение зрения и дисфункция суставов рук негативно влияли на правильность ингаляций.

**Заключение.** ДАИ остается сложным для пациентов ингалятором. Усовершенствованный ДАИ Рапихалер был сопоставим с ДАИ по изученным критериям правильного проведения ингаляций. Высокотехнологичное устройство Респимат было сложным для первичного использования пациентами с ХОБЛ и БА, но квалифицированное обучение позволяло

достичь правильной техники в 93,5-100% случаев. Только личное обучение медицинским работником пациентов обеспечивает правильность применения ингаляторов.

**Ключевые слова.** *Ингаляторы, ХОБЛ, бронхиальная астма, техника ингаляций.*

**Н**ациональные и международные (GOLD и GINA) клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) ставят правильность выбора средств доставки лекарственных веществ в дыхательные пути и оптимальный выбор устройства для каждого пациента на одно из первых мест среди задач по достижению контроля над заболеванием, снижению частоты обострений и смертности. В этих документах рекомендуется назначать ингаляторы только после того, как пациенты прошли обучение по использованию устройства и показали удовлетворительную технику ингаляций [1-4].

В настоящее время в клинической практике применяются различные ингаляторы, которые значительно отличаются по технике использования, способности к координации вдоха и развития минимально необходимого инспираторного потока [5]. Дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ) широко используются в лечении ХОБЛ и БА, а этим устройствам отдают предпочтение многие пациенты с БА, особенно прошедшие обучение медицинским работником [6]. Современным жидкостным ингалятором, создающим медленно перемещающееся и длительно существующее мелкодисперсное облако, является Респимат. При его применении эффективность доставки лекарственного вещества не зависит от использования спейсера [7].

Целью исследования была оценка правильности применения ДАИ, ДАИ Рапихалер и ингалятора Респимат у пациен-

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Все пациенты (n=208)	ХОБЛ (n=100)	БА (n=108)	p
Мужчины, n (%)	141 (67,8)	100 (100)	41 (38,0)	<0,001
Средний возраст, годы	58,7±0,8	62,9±0,8	54,7±1,3	<0,001
Старше 65 лет, n (%)	61 (29,3)	38 (38,0)	23 (21,3)	<0,01
Длительность болезни <10 лет, n (%)	136 (65,4)	73 (73,0)	63 (58,3)	<0,05
Образование, n (%)				
Среднее	54 (26,0)	41 (41,0)	13 (12,0)	<0,001
Среднее специальное	82 (39,4)	39 (39,0)	43 (39,8)	
Высшее	72 (34,6)	20 (20,0)	52 (48,1)	
Заблевание суставов, n (%)	18 (8,7)	8 (8,0)	9 (8,3)	>0,1
Нарушение зрения, n (%)	55 (26,4)	31 (31,0)	24 (22,2)	>0,1
Нарушение слуха, n (%)	23 (11,1)	17 (17,0)	6 (5,6)	<0,01
Когнитивные нарушения, n (%)	9 (4,3)	5 (5,0)	4 (3,7)	>0,1
Тремор рук, n (%)	7 (3,4)	6 (6,0)	1 (0,9)	<0,05
Ринит, n (%)	72 (34,6)	1 (1,0)	71 (65,7)	<0,001
Не привержены лечению, n (%)	132 (63,5)	80 (80,0)	52 (48,1)	<0,001
Не применяли ранее ингаляторы, n (%)	42 (20,2)	28 (28,0)	14 (13,0)	<0,01
ФЖЕЛ, % от должной	73,4±1,5	64,2±1,8	81,1±2,1	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	57,4±1,7	43,3±1,4	70,4±2,4	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	62,9±1,2	49,6±1,0	74,8±1,2	<0,001
Пиковая скорость выдоха, % от должной	55,3±1,8	40,4±1,6	68,9±2,6	<0,001
SaO <sub>2</sub> <95%, n (%)	75 (36,1)	63 (63,0)	12 (11,1)	<0,001

Примечание: ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких, ОФВ<sub>1</sub> - объем форсированного выдоха за 1 с, SaO<sub>2</sub> - степень насыщения артериальной крови кислородом

тов с ХОБЛ и БА и изучение факторов, влияющих на технику ингаляций.

## Материал и методы

В наблюдательное неинтервенционное исследование включали пациентов с ХОБЛ и БА, нуждавшихся в ингаляционном применении лекарственных средств. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета Минздрава России. Врач-исследователь проводил сбор анамнеза, физическое обследование, фиксировал лабораторные данные, параметры спирометрии форсированного выдоха, сатурацию. Оценивали наличие тремора рук визуально, нарушение функции суставов кисти по методике В.Н.Царева и соавт. (Патент № 2233144 С1 Российская Федерация, 2022), нарушение зрения (ношение очков), нарушение слуха (жалобы пациента и снижение восприятия шепотной речи) и когнитивную функцию с помощью теста слезнения – Trail Making Test [8].

До включения в исследование у пациентов выясняли отношение к ДАИ (удобное или неудобное устройство). Приверженность к врачебным назначениям оценивали с помощью вопросника Т.В. Фофановой и соавт. [9]. Пациенты с ХОБЛ заполняли вопросники mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и САТ (Оценочный тест COPD Assessment Test), рекомендованные федеральными клиническими рекомендациями по ХОБЛ и глобальной инициативой GOLD [1,3]. Пациенты с БА заполняли вопросники АСQ (Asthma ControlQuestionnaire) и АСТ (Asthma Control Test), рекомендованные федеральными клиническими рекомендациями по БА и глобальной инициативой GINA. Контроль над БА оценивали по критериям GINA [2,4].

Все пациенты использовали ингаляторы в один день. Дозирующий аэрозольный ингалятор не имел никаких отличительных знаков. Все устройства не содержали активного вещества. Оценка правильности применения ДАИ основывалась на наличии следующих действий пациента: снятие защитного колпачка перед ингаляцией, нажатие на баллончик перед ингаляцией, выполнение координированного с нажатием спокойного глубокого вдоха и задержка

дыхания после ингаляции. При оценке Рапихалера добавляли вопрос о встряхивании устройства перед использованием. Оценка Респимата включала в себя взведение пружины и своевременность нажатия на клапан. Параметры оценивали в три этапа – до прочтения пациентом инструкции (1), после прочтения инструкции (2) и после обучения технике ингаляции врачом-исследователем (3).

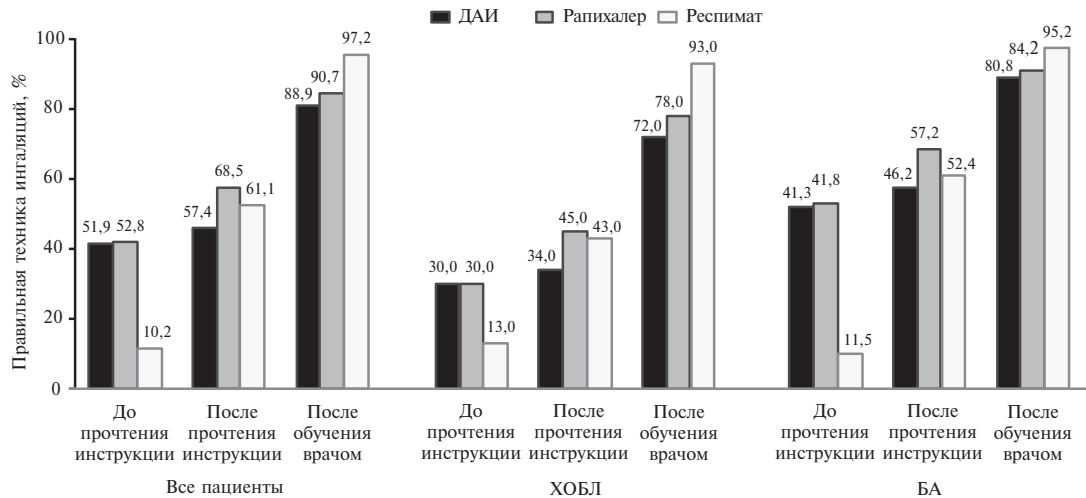
Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS18 (IBM, США). Нормальность распределения вариационного ряда определяли по статистике Колмогорова-Смирнова (ZK-C). При нормальном распределении рассчитывали среднее значение и ошибку среднего, при отличии от нормального – медиану и межквартильный интервал. Для сравнительного анализа данных рассчитывали критерий сопряженности  $\chi^2$  Пирсона (для степени свободы d.f.=1) и отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ) в 95%. Для малых выборок (менее 5 наблюдений в 1 ячейке таблицы 2 на 2) рассчитывали точный критерий Фишера. Статистически значимыми отличия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование были включены 208 пациентов с ХОБЛ (у 100) или БА (у 108), в том числе 67 (32,2%) женщин и 141 (67,8%) мужчина в возрасте от 21 до 82 лет (медиана 60 [53,3; 67,0] лет). Сопоставление пациентов с ХОБЛ и БА представлено в табл. 1.

Частота правильного использования каждого ингалятора представлена на рис. 1. Во всех случаях самый высокий результат был достигнут только после личного обучения врачом, например, частота правильного применения Респимата увеличилась с 11,5% до 95,2%. Частота правильного применения ДАИ и Рапихалера не различались на всех трех этапах оценки устройств, в то время как при оценке Респимата она была самой низкой на первом этапе и самой высокой на третьем.

*Оценка устройств пациентом.* Вопрос о сравнительном удобстве устройств был задан после того, как паци-



**Рис. 1. Частота правильного использования трех жидкостных ингаляторов (%) среди всех обследованных, а также у пациентов с БА и ХОБЛ**

ент прошел все этапы исследования и был обучен врачом. Самым удобным устройством ДАИ, Рапихалер и Респимат назвали 18,0%, 13,0% и 16,0% пациентов с ХОБЛ, соответственно, самым неудобным – 7,0%, 6,0% и 11,0%. ДАИ, Рапихалер и Респимат посчитали самым удобным ингалятором 17,6%, 28,7% и 2,8% пациентов с БА, соответственно, самым неудобным – 6,5%, 4,6% и 17,6%.

*Оценка общей приверженности к врачебным назначениям.* Среди пациентов с ХОБЛ, не приверженных и приверженных к врачебным назначениям, частота правильного использования ДАИ на первом этапе оценки составила 27,5% и 40,0 ( $p>0,1$ ), соответственно, на втором – 32,4% и 40,0% ( $p>0,1$ ), на третьем – 72,5% и 70,0% ( $p>0,1$ ), Рапихалера – 28,8% и 35,0% ( $p>0,1$ ), 45,0% и 45,0% ( $p>0,1$ ), 75,0% и 80,0% ( $p>0,1$ ), Респимата – 10,0% и 13,8% ( $p>0,1$ ), 45,0% и 42,5% ( $p>0,1$ ), 95,0% и 92,5% ( $p>0,1$ ). Таким образом, фактор приверженности не влиял на правильность применения пациентами с ХОБЛ всех трех ингаляторов.

У не приверженных и приверженных к назначениям врача пациентов с БА частота правильного использования ДАИ на первом этапе оценки составила 38,5% и 64,7% ( $p<0,01$ ), соответственно, на втором – 42,3% и 71,4% ( $p<0,01$ ), на третьем – 82,7% и 94,6% ( $p<0,05$ ), Рапихалера – 60,7% и 44,6% ( $p>0,1$ ), 80,4% и 55,8% ( $p<0,01$ ) и 94,6% и 86,5% ( $p>0,1$ ), Респимата – 7,1% и 13,5% ( $p<0,01$ ), 64,2% и 57,7% ( $p>0,1$ ) и 98,2% и 96,2% ( $p>0,1$ ).

*Оценка критических ошибок.* При детализации ошибок наиболее значимыми оказались выполнение спокойного глубокого вдоха после актуализации устройства (нажатия на баллончик) и задержка дыхания после вдоха из ингалятора. При интуитивном использовании ДАИ спокойный глубокий вдох сделали 30,0% пациентов с ХОБЛ и 51,9% пациентов с БА ( $p<0,01$ ), соответственно, Рапихалера – 31,0% и 54,6% ( $p<0,01$ ), Респимата – 16,0% и 23,1% ( $p>0,1$ ). При интуитивном использовании ДАИ дыхание после ингаляции задержа-

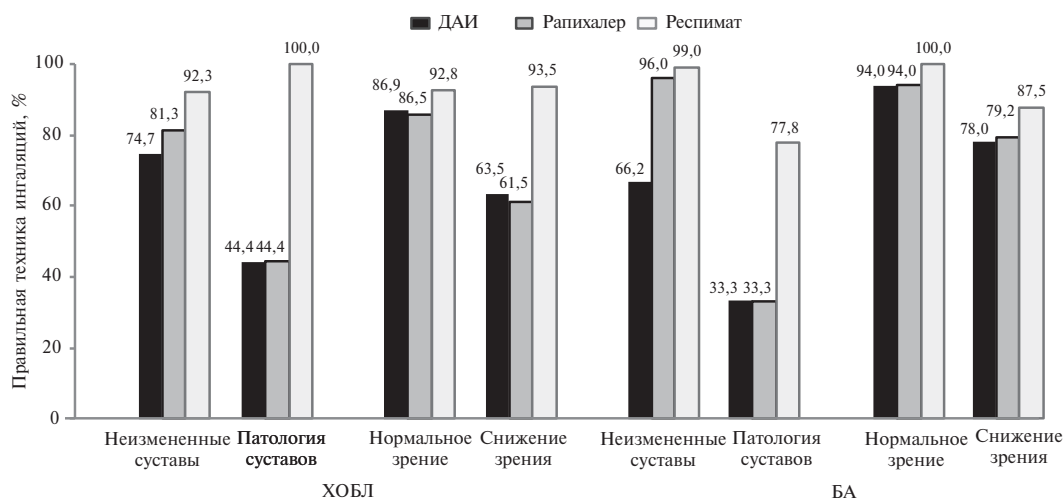
ли 52,0% пациентов с ХОБЛ и 76,9% пациентов с БА ( $p<0,001$ ), Рапихалера – 69,0% и 81,5% ( $p<0,05$ ), Респимата – 38,0% и 48,1% ( $p>0,1$ ). После прочтения инструкции и последующего обучения врачом при использовании ДАИ спокойный глубокий вдох сделали 72,0% пациентов с ХОБЛ и 88,9% пациентов с БА ( $p<0,01$ ), Рапихалера – все пациенты с ХОБЛ и БА, Респимата – 98,0% и 98,1% ( $p>0,1$ ). В конечной точке исследования при использовании ДАИ и Респимата дыхание задержали все пациенты с ХОБЛ и БА, Рапихалера – 75,0% и 89,8% ( $p<0,05$ ).

*Оценка факторов, влияющих на правильность ингаляции.* При поиске факторов, влияющих на правильность применения жидкостных ингаляторов у пациентов ХОБЛ, не было установлено связи со спирометрическими градациями и разделением по типам ABCD GOLD или частоте обострений.

Уровень контроля над БА не влиял на правильность применения ДАИ на всех этапах. Так, после обучения врачом частота правильного применения ДАИ при неконтролируемой БА составила 87,3%, частично контролируемой – 90,5% и контролируемой – 90,6% ( $p>0,1$ ), Рапихалера – 87,3%, 90,5% и 96,9% ( $p>0,1$ ), соответственно, Респимата – 98,2%, 90,5% и 100% ( $p>0,05$ ).

Частота правильного применения трех жидкостных ингаляторов у пациентов с ХОБЛ и БА с нарушениями функции суставов рук и снижением зрения и без этих нарушений после обучения врачом представлена на рис. 2. Частота правильного применения устройства Респимат была выше, чем у обычных ДАИ, несмотря на нарушения зрения и функции суставов рук.

Когнитивные нарушения существенно снижали способность правильно использовать оба ДАИ. Частота правильного применения ДАИ у пациентов с ХОБЛ, страдавших и не страдавших когнитивными расстройствами, составила 20,0% и 74,7 ( $p<0,01$ ), Рапихалера – 44,4% и 81,3% ( $p<0,05$ ). В то же время частота правильного использования Респимата достоверно не различа-



**Рис. 2.** Частота правильного применения трех жидкостных ингаляторов у пациентов с заболеваниями суставов и снижением зрения и без указанных нарушений после обучения врачом

лась между этими группами пациентов с ХОБЛ – 80,0% и 93,7% ( $p > 0,1$ ), соответственно. У пациентов с БА, страдавших и не страдавших когнитивными расстройствами, частота правильного применения ДАИ составила 50,0% и 90% ( $p < 0,05$ ), соответственно, Рапихалера – 50,0% и 92,3% ( $p < 0,01$ ), Респимата – 100% и 97,8% ( $p > 0,1$ ).

У пациентов в возрасте до 65 лет с ХОБЛ частота правильного применения ДАИ и Рапихалера после обучения была выше, чем в старшей возрастной группе (80,6% и 57,9%;  $p < 0,05$ ; и 88,7% и 60,5%;  $p < 0,01$ , соответственно), в то время как частота правильного применения Респимата была сопоставимой в двух возрастных группах (93,5% и 92,1%;  $p > 0,1$ ). Сходные результаты были получены у пациентов с БА. У пациентов в возрасте до 65 лет и 65 лет и старше после обучения частота правильного применения ДАИ составила 94,1% и 69,8% ( $p < 0,01$ ), соответственно, Рапихалера – 96,5% и 69,6% ( $p < 0,001$ ), Респимата – 96,6% и 91,8% ( $p > 0,1$ ).

До исследования 60,0% с ХОБЛ и 75,0% пациентов с БА пользовались ДАИ, а 13,0% и 9,3%, соответственно, – Респиматом. Рапихалер ранее не использовал ни один из обследованных. У пациентов с ХОБЛ предшествующее использование ДАИ ассоциировалось с более частым правильным применением этого ингалятора до прочтения инструкции (46,7% и 5,0%, соответственно;  $p < 0,01$ ) и после прочтения инструкции (50,0% и 10,0%;  $p < 0,001$ ), а обучение врачом снижало значимость этого фактора до уровня тенденции (78,3% и 62,5%;  $p > 0,05$ ). Предшествующее использование обычного ДАИ также сопровождалось более частым правильным применением Рапихалера до прочтения инструкции (46,7% и 5,0%, соответственно;  $p < 0,001$ ) и после прочтения инструкции (56,7% и 43,3%;  $p < 0,01$ ), а обучение врачом устраняло значимость различий (83,3% и 70,0%;  $p > 0,1$ ). Предшествующее использование Респимата сопровождалось более частым правильным применением этого ингалятора до прочтения инструкции (92,3% и 1,1%, соответственно;  $p < 0,001$ ) и после прочтения инструк-

ции (92,3% и 35,6%;  $p < 0,001$ ), а обучение врачом устраняло эти различия (100% и 92,0%;  $p > 0,1$ ).

У пациентов с БА предшествующее использование ДАИ ассоциировалось с более частым правильным применением этого ингалятора до прочтения инструкции (64,5% и 11,1%, соответственно;  $p < 0,001$ ) и после прочтения инструкции (70,4% и 18,5%;  $p < 0,001$ ), а обучение врачом позволило устранить значимость этого различия (91,4% и 81,5%;  $p > 0,1$ ). Частота правильной техники ингаляции Рапихалера у пациентов с БА, применявших ранее ДАИ, была выше, чем у пациентов, не пользовавшихся ДАИ, до прочтения инструкции (64,2% и 18,5%, соответственно;  $p < 0,001$ ) и после прочтения инструкции (72,8% и 55,6%;  $p = 0,094$ ), но существенно не отличалась после обучения врачом (93,8% и 81,5%;  $p > 0,01$ ). Предшествующее использование Респимата обеспечило в 100% случаев правильность его применения у пациентов с БА во всех точках исследования. Частота правильной техники ингаляции у пациентов, применявших и не применявших Респимат ранее, достоверно отличалась до прочтения инструкции (100% и 1,0%, соответственно;  $p < 0,001$ ) и после прочтения инструкции (100% и 57,1%;  $p = 0,005$ ), но была сопоставимой после обучения врачом (100% и 96,9%;  $p = 0,575$ ).

## Обсуждение

Отечественные эксперты отмечали, что основными препятствиями для достижения контроля над БА являются низкая приверженность к терапии и ошибки при выполнении ингаляций [10]. Частота правильного использования жидкостных ингаляторов до обучения пациентов в нашем исследовании была низкой (от 10,2% до 52,8%), что соответствует результатам европейских исследований, в которых половина пациентов допускали критические ошибки при использовании хотя бы одного из своих ингаляторов [11]. Исследователи из Южной Африки показали, что только 26,7% пациентов с БА правильно пользовались ДАИ [12]. В нашем исследовании частота правильного использова-

ния Рапихалера существенно не отличалась от обычного ДАИ. Преимуществом Рапихалера является наличие счетчика доз и блокировка нажатия при одетом защитном колпачке мундштука, что делает устройство более удобным и понятным для пациента [13], но по существу техника ингаляции идентична таковой при применении других ДАИ. Высокотехнологичное устройство Респимат оказалось сложным для пациентов как с БА, так и с ХОБЛ, особенно никогда его не применявшим. Но после прочтения инструкции и обучения врачом частота правильного его использования (97,2%) оказалась выше, чем при применении ДАИ. Сходные результаты приводят исследователи из Малайзии: до знакомства с Респиматом правильно понимали технику ингаляций только 1% пациентов с ХОБЛ, а через 8 недель лечения — уже 80,2%. Удовлетворенность использованием Респимата за 8 недель увеличилась с 39,6% до 78,1% [7].

Опыт предшествующего применения каждого ингалятора повышал вероятность его правильного использования. Предшествующий опыт применения устройства и обучение врачом позволили достичь правильного использования Рапихалера в 83,3% случаев, а Респимата — в 100%. Исследование показало значимость возраста, нарушения функции суставов и снижения зрения для достижения успешной ингаляции. Для всех устройств решающим фактором правильного выполнения ингаляции было обучение врачом, в то время как в нашем исследовании прочтение инструкции было недостаточным для достижения хотя бы 80% правильной техники. Американские исследователи отмечали, что при назначении ДАИ важно не просто обучение технике ингаляций, а обучение до достижения цели — правильного применения устройства [14]. Достижение правильности применения ингаляторов приводило к значимому улучшению качества жизни и параметров внешнего дыхания как при ХОБЛ, так и при БА [15].

## Заключение

Хотя ДАИ применяется в клинической практике на протяжении нескольких десятилетий, он остается самым сложным для пациентов ингалятором. Усовершенствованный ДАИ Рапихалер был сопоставим с ДАИ по изученным критериям правильного проведения ингаляций. Высокотехнологичное устройство Респимат было сложным для первичного использования пациентами как с ХОБЛ, так и с БА, но квалифицированное обучение позволяло достичь правильной техники в 93,5-100% случаев. Только личное обучение медицинским работником пациентов обеспечивает правильность применения этих трех жидкостных ингаляторов и может повысить контроль над бронхообструктивными заболеваниями и снизить нагрузку на здравоохранение.

## Конфликт интересов: нет.

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология 2022;32(3):356–92 [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic

- obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya 2022;32(3):356–92 (in Russ.)].
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология 2022;32(3):393–447 [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. Pul'monologiya 2022;32(3):393–447 (in Russ.)].
3. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. Lancet Respir Med 2022; S2213-2600(22)00494-5.
4. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. Eur Respir J 2021;59(1):2102730.
5. Janknegt R, Kooistra J, Metting E, Dekhuijzen R. Rational selection of inhalation devices in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease by means of the System of Objectified Judgement Analysis (SOJA). Eur J Hosp Pharm 2021; 28(2):e4.
6. Valladales-Restrepo LF, Saavedra-Navia JC, Montezuma-Casanova CA, et al. Satisfaction with and use of inhalation devices in patients with bronchial asthma. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2022;35(6):313-20.
7. Mohamed Faisal AH, Hemalatha M, Mas Fazlin MJ, et al. Comparison of clinical efficacy and satisfaction of Tiotropium via Rеспимат® administration with and without a spacer in patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A single centre experience. Med J Malaysia 2022;77(4):481-7.
8. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Российское общество психиатров. Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Всероссийское общество неврологов. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2020.
9. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике. Системные гипертензии 2014;2:13-6 [Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, et al. Questionnaire of adherence to therapy: approbation and application in outpatient practice. Systemic hypertension 2014;2:13-6 (in Russ.)].
10. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β-агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. Пульмонология 2021;31(5):613-26. [Arkhipov VV, Aisanov ZR, Avdeev SN. Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma. Pul'monologiya 2021;31(5):613–26 (in Russ.)].
11. Vanoverschelde A, van der Wel P, Putman B, Lahousse L. Determinants of poor inhaler technique and poor therapy adherence in obstructive lung diseases: a cross-sectional study in community pharmacies. BMJ Open Respir Res 2021;8(1): e000823.
12. Swart M, Laher AE. Secondary asthma prevention measures are not adequately addressed prior to emergency department discharge! Am J Emerg Med 2022;53: 196-200.
13. Терехова Е.П., Себекина О.В., Ненашева Н.М., Терехов Д.В. Правильный выбор ингаляционного устройства как фактор повышения приверженности назначенной терапии у пациента с бронхиальной астмой. Практическая аллергология 2021;2:54-65 [Terekhova EP, Sebekina OV, Nenasheva NM, Terekhov DV. The right choice of inhalation device as a factor of increasing adherence to the prescribed therapy in a patient with bronchial asthma. Practical Allergy 2021;2:54–65 (In Russ.)].
14. Trela KC, Zajac P, Zhu M, Press VG. Health literacy and type of education intervention predicting post-education metered-dose inhaler misuse. Respir Med 2022; 200:106930.
15. Khurana AK, Dubey K, Goyal A, et al. Correcting inhaler technique decreases severity of obstruction and improves quality of life among patients with obstructive airway disease. J Family Med Prim Care 2019;8(1):246-50.

## Comparison of the three liquid metered dose inhalers technique in patients with COPD and bronchial asthma

I.Yu. Vizel<sup>1</sup>, A.I. Rezyapova<sup>1,2</sup>, A.A. Vizel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, <sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan, Tatarstan

In respiratory medicine, the correct inhaler technique determines the clinical efficacy of inhaled medications.

**Aim.** To evaluate the standard metered dose inhaler (MDI), Rapihaler MDI and Rеспимат inhaler technique in patients with COPD and asthma and to identify factors affecting the technique of inhalation.

**Material and methods.** Two hundred and eight patients, including 100 patients with COPD and 108 asthmatic patients, were enrolled in observational non-interventional study. Three inhalers were tested within one day in random order. Inhaler technique was evaluated prior to and after reading instruction for medical use and after education by investigator.

**Results.** The frequency of proper MDI, Rapihaler and Respimat technique in patients with COPD was 30.0%, 30.0% and 13.0%, respectively, prior to reading instruction for medical use, 34.0%, 45.0% and 43.0% after reading instruction and 72.0%, 78.0% and 93.0% after education by investigator. In asthmatic patients, these values were 51.9%, 52.8% and 10.2%; 57.4%, 68.5% and 61.1%; 88.9%, 90.7% and 97.2%, respectively. While using all devices patients frequently did not take a deep calm breath and did not hold the breath. Cognitive impairment, age over 65 years, decreased vision and hand joints disease were associated with improper inhaler technique.

**Conclusion.** Only personal training of patients with COPD or bronchial asthma by a health care provider ensures proper

inhaler technique.

**Key words.** *Inhalers, COPD, bronchial asthma, inhalation technique.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** A.Vizel. Kazan State Medical University. 49, Butlerova Street, Kazan 420012, Russia. lordara@inbox.ru.

**To cite:** Vizel IYu, Rezyapova AI, Vizel AA, et al. Comparison of the three liquid metered dose inhalers technique in patients with COPD and bronchial asthma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):21-26 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-21-26.

# Болезнь Фабри у женщин: особенности клинического течения, исходы и показания к ферментозаместительной терапии

С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>, А.С. Моисеев<sup>1,2</sup>, Е.А. Тао<sup>1</sup>,  
В.И. Шоломова<sup>1,2</sup>, Д.М. Исмаилова<sup>3</sup>, Е.А. Мершина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, <sup>3</sup>НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова, Москва

**Для корреспонденции:**  
С.В. Моисеев, Москва, 119435, Росолимо, 11/5.  
avt420034@yahoo.com

**Для цитирования:**  
Моисеев С.В., Буланов Н.М., Моисеев А.С. и др. Болезнь Фабри у женщин: особенности клинического течения, исходы и показания к ферментозаместительной терапии. *Клин фармакол тер* 2023;23(2): 27-31 [Moiseev S, Bulanov N, Moiseev A, et al. Fabry disease in female patients: clinical features, outcomes and indications for enzyme replacement therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):27-31 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-27-31.

**Цель.** Анализ клинических проявлений болезни Фабри (БФ) и показаний к ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у женщин в российской популяции.

**Материал и методы.** В когортное исследование были включены 72 пациентки в возрасте от 19 до 70 лет (медиана 38 лет) с диагнозом БФ, подтвержденным при молекулярно-генетическом исследовании. У всех пациенток определяли альбуминурию и сывороточный уровень креатинина, проводили ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием и МРТ головного мозга. При анализе течения болезни оценивали следующие исходы: смерть от любых причин, хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, клинически значимые аритмии, хроническая сердечная недостаточность и инсульт. Наличие показаний к ФЗТ у женщин с БФ определяли на основании клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом РФ в 2019 г.

**Результаты.** По крайней мере один типичный ранний симптом БФ (нейропатическая боль и реже ангиокератомы и/или сниженное потоотделение) наблюдался у 80,1% пациенток. Признаки поражения почек (альбуминурия/протеинурия и/или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) выявили у 77,8% женщин, гипертрофию левого желудочка — у 50,0%, очаговые изменения белого вещества головного мозга при МРТ — у 46,4%. Случаев смерти среди женщин с БФ не наблюдали, однако другие неблагоприятные исходы были зарегистрированы у 25,0% пациенток в возрасте от 34 до 58 лет (медиана 44,0 лет). Ведущими в структуре осложнений заболевания были фибрилляция предсердий и инсульт, реже отмечалось прогрессирование хронической болезни почек, потребовавшее заместительной почечной терапии. Показания к патогенетической

терапии рекомбинантными препаратами  $\alpha$ -галактозидазы А в соответствии с клиническими рекомендациями имелись у 83,3% женщин.

**Заключение.** У большинства обследованных взрослых пациенток с БФ наблюдалось поражение почек, сердца и/или головного мозга, указывавшее на необходимость в ФЗТ.

**Ключевые слова.** *Болезнь Фабри, женщины, исходы, ферментозаместительная терапия.*

Болезнь Фабри (БФ) — это редкое наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена *GLA*, который расположен на X-хромосоме. Относится к лизосомным болезням накопления и характеризуется накоплением гликофинголипидов в различных органах и тканях в результате снижения или полного отсутствия активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А [1]. При классическом варианте БФ первые симптомы, такие как нейропатическая боль (акропарестезии), ангиокератомы, сниженное потоотделение, желудочно-кишечные нарушения, появляются в детском или подростковом возрасте, в то время как поражение внутренних органов, прежде всего почек, сердца и головного мозга, развивается в возрасте 20–40 лет и более. Иногда “классические” симптомы БФ отсутствуют, а первыми проявлениями заболевания в старшем возрасте оказываются гипертрофия левого желудочка неясного происхождения, нефропатия (протеинурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации) и/или инсульт, развившийся в сравнительно молодом возрасте. В таких случаях заподозрить БФ сложно, особенно при отсутствии семейного анамнеза, а диагноз можно установить только путем скрининга. Например, установлено, что БФ является причиной гипертрофии миокарда примерно у 1% пациентов с диагнозом гипертрофической кардиомиопатии [2],



поэтому исключать БФ целесообразно у всех пациентов с гипертрофией левого желудочка неясного генеза, которую нельзя объяснить какими-либо причинами, такими как артериальная гипертония, аортальный порок сердца или интенсивные физические нагрузки [3]. К “группе риска”, в которой вероятность выявления БФ выше, чем в популяции, относят также пациентов, получающих заместительную почечную терапию. В нашей стране 49 пациентов с БФ были выявлены в результате скрининга, проводившегося во всех российских диализных отделениях [4]. Важность диагностики БФ определяется тем, что сегодня возможна заместительная терапия рекомбинантными препаратами лизосомного фермента (агалсидазой альфа или агалсидазой бета), которая позволяет предупредить развитие или прогрессирование поражения внутренних органов [5,6].

Течение БФ зависит от пола, так как у женщин мутантный ген, расположенный на X-хромосоме, находится в гетерозиготном состоянии, а не в гемизиготном как у мужчин [1]. В связи с этим признаки поражения внутренних органов у женщин появляются позднее и в целом менее выражены, чем у мужчин [7]. Тем не менее, женский пол не исключает возможность тяжелого течения БФ и развития серьезных осложнений. Целью исследования был анализ клинических проявлений БФ и показаний к ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у женщин в российской популяции.

## Материал и методы

В когортное исследование включали женщин с подтвержденным диагнозом БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Диагноз БФ устанавливали на основании наличия патогенной мутации гена *GLA* в сочетании по крайней мере с одним классическим симптомом (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия) и/или повышением содержания глобтриаозилсфингозина (*Lyso-GL3*), и/или снижением активности  $\alpha$ -галактозидазы А, и/или наличием родственника с определенным диагнозом БФ [8]. Активность  $\alpha$ -галактозидазы А и *Lyso-GL3* измеряли в высушенных пятнах крови с помощью тандемной масс-спектрометрии. Исследования проводились в лаборатории Centogene AG (Росток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей.

У всех пациенток определяли альбуминурию и сывороточный уровень креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, и проводили ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием и МРТ головного мозга. Наличие вихревидной кератопатии оценивал офтальмолог путем осмотра с помощью щелевой лампы.

При анализе течения болезни оценивали следующие исходы: смерть от любых причин, хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии (диализ или трансплантация почки), клинически значимые аритмии (фибрилляция предсердий и пароксизмальная наджелудочковая или желудочковая тахикардия, а также любые аритмии, требующие инвазивного вмешательства), хроническая сердечная недостаточность и инсульт. Одним из критериев тяжести течения БФ считали возраст,

в котором развивались неблагоприятные исходы, так как накопление сфинголипидов в лизосомах начинается после рождения и продолжается на протяжении всей жизни.

Наличие показаний к ФЗТ у женщин с БФ определяли на основании клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом РФ в 2019 г.: резистентная к стандартной терапии рецидивирующая или хроническая нейропатическая боль в кистях и стопах, персистирующая протеинурия и/или снижение СКФ  $<80$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, поражение сердца, нарушения мозгового кровообращения и/или ишемические изменения головного мозга, выявленные при МРТ головного мозга [9].

Для количественных переменных рассчитывали медиану и интерквартильный размах, для качественных – частоту в процентах. Количественные переменные сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, качественные – с помощью точного метода Фишера. Анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

## Результаты

**Характеристика пациенток.** В исследование были включены 72 пациентки в возрасте от 19 до 70 лет (медиана 38 лет) с БФ. У всех пациенток при молекулярно-генетическом исследовании были выявлены мутации гена *GLA*, преимущественно миссенс. Активность  $\alpha$ -галактозидазы А была снижена у 23 (46,0%) из 50 женщин, однако во всех случаях отмечалось повышение содержания *Lyso-GL3* в высушенных пятнах крови. У 59 (81,9%) пациенток диагноз БФ был установлен в результате семейного скрининга, у остальных 13 (18,1%) – первично.

**Ранние симптомы БФ.** По крайней мере один типичный ранний симптом БФ (нейропатическая боль, ангиокератомы и/или сниженное потоотделение) наблюдался у 58 (80,1%) из 72 пациенток (табл. 1). Чаще всего встречалась нейропатическая боль в кистях и стопах, которая обычно развивалась в жаркую погоду, при физической нагрузке или повышении температуры тела. Ангиокератомы представляли собой распространенные мелкие темно-красные узелки на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах. В отдельных случаях определялись единичные ангиокератомы, например, внутри пупка или на слизистой оболочке полости рта.

Вихревидная кератопатия (*cornea verticillata*), характеризующаяся коричнево-золотистыми отложениями в роговице в виде волнообразных линий, исходящих из центральной точки, – это еще один типичный симптом БФ, который рассматривают как критерий диагностики. В нашей когорте она определялась у 52 (72,2%) пациенток. Вихревидная кератопатия не сопровождается снижением остроты зрения и была впервые выявлена при целенаправленном исследовании при поступлении пациентки в клинику им. Е.М. Тареева.

**Поражение почек.** Признаки поражения почек в виде альбуминурии/протеинурии и/или снижения расчетной СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> наблюдались у 56 (77,8%) пациенток. У большинства из них определялась умеренная альбуминурия (30–299 мг/сут), реже встречалась протеинурия ( $\geq 300$  мг/сут), которая в отдельных слу-

**ТАБЛИЦА 1. Характеристика 72 пациенток с БФ**

Показатели	Значения
Возраст, лет	42,5 (30,0;56,5)
Возраст на момент установления диагноза, лет	41,0 (28,0;55,0)
Возраст на момент появления симптомов, лет	15,0 (7,0;35,5)
Снижение $\alpha$ -галактозидазы А, n (%)	23/50 (46,0)
Типы мутаций гена GLA, n (%)	
миссенс	41 (56,9)
нонсенс	16 (22,2)
другие	15 (20,8)
Медиана Lyso-GL3, нг/л	7,4 (4,1;10,9)
Ранние симптомы БФ, n (%)	
любой	58 (80,1)
нейропатическая боль	43 (59,7)
ангиоцератомы	9 (12,5)
гипо-/ангидроз	24 (33,3)
Поражение внутренних органов, n (%)	
умеренная альбуминурия (A2)	40 (55,6)
выраженная альбуминурия (A3)	12 (16,7)
протеинурия нефротического уровня	4 (5,6)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	13 (18,1)
гипертрофия левого желудочка	36 (50,0)
очаги фиброза в миокарде (МРТ)	14/66 (21,2)
вихревидная кератопатия	52 (72,2)
катаракта Фабри	2 (2,8)
нейросенсорная тугоухость	5 (6,9)
очаговые изменения белого вещества	32/69 (46,4)

**ТАБЛИЦА 2. Неблагоприятные исходы БФ у женщин**

Исходы	n (%)
Диализзависимая почечная недостаточность	2 (2,8)
Клинически значимые аритмии	9 (12,5)
Хроническая сердечная недостаточность	1 (1,4)
Инсульт	9 (12,5)
Смерть	0
Любой неблагоприятный исход	18 (25,0)

чаях достигала нефротического уровня. Случаев развернутого нефротического синдрома зарегистрировано не было. У 13 (18,1%) женщин было выявлено снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а две пациентки находились на лечении гемодиализом (в обоих случаях диагноз был установлен во время скрининга, проводившегося в диализных отделениях). У 4 женщин диагноз нефропатии Фабри был подтвержден при биопсии почки.

**Поражение сердца.** Гипертрофия левого желудочка была выявлена у 36 (50,0%) пациенток, очаги фиброза – у 14 (21,2%) из 66 женщин, которым была выполнена МРТ сердца с контрастированием гадолинием. У 27 (75,0%) из 36 пациенток гипертрофия миокарда была бессимптомной. Основным клиническим проявлением поражения сердца при БФ служили нарушения ритма сердца, прежде всего фибрилляция предсердий, которая наблюдалась у 9 пациенток. Развитие хронической сердечной недостаточности было отмечено только у 1 пациентки, страдавшей постоянной формой фибрилляции предсердий. У 6 женщин выраженная гипертрофия левого желудочка, сопровождавшаяся различными симптомами (боли в сердце, аритмии и/или изменения на ЭКГ), была ведущим проявлением БФ. Все эти пациентки обращались к кардиологам и находились под наблюдением с диагнозом гипертрофической кардиомиопатии. Следует отметить, что у 4 из них наблюда-

лись типичные ранние симптомы БФ, однако этот диагноз долгое время не обсуждался.

**Поражение ЦНС.** Бессимптомные очаговые изменения белого вещества головного мозга при МРТ были выявлены у 32 (46,4%) из 69 пациенток. Девять женщин перенесли инсульт в возрасте от 34 до 55 лет (медиана 44,0 лет).

**Исходы БФ.** Случаев смерти среди женщин с БФ не было. По крайней мере один неблагоприятный исход (диализзависимая хроническая почечная недостаточность, аритмии, сердечная недостаточность и/или инсульт) был зарегистрирован у 18 (25,0%) пациенток в возрасте от 34 до 58 лет (медиана 44,0 лет) (табл. 2). Ведущими в структуре осложнений заболевания были аритмии, прежде всего фибрилляция предсердий, и инсульт, реже отмечалось прогрессирование хронической болезни почек, потребовавшее заместительной почечной терапии.

**Показания к ФЗТ.** Показания к патогенетической терапии рекомбинантными препаратами  $\alpha$ -галактозидазы А в соответствии с российскими клиническими рекомендациями отмечались у 60 (83,3%) из 72 женщин (табл. 3). Проявлениями БФ, определявшими необходимость в ФЗТ, были поражение почек (альбуминурия и/или снижение СКФ <80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), нейропатическая боль, гипертрофия миокарда, реже – инсульт в анамнезе и/или очаговые изменения ткани головного мозга, выявленные при МРТ.

## Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают высокую частоту поражения внутренних органов и возможность тяжелого течения БФ у женщин. Поражение почек (альбуминурия и/или снижение СКФ), сердца (гипертрофия левого желудочка) и ЦНС (очаговые изменения белого вещества головного мозга) было выявлено у 60 (83,3%) пациенток с БФ, а по крайней мере один неблагоприятный исход заболевания в возрасте от 19 до 70 лет (медиана 44,0 лет) зарегистрировали в 25% случаев. Среди последних чаще всего встречались сердечно-сосудистые осложнения (прежде всего фибрилляция предсердий) и инсульт, в то время как прогрессирующее поражение почек с развитием диализзависимой хронической почечной недостаточности отмечалось в единичных случаях. Типичные симптомы БФ, характерные для классического варианта заболевания, такие как ангиоцератомы, нейропатическая боль и вихревидная кератопатия, наблюдались у 80% пациенток.

**ТАБЛИЦА 3. Показания к ФЗТ у пациенток с БФ**

Показания	n (%)
Нейропатическая боль	43 (59,7)
Альбуминурия/протеинурия	52 (72,2)
Снижение СКФ <80 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	43 (59,7)
Поражение сердца	36 (50,0)
Инсульт в анамнезе	9 (12,5)
Очаговые изменения белого вещества на МРТ	32 (44,4)
Всего	60 (83,3)

Сходные результаты были получены в зарубежных исследованиях. По данным Fabry Registry, развитие осложнений со стороны головного мозга, сердца или почек было отмечено у 20% из 1077 женщин с БФ, а медиана возраста на момент их регистрации составила 46 лет, т.е. соответствовала таковой в нашей когорте [10]. В испанском исследовании частота поражения внутренних органов, в том числе сердца, почек, нервной системы или желудочно-кишечного тракта, у 97 пациенток в возрасте  $50,1 \pm 17,2$  лет с БФ составила 70,4%, а типичные признаки заболевания встречались в 47,3% случаев [11]. Наиболее частым проявлением БФ, служившим основным показанием к ФЗТ, было поражение сердца, выявленное у 49,5% пациенток.

В прошлом считалось, что БФ наследуется по X-сцепленному рецессивному типу [12], поэтому женщин, у которых мутантный ген находится в гетерозиготном состоянии, рассматривали как “здоровых” его носительниц. Однако термин “рецессивный” мало применим к типу наследования БФ, который рекомендуют называть просто X-сцепленным [13]. У женщин имеются две X-хромосомы, однако одна из них находится в неактивном состоянии. При этом количество клеток, которые экспрессируют материнскую и отцовскую X-хромосомы, примерно одинаковое. При “смешанной” инактивации X-хромосомы возможно увеличение доли клеток, которые экспрессируют X-хромосому, несущую мутантный ген, до 75–80% и более [14], что объясняет появление симптомов БФ у части женщин в более раннем возрасте и более тяжелое течение заболевания [15].

У 8,3% обследованных нами пациенток с БФ наблюдался “кардиальный” фенотип заболевания, характеризовавшийся преобладанием клинических проявлений поражения сердца, таких как одышка, кардиалгии, аритмии и/или изменения на ЭКГ, на фоне выраженной гипертрофии левого желудочка. Эти пациентки находились под наблюдением кардиологов с диагнозом гипертрофической кардиомиопатии, хотя у части из них отмечались типичные проявления БФ с молодого возраста [16]. Следует отметить, что у женщин старшего возраста БФ, по-видимому, является более частой причиной гипертрофии миокарда неясного генеза, чем у мужчин. Так, С. Chimenti и соавт. выявили БФ, подтвержденную при биопсии миокарда и генетическом исследовании, у 12% из 34 женщин, у которых гипертрофическая кардиомиопатия была диагностирована в возрасте  $50 \pm 13,6$  лет [17]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что при развитии гипертрофии левого желудочка неясного генеза у женщин старшего возраста следует во всех случаях исключать БФ.

В исследованной когорте у половины женщин при МРТ головного мозга были выявлены очаговые изменения, а 12,5% пациенток перенесли инсульт в возрасте от 19 до 75 лет (медиана 44,0 лет). По данным международного регистра, частота инсульта у 1203 женщин с БФ составила 4,3%, а медиана возраста на момент развития острого нарушения мозгового кровообращения составила 45,7 лет, т.е. была сходной с таковой в нашем

исследовании [18]. У большинства пациенток наблюдался ишемический инсульт. Следует учитывать, что острое нарушение мозгового кровообращения может быть первым проявлением БФ. По данным скрининговых исследований, частота выявления БФ у женщин с инсультом в молодом возрасте составила 0,14% [12].

Проявления поражения внутренних органов при БФ неспецифичны и сходны с таковыми при других заболеваниях, в том числе распространенных, таких как артериальная гипертензия или сахарный диабет, которые нередко встречаются у женщин старшего возраста. Предполагать БФ позволяют семейный анамнез, системность поражения внутренних органов и типичные симптомы, появляющиеся в детском или подростковом возрасте (ангиокератомы и нейропатическая боль), хотя последние могут отсутствовать. При построении генеалогического древа следует учитывать, что у родственников пробанда могут наблюдаться различные фенотипы заболевания. Важным диагностическим признаком является вихревидная кератопатия, однако в исследованной выборке ее выявляли уже после установления диагноза БФ. У пациентов с нефропатией неясного генеза диагностировать БФ позволяет биопсия почки, хотя результаты гистологического исследования могут трактоваться как фокальный сегментарный гломерулосклероз, а электронная микроскопия образцов ткани, необходимая для определенного диагноза БФ (наличие типичных зёбровидных включений), проводится не всегда. Активность  $\alpha$ -галактозидазы А, которая всегда резко снижена у мужчин с классическим вариантом БФ, у женщин часто остается нормальной, поэтому для подтверждения диагноза необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование и определять содержание Lyso-GL3. Концентрация последнего у всех обследованных пациенток была повышена, хотя и в значительно меньшей степени, чем у мужчин. При интерпретации результатов молекулярно-генетического исследования следует учитывать большое количество известных вариантов гена *GLA* (более 1000) и тот факт, что клиническое значение части из них остается неопределенным.

Для лечения БФ применяют рекомбинантные препараты  $\alpha$ -галактозидазы А – агалсидазу альфа (0,2 мг/кг) и агалсидазу бета (1 мг/кг), которые вводят внутривенно каждые 2 недели. В соответствии с клиническими рекомендациями, одобренными Минздравом РФ в 2019 г., у лиц мужского пола с классическим вариантом БФ ферментозаместительную терапию следует начинать сразу после установления диагноза [9], в то время как у женщин она обоснована при наличии симптомов, ухудшающих качество жизни, например, нейропатической боли, или признаков поражения почек, сердца или головного мозга. В нашем исследовании показания к ФЗТ были выявлены у 83,3% пациенток. Чаще всего ими служили изменения в почках. Важно подчеркнуть, что при отсутствии показаний к ФЗТ пациенток с БФ необходимо продолжать наблюдать, учитывая возможность формирования поражения внутренних органов в

более старшем возрасте. Результаты систематизированного обзора 67 публикаций, в том числе 6 клинических исследований, свидетельствуют о том, что ФЗТ у женщин с БФ вызывает значительное снижение содержания GL3 в плазме и моче, улучшение параметров сердца и качества жизни [6]. В нашем исследовании у 12 женщин (медиана возраста 47,5 лет) с БФ длительная ФЗТ (медиана около 5 лет) оригинальными препаратами лизосомного фермента привела к уменьшению нейропатической боли в 45,4% случаев и медианы индекса массы миокарда левого желудочка с 93,0 до 58,0 г/м<sup>2</sup>. Расчетная СКФ существенно не изменилась, а неблагоприятных исходов зарегистрировано не было.

### Заключение

Частота поражения почек, сердца и головного мозга у взрослых женщин с БФ составила 83,3%, а неблагоприятные исходы заболевания, такие как нарушения ритма сердца и инсульт и реже диализзависимая хроническая почечная недостаточность, были зарегистрированы в 25,0% случаев. В соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и лечению БФ большинство обследованных пациенток нуждались в ферментозаместительной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование заболевания.

**Конфликт интересов:** А.С. Моисеев, Е.А. Тао, Н.М. Буланов участвовали в образовательных мероприятиях при поддержке компании Takeda, С.В. Моисеев — при поддержке компаний Sanofi и Takeda.

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Nov 25;5:30.
2. 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.
3. Моисеев С.В., Привалова Е.В., Рамеев В.В. и др. Гипертрофия левого желудочка неясной этиологии. *Клин фармакол тер* 2019;28(2):77-83. Moiseev SV, Privalova EV, Rameev VV, et al. Unexplained left ventricular hypertrophy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):77-83 (In Russ.).
4. Moiseev S, Fomin V, Savostyanov K, et al. The prevalence and clinical features of Fabry disease in hemodialysis patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. *Nephron* 2019;141(4):249-255.
5. 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;19:100454.
6. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab* 2019;126:224-35
7. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):43-51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):43-51 (In Russ.)].
8. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol* 2014;177:400-8.
9. Клинические рекомендации. Болезнь Фабри. 2019. [https://cr.min.zdrav.gov.ru/schema/318\\_1](https://cr.min.zdrav.gov.ru/schema/318_1).
10. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al; Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008;93(2):112-28.
11. Sánchez R, Ripoll-Vera T, López-Mendoza M, et al. The Spanish Fabry women study: a retrospective observational study describing the phenotype of females with GLA variants. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):8.
12. Desnick RJ, Astrin KH, Bishop DF. Fabry disease: molecular genetics of the inherited nephropathy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1989;18:113-27
13. Germain DP. Transmission genetique de la maladie de Fabry: implications diagnostiques et therapeutiques. *Presse Med* 2007;36 Spec No 1:1S14-9.
14. Orstavik KH. X chromosome inactivation in clinical practice. *Hum Genet* 2009;126(3):363-73.
15. Viggiano E, Politano L. X chromosome inactivation in carriers of Fabry disease: Review and meta-analysis *Int J Mol Sci* 2021;22(14):7663.
16. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Болезнь Фабри как причина

гипертрофической кардиомиопатии. *Клин фармакол и тер* 2023; 32(1):36-41 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(1):36-41 (In Russ.)].

17. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110(9):1047-53.
18. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009;40(3):788-94.
19. Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А. и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидозом альфа и агалсидозом бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. *Клин фармакол тер* 2022;31(4):28-34. [Moiseev A, Bulanov N, Tao E, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(4):28-34 (In Russ.)].

### Fabry disease in female patients: clinical features, outcomes and indications for enzyme replacement therapy

S. Moiseev<sup>1,2</sup>, N. Bulanov<sup>1</sup>, A. Moiseev<sup>1,2</sup>, E. Tao<sup>1</sup>, V. Sholomova<sup>1,2</sup>, D. Ismailova<sup>3</sup>, E. Merzhina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tareev Clinic of Internal Disease, Sechenov First Moscow State Medical University, <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, <sup>3</sup>Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate clinical features and indications for enzyme replacement therapy (ERT) in female patients with Fabry disease (FD) in the Russian population.

**Material and methods.** In a cohort study, we enrolled 72 females aged from 19 to 70 years (median 38 years) with FD. We measured urinary albumin and serum creatinine and used ECG, echocardiography, MR cardiac and brain imaging to evaluate target organs involvement. The studied outcomes included death from all causes, chronic renal failure requiring dialysis, clinically significant arrhythmias, chronic heart failure and stroke. The indications for ERT were assessed using the Russian guidelines for diagnosis and treatment of FD.

**Results.** At least one early sign of FD, that is, neuropathic pain, angiokeratoma and/or hypohidrosis, was present in 80.1% of patients. Kidney disease (albuminuria and/or glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) was found in 77.8% of female patients, left ventricular hypertrophy in 50.0%, white matter lesions on MRI in 46.4%. There were no deaths. However, 25.0% of females presented with other outcomes of FD at the age of 34 to 58 years (median 44 years), mostly atrial fibrillation or stroke. 83.3% of patients required ERT according to the Russian guidelines.

**Conclusion.** Most adult female FD patients presented with kidney, heart and/or brain involvement and required ERT.

**Key words.** *Fabry disease, females, outcomes, enzyme replacement therapy.*

**Conflict of interest:** N. Bulanov, A. Moiseev and E. Tao declared lecture fees from Takeda, S. Moiseev from Takeda and Sanofi.

**Correspondence to:** S. Moiseev. Rossolimo, 11/5, Moscow, Russia. avt420034@yahoo.com.

**To cite:** Moiseev S, Bulanov N, Moiseev A, et al. Fabry disease in female patients: clinical features, outcomes and indications for enzyme replacement therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):27-31 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-27-31.

## Современные алгоритмы диагностики и лечения артериальной гипертензии, ассоциированной с антиангиогенной противоопухолевой терапией

Е.К. Шаварова<sup>1,2,3</sup>, Э.А. Хачатурян<sup>2</sup>, И.А. Покатаев<sup>2</sup>, Ж.Д. Кобалава<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, <sup>2</sup>Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ, <sup>3</sup>Городская клиническая больница им. В.В.Виноградова, Москва

**Для корреспонденции:**  
Е.К. Шаварова. Москва, 117292, ул. Вавилова, 61. alisheva@rambler.ru.

**Для цитирования:**  
Шаварова Е.К., Хачатурян Э.А., Покатаев И.А., Кобалава Ж.Д. Современные алгоритмы диагностики и лечения артериальной гипертензии, ассоциированной с антиангиогенной противоопухолевой терапией. *Клин фармакол тер* 2023;32(2):32-36 [Shavargova E, Khachatryan E, Pokatayev I, Kobalava Zh. Current diagnosis and treatment of arterial hypertension induced by antiangiogenic antitumour agents. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):32-36 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-32-36.

Использование в онкологии ингибиторов ангиогенеза (антитела к VEGF и ингибиторы тирозинкиназ) достоверно увеличивает ответ опухоли на терапию, но повышает риск развития сердечно-сосудистой токсичности. Основным побочным эффектом таких препаратов является артериальная гипертензия (АГ), которая ограничивает применение противоопухолевых средств в полных дозах. При этом АГ рассматривается и как возможный суррогатный маркер эффективности таргетной терапии. В 2022 году опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике и коррекции кардиотоксичности противоопухолевой терапии. В статье рассматриваются современные алгоритмы обследования и лечения пациентов с лекарственно-индуцированной АГ на фоне терапии антиангиогенными препаратами.

**Ключевые слова.** *Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия, кардиоонкология, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы ангиогенеза, сосудистый эндотелиальный фактор роста.*

Существенное расширение представлений о молекулярно-генетических аспектах канцерогенеза позволило разработать противоопухолевые препараты, обладающие антиангиогенными свойствами и препятствующие неоангиогенезу опухоли, а, следовательно, ее росту и метастазированию. Данные эффекты реализуются преимущественно через блокаду фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В клинической практике в настоящее время используются следующие препараты [1]:

- бевацизумаб – моноклональное антитело против VEGF, которое ингибирует его связывание с рецептором и одобрено для лече-

ния метастатического колоректального рака (мКРР), метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), почечно-клеточной карциномы (ПКР), рака яичников, рака шейки матки, мультиформной глиобластомы, рака молочной железы;

- афлиберцепт – ингибитор лиганда VEGF, представляющий собой слитую молекулу рецептора VEGF (VEGFR), которая связывается со всеми классами VEGFR и ингибирует связывание VEGF, а также связывание плацентарного фактора роста (PlGF) с VEGFR-1; одобрен в сочетании с химиотерапией для лечения рецидивирующего мКРР;
- рамуцирумаб – моноклональное антитело класса IgG1, которое связывается с VEGFR-2, блокируя активацию рецептора; одобрен для лечения распространенного рака желудка, НМРЛ, мКРР;

- тирозинкиназные ингибиторы (ТКИ) (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, вандетаниб, кабозантиниб, акситиниб, понатиниб, ленватиниб, регорафениб и тивозаниб) блокируют ангиогенез путем ингибирования действия VEGF и других факторов роста (например, тромбоцитарного фактора роста) и одобрены для лечения ПКР, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, рака щитовидной железы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, саркомы мягких тканей, рефрактерного хронического миелолейкоза (ХМЛ) и рефрактерного мКРР.

Антиангиогенные препараты имеют приемлемый профиль безопасности. Результаты мета-анализов клинических исследований свидетельствуют о невысоком риске развития смертельных осложнений терапии (отно-

**ТАБЛИЦА 1. Определение степени АГ у пациентов с онкологическими заболеваниями и в общей популяции согласно клиническим рекомендациям**

Степень	Общая терминология критериев нежелательных явлений СТСАЕ v5.0 (2017)	Американская коллегия кардиологов (2018)		Европейское общество кардиологов (2018)	
		САД	ДАД	САД	ДАД
1	САД 120-139 мм рт. ст. или ДАД 80-89 мм рт. ст.	130-139 мм рт. ст.	80-89 мм рт. ст.	140-159 мм рт. ст.	90-99 мм рт. ст.
2	САД 140-159 мм рт. ст. или ДАД 90-99 мм рт. ст. (впервые); изменения исходной антигипертензивной терапии; повторное или постоянное ( $\geq 24$ ч) клинически явное повышение АД $> 140/90$ мм рт. ст. или ДАД $> 20$ мм рт. ст. по сравнению с исходным; начала монотерапия	$\geq 140$ мм рт. ст.	$\geq 90$ мм рт. ст.	160-179 мм рт. ст.	100-109 мм рт. ст.
3	$\geq 160/100$ мм рт. ст., комбинированная терапия или усиление ранее назначенной терапии	-	-	$\geq 180$ мм рт. ст.	$\geq 110$ мм рт. ст.
4	Жизнеугрожающие последствия	-	-	-	-
5	Смерть	-	-	-	-

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД

сительный риск [ОР] 1,5-2,5) [2,3]. Тем не менее, частым побочным эффектом препаратов этого класса является артериальная гипертензия (АГ), которая, с одной стороны, рассматривается как суррогатный маркер эффективности [4], а, с другой стороны, служит основной причиной снижения доз или отмены противоопухолевой терапии [5]. Причиной как снижения васкуляризации опухоли, так и ятрогенной АГ считают обратимое снижение синтеза оксида азота и других вазодилаторов, повышение продукции вазоконстрикторов и запустевание капиллярного русла [6,7].

Прямой противоопухолевый эффект анти-VEGF препаратов прямо зависит от полноты используемых доз. Длительные перерывы в лечении и использование сниженных по сравнению с рекомендованными при соответствующей опухоли доз ТКИ сопровождаются снижением выживаемости без прогрессирования [8]. Важное значение для повышения безопасности потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии и применения препаратов в наиболее эффективных дозах имеет совместное ведение пациента онкологом и кардиологом. Цель данной публикации – обсуждение алгоритмов диагностики и лечения ятрогенной АГ, вызванной антиангиогенной терапией.

### Распространенность и особенности АГ на фоне анти-VEGF терапии

АГ наблюдается при лечении всеми ингибиторами ангиогенеза. По данным мета-анализа 77 исследований, назначение антиангиогенных препаратов повышает риск АГ более, чем в 5 раз (ОР 5,28, 95% доверительный интервал [ДИ] 4,53-6,15) [9]. Частота развития АГ определяется, по-видимому, особенностями молекулы противоопухолевого препарата и частично локализацией рака. Частота АГ на фоне терапии бевацизумабом ( $n=12949$ ) составляет около 24% (95% ДИ 20-29%), а ОР развития АГ 3-4 степени – 5,38 (95% ДИ 3,63-7,97). Удвоение дозы бевацизумаба увеличивало вероятность развития АГ 3-4 степени с 4 до 7 раз [10].

Среди ТКИ самой высокой частота АГ была при лечении ленватинибом. При мета-анализе исследова-

ний, в которых изучалась эффективность препарата у 2483 пациентов с солидными опухолями, было показано, что частота АГ достигла 70%, а АГ 3-4 степени – 34%, причем ОР развития любой АГ и АГ 3-4 степени (согласно СТСАЕ) при назначении ленватиниба по сравнению с другими ТКИ и плацебо был выше в 2,61 ( $p<0,001$ ) и 3,35 раза ( $p<0,001$ ), соответственно [11].

Дозозависимый характер АГ подтверждает приближающаяся к 100% вероятность ее развития при комбинации двух ингибиторов VEGF [12].

Определенная сложность определения распространенности АГ в опубликованных клинических исследованиях связана с различиями критериев ее оценки, принятых кардиологическим и онкологическим (СТСАЕ) экспертными сообществами (табл. 1).

Надежные инструменты прогнозирования риска развития АГ в клинической практике на фоне анти-VEGF терапии отсутствуют. Выявлены независимые ассоциации повышенного риска АГ, индуцированной антиангиогенными препаратами, с предшествующей АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, применением антрациклинов, возрастом  $> 60$  лет, курением, дислипидемией и ожирением [12,13]. Имеются отдельные сообщения о роли генетической предрасположенности в развитии АГ, обусловленной лечением бевацизумабом [14,15].

АГ является ранним побочным эффектом анти-VEGF терапии и развивается, как правило, в первые 2-4 недели лечения [16]. Резкое повышение как диастолического (до 27 мм рт. ст.), так и систолического (до 29 мм рт. ст.) АД может наблюдаться уже в первую неделю терапии [17,18].

Вторичная АГ, развивающаяся на фоне анти-VEGF терапии, является обратимой нежелательной реакцией, а АД нормализуется после прекращения терапии или во время перерыва в лечении антиангиогенными препаратами [19]. В связи с этим пациентов следует информировать о необходимости коррекции или отмены антигипертензивной терапии при снижении дозы или прекращении анти-VEGF терапии для предотвращения развития артериальной гипотонии.

## Диагностика АГ на фоне анти-VEGF терапии

В обновленных рекомендациях по кардиоонкологии, изданных под эгидой Европейского общества кардиологов (ESC) в 2022 г., впервые сформулированы алгоритмы обследования и кратность выполнения контрольных исследований для 17 классов противоопухолевых препаратов, в том числе антиангиогенных, с учетом спектра кардиотоксичности [13]. Чтобы свести к минимуму риск сердечно-сосудистых осложнений, необходимо оценить исходный статус пациента (стратификация на категории низкого, умеренного, высокого и очень высокого риска до начала лечения осуществляется с использованием предложенного экспертами калькулятора) [13]. Пациентам, относящимся к категории низкого риска, при анти-VEGF терапии достаточно выполнения исходной электрокардиографии (ЭКГ) (класс доказанности I) и эхокардиографии (класс доказанности IIa), в то время как пациентам из группы умеренного риска необходимо повторить эхокардиографию через 6-12 мес после начала лечения. Наиболее скрупулезное мониторирование сердечно-сосудистых нежелательных реакций, а также регулярное наблюдение кардиологом требуется пациентам из группы высокого и очень высокого риска кардиотоксичности. В таких случаях эхокардиографию рекомендуется повторять каждые 3 мес (класс доказанности IIa). По возможности целесообразно регулярное мониторирование содержания NT-proBNP исходно и затем каждые 3 мес (класс доказанности IIa).

В клинических исследованиях сердечная недостаточность или бессимптомная дисфункция левого желудочка были редкими осложнениями анти-VEGF терапии, однако в обычной клинической практике они встречались чаще [20]. При наличии умеренного или высокого риска удлинения интервала QTc необходимо проводить ЭКГ каждый месяц в первые 3 мес лечения, а затем каждые 3-6 мес на протяжении всего курса анти-VEGF терапии, а также в случае повышения доз противоопухолевых препаратов или появления электролитных нарушений [13].

Основной стратегией скрининга кардиотоксичности антиангиогенных препаратов является строгий контроль АД. Измерение офисного АД в сочетании с суточным амбулаторным мониторированием АД позволяет выявить АГ на фоне терапии ТКИ у 84% исходно нормотензивных пациентов уже в первом цикле терапии [21]. Активный самоконтроль АД в домашних условиях с использованием валидированного тонометра для плечевой артерии является доступным и комфортным для пациента и не менее эффективным инструментом диагностики кардиотоксичности антиангиогенной терапии [18,19]. Ключевое значение имеет обучение пациента правильному измерению АД. Самоконтроль АД рекомендуется проводить ежедневно в течение первого цикла/первого месяца терапии и после каждого увеличения доз противоопухолевых препаратов, а затем каждые 2-3 недели [22-24].

## Особенности лечения ятрогенной АГ

Развитие или дестабилизация имеющейся АГ на фоне противоопухолевой терапии нередко становится препятствием к продолжению лечения в эффективных дозах, но при работе химиотерапевта и кардиолога в единой команде АГ является управляемой нежелательной реакцией. Для успешного контроля АД требуется три основных условия:

- у пациентов с АГ в анамнезе — коррекция антигипертензивной терапии с достижением целевых уровней АД до начала терапии антиангиогенными препаратами;
- активный контроль АД на фоне лечения, особенно в первые дни-недели лечения;
- незамедлительный подбор антигипертензивной терапии при повышении АД >140/90 мм рт. ст. или диастолического АД на 20 мм рт. ст. от исходного [13,19].

Специальные алгоритмы лечения АГ, вызванной противоопухолевой терапией, отсутствуют, поэтому эксперты рекомендуют придерживаться принципов подбора антигипертензивной терапии, использующихся в обычной кардиологической практике [13]. К основным особенностям ведения пациентов с АГ, развившейся на фоне антиангиогенной терапии, можно отнести более быстрое титрование доз антигипертензивных препаратов (каждые 2-3 дня) по сравнению с ведением пациентов с первичной АГ, а также потребность в многокомпонентной терапии у большей части пациентов, получающих анти-VEGF препараты [19].

Средствами первой линии с учетом особенностей патогенеза данного типа вторичной АГ являются периферические вазодилататоры (ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II и/или дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов) [13,19]. Нефропротективный потенциал блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) делает их назначение весьма оправданным, поскольку частым, но более поздним осложнением анти-VEGF терапии является протеинурия. Степень протеинурии может достигать нефротического уровня, что является препятствием к продолжению антиангиогенной терапии, а основными предикторами ее развития являются повышение систолического АД >135 мм рт. ст. наряду с полученной дозой противоопухолевого препарата [25]. При повышении систолического АД >160 мм рт. ст. и диастолического АД >100 мм рт. ст. с целью более быстрого достижения контроля АД стартовая комбинированная терапия блокатором РААС и дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов предпочтительна по сравнению с монотерапией.

Назначение недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов противопоказано при анти-VEGF терапии из-за высокого риска лекарственных взаимодействий (метаболизируются цитохромом P450 3A4). Применение тиазидных диуретиков на фоне антиангиогенной терапии также считают небезопасным, особенно

у пациентов с гиповодемией, электролитными нарушениями (например, вследствие желудочно-кишечной токсичности), другими причинами удлинения интервала QTc из-за риска развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма [13]. Мочегонные препараты можно назначать пациентам с АГ и признаками задержки жидкости под контролем АД, содержания электролитов и функции почек.

Бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора у пациентов с фибрилляцией предсердий, недавно перенесенным инфарктом миокарда или сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Предпочтение β-адреноблокаторам у онкологического пациента следует отдавать при наличии признаков гипертонуса симпатической нервной системы на фоне стресса или выраженного болевого синдрома. В первую очередь рекомендуется назначать карведилол или небиволол, оказывающие действие на тонус сосудов. У пациентов с резистентной АГ на фоне анти-VEGF терапии целесообразно использование спиронолактона и пероральных или трансдермальных нитратов. В ряде случаев для достижения целевого АД необходимо применение 5-6 антигипертензивных препаратов [13].

Помимо медикаментозной терапии пациент должен получить рекомендации по модификации образа жизни, включая снижение потребления поваренной соли (при отсутствии риска гиповодемии), ограничение использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), курения, употребления алкоголя и кофеина, а также увеличения физической активности и потребления калия [13,19]. При продолжении противоопухолевого лечения врачам необходимо критично оценивать показания к назначению эритропоэтина, НПВП, глюкокортикостероидов с учетом возможной дестабилизации АГ, а также рекомендовать оптимальные схемы купирования болевого синдрома.

Рекомендуемые целевые значения систолического и диастолического АД при лечении АГ, индуцированной противоопухолевой терапией, составляют <140 мм рт. ст. и <90 мм рт. ст., соответственно (класс доказанности I). При хорошей переносимости антигипертензивной терапии может быть рекомендован целевой уровень менее 130/80 мм рт. ст. (класс доказанности Ib) [13]. Эксперты считают возможным применение менее жестких критериев целевого АД у пациентов с метастатическим процессом и ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года [13].

При развитии тяжелой АГ (систолическое АД >180 мм рт. ст. или диастолическое АД >110 мм рт. ст.) риски прогрессирования онкологического заболевания и сердечно-сосудистых осложнений становятся конкурирующими и должны оцениваться мультидисциплинарной командой, включая химиотерапевта и кардиолога. Противоопухолевую терапию, ассоциированную с АГ, следует отложить или временно приостановить до достижения систолического АД <160 мм рт. ст. и диастолического АД <100 мм рт. ст. Противоопухолевую

терапию можно возобновить после достижения контроля АД со снижением дозы антиангиогенного препарата при необходимости.

## Заключение

АГ на фоне антиангиогенной терапии характеризуется быстрым подъемом АД после назначения таргетного препарата, как правило, в первые дни-недели лечения и варьируется от отсутствия повышения до удвоения систолического АД. Объем обследования и кратность мониторинга кардиотоксичности определяются исходным сердечно-сосудистым риском пациента. Достижение целевых цифр АД позволяет предотвратить прерывание/отмену противоопухолевой терапии из-за сердечно-сосудистых осложнений и сохранить дозоинтенсивность анти-VEGF терапии. Обычно АГ, ассоциированная с анти-VEGF терапией, спонтанно разрешается после прекращения таргетной терапии.

## Конфликт интересов: нет.

- Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, et al. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet* 2016; 388:518.
- Ranpura V, Hapani S, Wu S, et al. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305(5):487.
- Sivendran S, Liu Z, Portas LJ, et al. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012;38(7):919.
- Mir O, Ropert S, Alexandre JE et al. Hypertension as a surrogate marker for the activity of anti-VEGF agents. *Ann Oncol* 2009;5(20):967-70.
- Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2981-92.
- Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и соавт. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал* 2021;26(9):4703.
- Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Артериальная гипертония как кардиотоксическая реакция на противоопухолевую терапию: что мы знаем о новом виде таргетной гипертонии. *Артериальная гипертония* 2018;24(4):384-95.
- Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2019;106:61-8.
- Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;53:120.
- An MM, Zou Z, Shen H, et al. Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66:813.
- Wu H, Ding X, Zhang Y, et al. Incidence and risk of hypertension with lenvatinib in treatment of solid tumors: An updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022;24(6):667-76.
- Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015;121:311.
- Lyon AR, L'opez-Fernandez T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*;43(41):4229-361.
- Schneider BP, Li L, Shen F, et al. Genetic variant predicts bevacizumab-induced hypertension in ECOG-5103 and ECOG-2100. *Br J Cancer* 2014;111:1241.
- Sibertin-Blanc C, Mancini J, Fabre A, et al. Vascular Endothelial Growth Factor A c.\*237C>T polymorphism is associated with bevacizumab efficacy and related hypertension in metastatic colorectal cancer. *Dig Liver Dis* 2015; 47:331.
- Soldan A. Characterization and management of adverse reactions in patients with endometrial carcinoma receiving lenvatinib plus pembrolizumab (Study 111/KEYNOTE-146): nurse roles in patient education and adverse reaction management. 11th Annual Navigation & Survivorship Conference (Academy of Oncology Nurse & Patient Navigators); November 4-8, 2020. P011.
- Maitland M, Kasza KE, Karrison T, et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15:6250.
- Maitland ML, Azizi M, Chedid A, et al. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95.
- Cohen JB, Brown NJ, Brown SA, on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Cancer therapy-related hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2023;80:e-print.



20. Nhola LF, Abdelmoneim SS, Villarraga HR, et al. Echocardiographic assessment for the detection of cardiotoxicity due to vascular endothelial growth factor inhibitor therapy in metastatic renal cell and colorectal cancers. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32:267–76.
21. Bamias A, Manios E, Karadimou A, et al. The use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:1660.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3021–104.
23. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;163:156–63.
24. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596–604.
25. Kanbayashi Y, Ishikawa T, Tabuchi Y, et al. Predictive factors for the development of proteinuria in cancer patients treated with bevacizumab, ramucirumab, and aflibercept: a single-institution retrospective analysis. *Sci Rep* 2020;10:2011–6.

### Current diagnosis and treatment of arterial hypertension induced by antiangiogenic antitumour agents

**E. Shavarova<sup>1,2,3</sup>, E. Khachatryan<sup>2</sup>, I. Pokatayev<sup>2</sup>, Zh. Kobalava<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Russian University of Peoples Friendship, <sup>2</sup>City Clinical Oncological Hospital #1, <sup>3</sup>Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

The use of angiogenesis inhibitors (anti-VGEF antibodies and

tyrosine kinase inhibitors) in oncology significantly increases both the tumor response to therapy and the risk of cardiovascular toxicity. Arterial hypertension is the main adverse effect of antiangiogenic therapy frequently limiting the doses of angiogenesis inhibitors, although it is also considered as a possible surrogate marker of the effectiveness of targeted therapy. In 2022, the recommendations of the European Society of Cardiology on the prevention and correction of cardiotoxicity of antitumor therapy were published. The article reviews the current diagnosis and treatment of arterial hypertension induced by antiangiogenic medicines.

**Key words.** *Drug-induced arterial hypertension, cardiooncology, tyrosine kinase inhibitors, angiogenesis inhibitors, vascular endothelial growth factor.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** E. Shavarova. Vavilova, 61, Moscow 117292, Russia. alisheva@rambler.ru.

**To cite:** Shavarova E, Khachatryan E, Pokatayev I, Kobalava Zh. Current diagnosis and treatment of arterial hypertension induced by antiangiogenic antitumour agents. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):32-36 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-32-36.

# Невропатическая боль в общей медицинской практике: как обеспечить эффективную терапию

О.С. Давыдов

Лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ “НИИ общей патологии и патофизиологии”, Москва

**Для корреспонденции:**  
О.С. Давыдов, 125315, г. Москва, ул. Балтийская д.8. oleg35\_69@mail.ru.

Невропатическая боль, вызванная заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы, часто встречается как в популяции, так и на приеме у врачей различных специальностей. Невропатическая боль может возникать при постгерпетической невралгии, синдроме Гийена-Барре, нейробореллиозе, болевой диабетической невропатии, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, псориатическом артрите, синдроме Шегрена, после травм, вследствие онкологических заболеваний, перенесенного инсульта. Лечение невропатической боли предполагает комплексный мультимодальный подход с использованием антидепрессантов и антиконвульсантов, наиболее удобным из которых представляется габапентин. Важное значение имеют патогенетическая терапия основного заболевания и нелекарственные методы лечения. Именно комплексный подход способен обеспечить эффективную терапию и улучшить качество жизни пациентов с невропатической болью.

**Ключевые слова.** *Невропатическая боль, диагностика, лечение, габапентин.*

**Н**европатическая боль (НБ) – боль, вызванная заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы. В зависимости от локализации поражения выделяют периферический и центральный ее варианты [1]. Соматосенсорная нервная система, образованная рецепторами и центрами обработки импульсов, обеспечивает восприятие различных стимулов, таких как осязание, температура, проприоцепция, ноцицепция. Соматосенсорная нервная система снабжает центральные структуры информацией о состоянии тела, включая кожу, скелетно-мышечную систему и висцеральные органы. Поражение или заболевания соматосенсорной нервной системы могут привести к изменению передачи сенсорных стимулов в спинной и/или головной мозг, что клинически проявляется болью и различными сенсорными нарушениями [2].

Согласно международным данным, распространенность НБ в общей популяции составляет 7–8% [3]. В России, по данным пилотного исследования, 3,9% населения одного из округов г. Москвы страдало от этого типа боли [3,4].

## Причины невропатической боли

Спектр заболеваний/состояний, при которых возникает НБ, обширен [5]. Бытует мнение, что НБ встречается в основном на приеме у врача-невролога, однако многочисленные исследования показывают, что это не так. Данный тип боли достаточно часто сопровождает различную соматическую патологию, поэтому с этой проблемой сталкиваются врачи разных специальностей. НБ может быть обусловлена вирусной инфекцией. Например, реактивация вируса *Varicella Zoster* приводит к развитию боли и характерных высыпаний, а у трети пациентов в возрасте 65 лет и старше развивается постгерпетическая невралгия [6]. Примерно у 35% пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдается ВИЧ-ассоциированная невропатия с болевым синдромом невропатической природы, обусловленным как самим заболеванием, так и антиретровирусной терапией [7]. После перенесенного COVID-19 может развиться синдром Гийена-Барре, который в одной-двух третях случаев сопровождается выраженной НБ [8,9]. В дебюте нейробореллиоза наблюдаются различные краниальные невропатии и полирадикулоневропатии, сопровождающиеся НБ [10]. Сахарный диабет у 25-35% пациентов приводит к развитию болевой диабетической невропатии [11]. НБ часто встречается у пациентов с ревматической патологией – до 40% пациентов с ревматоидным артритом, до 27% пациентов с системной красной волчанкой и псориатическим артритом, 10-20% пациентов с синдромом Шегрена, помимо суставной боли, могут испытывать умеренную или выраженную по интенсивности НБ, обусловленную преимущественно моно- и полиневропати-

**Для цитирования:**  
Давыдов О.С. Невропатическая боль в общей медицинской практике: как обеспечить эффективную терапию. *Клиническая фармакология и терапия* 2023;32(2): 37-42 [Davydov OS. Principles of effective management of neuropathic pain in primary care. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2): 37-42 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-37-42.

ей, туннельным синдромом [12-16]. Не менее трети онкологических больных в составе хронического болевого синдрома имеют НБ по причине прорастания опухоли в нервные структуры, повреждения нервов при химио- и лучевой терапии или обширных оперативных вмешательствах [17]. НБ часто встречается при травматических повреждениях в виде комплексного регионарного болевого синдрома или при вовлечении нервов, сплетений, спинномозговых корешков [18]. Помимо периферической НБ, причины которой представлены выше, при ряде патологий может возникать центральная НБ, например, у пациентов с опухолями и травмами головного и спинного мозга, после перенесенного инсульта [19].

### Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагностика НБ в общемедицинской практике представляет сложную задачу, в первую очередь в связи с наличием смешанной (сочетанной) боли, когда одновременно с НБ у одного и того же пациента может наблюдаться ноцицептивная, а иногда и дисфункциональная боль. Крайне важным представляется определение индивидуальной клинической значимости каждого из типов боли у конкретного пациента, поскольку именно на этом должна базироваться этиопатогенетическая персонализированная терапия [5].

Диагноз НБ устанавливается на основании опроса пациента, данных анамнеза и клинического обследования с оценкой характера и локализации расстройств поверхностной и глубокой чувствительности. Данные электрофизиологических методов исследования (прежде всего электронейромиографии, ЭНМГ) в ряде случаев периферической НБ могут служить дополнительным инструментом в диагностике, в то время как методы нейровизуализации могут указывать на наличие, локализацию и размер очага повреждения нервной системы, но не позволяют объективизировать диагноз НБ [1,5].

Неправомерным представляется подход к постановке диагноза с использованием только данных различных опросников для скрининговой диагностики НБ, таких как DN4, PainDETECT, LANSS, даже в ситуации, когда сумма баллов указывает на наличие НБ. Опросники позволяют объективизировать наличие ряда сенсорных симптомов, абсолютно не обязательно присущих только НБ, а полученные с их помощью данные не являются доказательством заболевания или поражения соматосенсорной нервной системы, т.е. НБ согласно приведенному выше определению. Большинство из указанных опросников разрабатывались для врачей общей практики с целью выявления пациентов с подозрением на НБ, которых целесообразно направлять к специалисту в области боли для углубленного обследования. Именно такой подход при оценке результатов тестирования должен рассматриваться как единственно правильный [20,21].

Как и при любых других типах боли, интенсивность НБ оценивается с помощью визуальной аналоговой, цифровой рейтинговой и других шкал субъективной

оценки тяжести болевого синдрома [5].

При опросе пациента с подозрением на НБ можно выявить ряд характеристик, присущих, как правило, именно этому типу боли. Боли бывают жгучими, стреляющими, колющими, напоминающими удар электрическим током, могут сопровождаться ощущением игл или булавок под кожей, онемением, зудом. В то же время некоторые пациенты с болью другого характера могут описывать ее таким же образом [22]. Области локализации, распределения боли и сенсорных расстройств должны иметь дерматомное распределение и укладываться в топик поражения нервной системы. Обязательным критерием диагноза НБ является наличие заболевания, которое может привести к повреждению соматосенсорной нервной системы (например, сахарного диабета, инфекционного заболевания или токсического воздействия с вовлечением нервной системы, травмы нерва, в том числе во время оперативного вмешательства, и др.), что позволяет избежать гипердиагностики данного типа боли [1,5].

Обследование пациентов с подозрением на НБ предполагает количественную и качественную оценку нарушений чувствительности. Как правило, исследуют чувствительность к прикосновению (тактильная чувствительность; используют кусочек ваты, монофиламент массой 10 г) и уколу (болевая чувствительность; применяют тупую иглу, деревянную зубочистку), температурную чувствительность (с помощью термороллика) и вибрационную чувствительность (с помощью камертона). Не следует пренебрегать и остальными элементами неврологического обследования, такими как исследование мышечной силы, тонуса, рефлексов, определение наличия гипотрофий. Дополнительная информация может быть получена при осмотре кожных покровов в области боли: цвет, температура, потливость, наличие отечности и т.д. [5].

Чувствительные расстройства при НБ принято подразделять на *позитивные* (“симптомы раздражения”) – спонтанные боли, аллодиния (боль в ответ на неболевой стимул, например, при прикосновении одежды, постельного белья), гипералгезия (усиление болевой реакции на обычный болевой стимул в зоне локализации боли), парестезии (ощущение ползания мурашек) и *негативные* (“симптомы выпадения”) – снижение чувствительности различных модальностей, например, гипестезия (снижение чувствительности к прикосновению) или гипалгезия (снижение чувствительности к уколу) [5].

Дополнительно состояние периферической соматосенсорной нервной системы оценивают с помощью ЭНМГ (измерение скорости проведения возбуждения по нервам) и при ультразвуковом исследовании нервов и сплетений. Другие инструментальные методы обследования, такие как конфокальная микроскопия роговицы и биопсия поверхностных кожных нервов (оба метода используются в диагностике невропатий тонких волокон), не получили широкого распространения в клинической практике [5,23].

## Лечение невропатической боли

Терапия НБ является сложной задачей, поскольку большинство пациентов имеют различную соматическую отягощенность и на момент обращения по поводу боли уже получают различные препараты, например, антигипертензивные, сахароснижающие, нормализующие липидный обмен, улучшающие состояние хрящевой ткани [24]. При лечении НБ необходимо избегать полипрагмазии и предупреждать нежелательные реакции, наблюдающиеся на фоне сочетанной полисистемной терапии, что невозможно без детальной оценки соматического статуса пациента. Особую сложность представляет сочетание НБ с другими типами боли – ноцицептивной и дисфункциональной. В таких случаях необходимо подобрать отдельную стратегию и тактику терапии для каждой составляющей хронического болевого синдрома [5].

Лечение НБ основывается на ряде основополагающих принципов, которые изложены в клинических рекомендациях по диагностике и лечению НБ, подготовленных Российским обществом по изучению боли. Предполагается, что для достижения успеха терапия НБ должна быть комплексной и разнонаправленной. Могут использоваться не только методы лечения боли – медикаментозные и немедикаментозные, малоинвазивные и нейрохирургические, но и методы патогенетической терапии основного заболевания и сопутствующих расстройств (тревоги, депрессии, нарушения сна) [5].

При лечении НБ необходимо учитывать следующие положения: формирование адекватных ожиданий пациента от лечения (например, снижение интенсивности боли на 50% через 1-3 месяца терапии); терапию следует начинать с более низких доз, которые постепенно увеличивают до средних и максимальных с учетом переносимости и эффективности; необходимость прогнозирования и мониторинга нежелательных реакций, о которых следует предупреждать пациента; достаточная длительность, непрерывность и комплексность терапии. Безусловной является необходимость обсуждения всех перечисленных пунктов с пациентом, что в условиях дефицита времени на приеме у врача представляет дополнительную сложность [5].

Важно проводить фармакотерапию согласно алгоритму, представленному в большинстве рекомендаций и предполагающему несколько линий терапии НБ. В первую очередь назначают препараты первой линии, которые характеризуются наивысшим уровнем доказанной эффективности, и только затем препараты второй и третьей линий. Согласно российским рекомендациям, базирующимся на принципах доказательной медицины, к препаратам первой линии терапии НБ относятся антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин при невралгии тройничного нерва) и антидепрессанты (дулоксетин, венлафаксин и трициклические антидепрессанты, прежде всего amitриптилин). Пластыри с 5% лидокаином также могут применяться в качестве первой линии терапии, но только для умень-

шения локализованной боли при постгерпетической невралгии. К препаратам второй и третьей линии относят трамадол, тапентадол и сильные опиоиды [5,25,26].

На первый взгляд представленная линейка лекарственных средств способна обеспечить рациональный выбор эффективной фармакотерапии в любой, даже самой сложной клинической ситуации, однако это не всегда так. Например доступный, в том числе с финансовой точки зрения, amitриптилин имеет ряд ограничений по применению. Для данного лекарственного средства характерны выраженные кардиальные и антихолинергические нежелательные реакции, вследствие чего amitриптилин противопоказан пациентам с острым инфарктом миокарда, нарушением внутрижелудочковой проводимости, закрытоугольной глаукомой. Кроме того, его следует применять с осторожностью у пациентов с ишемической болезнью сердца, аритмиями, артериальной гипертонией, перенесенным инсультом, задержкой мочи. Диапазон эффективных доз amitриптилина для лечения боли варьируется в широких пределах (от 10 до 150 мг), что может потребовать длительного подбора дозы [27]. Применение дулоксетина, венлафаксина и amitриптилина у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией может привести к увеличению АД. Более того венлафаксин не имеет зарегистрированного в Российской Федерации (РФ) показания для лечения боли [28,29]. Прегабалин, согласно приказу Минздрава РФ от 10 сентября 2015 года №634н, подлежит предметно-количественному учету, что на практике нередко ограничивает возможность его назначения [30].

На сегодняшний день габапентин является лекарственным средством первой линии терапии НБ, наиболее простым и удобным в использовании. Помимо оригинального, на российском рынке зарегистрировано достаточное количество высококачественных воспроизведенных лекарственных средств, например, препарат Тебантин производства компании “Гедеон Рихтер”, который зарегистрирован для лечения всех типов НБ боли у взрослых. Габапентин не является индуктором микросомальных ферментов печени, вследствие чего имеет низкий риск межлекарственных взаимодействий и может широко применяться в рамках комбинированной терапии. Количество противопоказаний к назначению габапентина небольшое (гиперчувствительность, возраст до 18 лет, непереносимость лактозы). Препарат отпускается по обычному рецепту формы 107-1/у и может выписываться врачом любой специальности [29].

Механизм действия габапентина обусловлен воздействием на  $\alpha$ 2- $\delta$  субъединицу потенциал-зависимых кальциевых каналов и подавлением выброса глутамата, кокальцигенина и субстанции P – основных возбуждающих медиаторов, задействованных в патогенезе НБ [29].

Тибантин исследовался на российской популяции пациентов с НБ различной этиологии, в том числе постгерпетической, тригеминальной, посттравматической невралгией и болевыми и сенсорными полиневро-

патиями. Обезболивающий эффект Тебантина (1200-1500 мг/сут) проявился к концу первой недели терапии и сохранялся до конца лечения [31]. Эффективность габапентина изучалась в клинических исследованиях у пациентов с различными заболеваниями/состояниями, сопровождающимися НБ, такими как болевая диабетическая полиневропатия, постгерпетическая невралгия, невралгия тройничного нерва, НБ, вызванная онкологическим заболеванием и спинальной травмой, комплексный регионарный болевой синдром и др. По данным систематического обзора Cochrane, снижения интенсивности боли по крайней мере на 30% удалось добиться у 90% пациентов, а частота отмены препарата из-за нежелательных явлений была сопоставимой с таковой при приеме плацебо [32].

В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований длительностью 6-12 недель доказана эффективность габапентина в дозах 900-1800-2600 мг/сут у пациентов с болевой диабетической полиневропатией. Помимо снижения интенсивности боли, применение препарата значимо улучшало нарушенный сон и качество жизни [33,34]. Помимо плацебо-контролируемых, проводились также сравнительные исследования габапентина при этой патологии. В качестве препарата сравнения чаще всего использовали amitриптилин. В одном исследовании было показано превосходство габапентина (1800-2400 мг/сут) над amitриптилином (30-90 мг/сут), в других – препараты были одинаково эффективны, но габапентин имел преимущество по переносимости [35-37], особенно у пожилых пациентов [37]. При диабетической полиневропатии была также показана сравнимая эффективность габапентина и комбинации трамадола с ацетаминофеном [38].

В многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании у пациентов с постгерпетической невралгией габапентин (1800-3600 мг/сут) вызывал снижение интенсивности боли, улучшение нарушенного из-за боли сна, настроения и качества жизни [39,40]. В сравнительных исследованиях была продемонстрирована одинаковая эффективность нортриптилина и габапентина при лучшей переносимости последнего [41]. При постгерпетической невралгии добавление габапентина к терапии опиоидными анальгетиками позволяло значительно снизить дозу или отменить эти препараты [42].

Эффективность и безопасность габапентина (300-2400 мг/сут) доказаны у онкологических пациентов с болью, вызванной как химиотерапией (таксановой невропатией), так и основным заболеванием [43]. Представляет интерес совместное применение габапентина и опиоидных анальгетиков у пациентов с онкологической НБ. Данная комбинация обеспечивала более выраженный анальгетический эффект по сравнению с монотерапией опиоидами, а частота побочных эффектов была ниже на фоне комбинированной терапии [44]. В прямом сравнительном исследовании габапентина, прегабалина, amitриптилина и плацебо у 120 пациентов с НБ

онкологической природы габапентин, как и другие препараты, вызывал значительное уменьшение боли и по эффективности достоверно превосходил плацебо [45].

В трех небольших рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях длительностью 4-12 недель была показана эффективность габапентина в дозах 1800-3600 мг/сут у пациентов с НБ, развившейся вследствие спинальной травмы [46-48]. При мета-анализе этих исследований были подтверждены не только эффективность и безопасность препарата для лечения боли при этой патологии, но и его благоприятное влияние на связанные с болью депрессию, тревогу и нарушения сна [49].

Опубликовано также несколько исследований, подтверждающих эффективность и безопасность габапентина (1800-2400 мг/сут) при фантомной боли, комплексном региональном болевом синдроме, ВИЧ-ассоциированной НБ, боли при синдроме Гийена-Барре и синдроме запястного канала [50-54].

Лечение невропатической боли, особенно при поражении периферической нервной системы, может включать не только симптоматические средства, уменьшающие выраженность боли, но и патогенетическую терапию, способствующую восстановлению структуры пораженных нервов и профилактике их разрушения. С этой целью применяют комплексы витаминов группы В в высоких дозах, которые, с одной стороны, рассматриваются как ко-анальгетики, усиливающие действие препаратов первой линии, а, с другой стороны, увеличивают скорость проведения возбуждения по нерву по данным ЭНМГ, т.е. восстанавливают функцию нерва [5,55,56]. К патогенетическим средствам с доказанной эффективностью относят также альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту для лечения болевой диабетической и алкогольной полиневропатии, ацетил-L-карнитин при периферической полиневропатии [5,57,58].

Для улучшения состояния пациента необходимо воздействовать на сопутствующие боли депрессию, тревогу и нарушение сна. Известно, что боль, депрессия, тревога и инсомния имеют общие механизмы развития и находятся во взаимной зависимости. Улучшение сна, снижение тревоги и коррекция депрессии приводят к снижению интенсивности боли и, наоборот, уменьшение боли вызывает улучшение сна и тревожно-депрессивной симптоматики. Добиться желаемого эффекта можно как с помощью фармакотерапии, например, габапентином, который обладает не только анальгетическим, но и противотревожным эффектом и способен улучшить сон, так и посредством включения в комплекс терапии нелекарственных методов, таких как гигиена сна или когнитивно-поведенческая терапия. Последний метод обладает высокой и доказанной эффективностью у пациентов с НБ и рекомендуется к широкому использованию в рамках комплексной терапии [59,60]. Помимо когнитивно-поведенческой терапии, могут быть использованы повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция и стимуляция

прямым электрическим током. Другие методы, такие как массаж, физиотерапия, лечебная гимнастика, игло-рефлексотерапия, также могут быть полезными в рамках комплексной терапии [5,26].

### Заключение

Таким образом, чтобы обеспечить эффективную терапию НБ в общемедицинской практике, необходим индивидуализированный и комплексный подход к пациенту, предполагающий выявление и оценку разных по клинической значимости составляющих хронического болевого синдрома, соматических нарушений, коморбидных боли депрессии, тревоги и нарушений сна. Лечение НБ – длительный многокомпонентный процесс, требующий регулярного врачебного контроля и выполнения пациентом назначений, как лекарственных, так и нелекарственных.

### Конфликт интересов: нет.

- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70(18):1630-5.
- Кукушкин М.Л. Нейрофизиология, нейрохимия, патофизиология и принципы терапии боли. В кн: Боль. Практическое руководство. Под ред. Н.Н. Яхно. МЕДпресс-информ: 2022. 34-7.
- van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014;155(4):654-62.
- Данилов А.Б., Давыдов О.С. Эпидемиология нейропатической боли. *Боль*. 2007;4(17):12-6 [Danilov AB, Davydov OS. Neuropathic pain epidemiology. *Pain* 2007;4(17):12-6 (in Russ.)].
- Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и соавт. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российский журнал боли 2018;57(4):5-41 [Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian journal of pain* 2018;57(4):5-41 (in Russ.)].
- Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4(6):e004833.
- Kaku M, Simpson DM. HIV neuropathy. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9(6):521-6.
- D V, Sharma A, Kumar A, Flora SJS. Neurological manifestations in COVID-19 patients: A meta-analysis. *ACS Chem Neurosci* 2021;12(15):2776-97.
- Artemiadis AK, Zis P. Neuropathic pain in acute and subacute neuropathies: A systematic review. *Pain Physician* 2018;21(2):111-20.
- Schwenkenbecher P, Pul R, Wurster U, et al. Common and uncommon neurological manifestations of neuronborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):90.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136-54.
- Филатова Е.С., Алексеев В.В., Эрдес Ш.Ф. Болевой синдром при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2011;49(6):32-5 [Filatova ES, Alekseyev VV, Erdes SF. Pain syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice* 2011;49(6):32-5 (In Russ.)].
- Kaeley N, Ahmad S, Pathania M, Kakkar R. Prevalence and patterns of peripheral neuropathy in patients of rheumatoid arthritis. *J Family Med Prim Care* 2019;8(1):22-6.
- Toledano P, Orueta R, Rodríguez-Pintó I, et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre. *Autoimmun Rev* 2017;16(7):750-5.
- Gebreegiabher EA, Bunya VY, Baer AN, et al. Neuropathic pain in the eyes, body, and mouth: insights from the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance. *Pain Pract* 2021;21(6):630-7.
- Di Carlo M, Muto P, Benfaremo D, et al. The neuropathic pain features in psoriatic arthritis: a cross-sectional evaluation of prevalence and associated factors. *J Rheumatol* 2020;47(8):1198-203.
- Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012;153(2):359-65.
- Harden RN, McCabe CS, Goebel A, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 5th Edition. *Pain Med* 2022;23(Suppl 1):S1-53.
- Watson JC, Sandroni P. Central neuropathic pain syndromes. *Mayo Clin Proc* 2016;91(3):372-85.
- Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol* 2018;17(5):456-66.
- Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, et al. Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. *J Clin Epidemiol* 2015;68(8):957-66.
- Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S74-83.
- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis*

- Primers 2017;3:17002.
- Mick G, Serpell M, Baron R, et al. Localised neuropathic pain in the primary care setting: a cross-sectional study of prevalence, clinical characteristics, treatment patterns, quality of life and sleep performance. *Curr Med Res Opin* 2021;37(2):293-302.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162-73.
- Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176(5):325-52.
- Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(7):CD008242.
- Selvy M, CumOnal M, Kerckhove N, et al. The safety of medications used to treat peripheral neuropathic pain, part 1 (antidepressants and antiepileptics): review of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19(6):707-33.
- Государственный реестр лекарственных средств <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>, информация от 20.05.2023.
- Приказ от 10 сентября 2015 г. № 634н "О внесении изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации". <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9081-prikaz-ot-10-sentyabrya>.
- Павленко С.С., Танеева Е.В., Веретельников И.А., Сорогина Л.Д. Исследование эффективности габапентина (тебантина) при лечении различных видов невропатической боли. *Боль* 2007;14(1):37-40.
- Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6(6):CD007938.
- Backonja M, Beydoun KR, Edwards SL, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-6.
- Hemstreet B, Lapointe M. Evidence for the use of gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther* 2001;23(4):520-31.
- Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.
- Dalocchio C, Buffa P, Mazzarello S, et al. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: An open-label pilot study. *J Pain Symp Manag* 2000;20:280-5.
- Haslam C, Nurmikko T. Pharmacological treatment of neuropathic pain in older persons. *Clin Interv Aging* 2008;3(1):111-20.
- Ko SH, Kwon HS, Yu JM, et al. Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2010;27(9):1033-40.
- Rice ASC, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94(2):215-24.
- Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(21):1837-42.
- Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, et al. Gabapentin versus nortriptyline in postherpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial – the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44(8):358-63.
- Meng FY, Zhang LC, Liu Y, et al. Efficacy and safety of gabapentin for treatment of postherpetic neuralgia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anestesiologica* 2014;80(5):556-67.
- Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2909-17.
- Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(2):183-9.
- Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29:177-82.
- Ahn SH, Park HW, Lee BS, et al. Gabapentin effect on neuropathic pain compared among patients with spinal cord injury and different durations of symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28(4):341-6.
- Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29(7):743-51.
- Tai Q, Kirshblum S, Chen B, et al. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med* 2002;25(2):100-5.
- Mehta S, McIntyre A, Dijkers M, et al. Gabapentinoids are effective in decreasing neuropathic pain and other secondary outcomes after spinal cord injury: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(11):2180-6.
- Abbas K. Efficacy of gabapentin for treatment of adults with phantom limb pain. *Ann Pharmacother* 2012;46(12):1707-11.
- Gabapentin for HIV-associated Neuropathic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Jan 22. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK34384/>
- Hui AC, Wong SM, Leung HW, et al. Gabapentin for the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2011;18(5):726-30.
- Pandey CK, Bose N, Garg G, et al. Gabapentin for the treatment of pain in guilain-barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 2002;95(6):1719-23.
- van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol* 2004;4:13.

55. Karaganis S, Song XJ. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther* 2021;46(5):1199-212.
56. Mimenza Alvarado A, Aguilar Navarro S. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B1/B12) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Res* 2016;2016:4078695.
57. Abubaker SA, Alonazy AM, Abdulrahman A. Effect of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy: A systematic review. *Cureus* 2022;14(6):e25750.
58. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Di Lascio S, Fornasari D. Acetyl-L-carnitine in chronic pain: A narrative review. *Pharmacol Res* 2021;173:105874.
59. Naranjo C, Del Reguero L, Moratalla G, et al. Anxiety, depression and sleep disorders in patients with diabetic neuropathic pain: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2019;19(12):1201-9.
60. Higgins DM, Heapy AA, Buta E, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy compared with diabetes education for diabetic peripheral neuropathic pain. *J Health Psychol* 2022;27(3):649-62..

## Principles of effective management of neuropathic pain in primary care

### O.S. Davydov

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology,  
Moscow, Russia

Neuropathic pain caused by disease or damage affecting the somatosensory nervous system is a common problem in the primary care patients. Neuropathic pain can occur in posther-

petic neuralgia, Guillain-Barré syndrome, neuroborreliosis, painful diabetic neuropathy, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, Sjögren's syndrome, after trauma, due to cancer, stroke, etc. The treatment of neuropathic pain involves a comprehensive multimodal approach using pharmacotherapy with antidepressants and anticonvulsants, the most convenient of which is gabapentin, pathogenetic therapy of the underlying disease and non-pharmacological methods. Only integrated approach can provide effective therapy and improve the quality of life of patients with neuropathic pain.

**Key words.** *Neuropathic pain, diagnosis, treatment, gabapentin.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** O.S. Davydov. Baltiyskaya, 8, Moscow 125315, Russia. oleg35\_69@mail.ru.

**To cite:** Davidov OS. Principles of effective management of neuropathic pain in primary care. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):37-42 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-37-42.

# Периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS)

В.В. Рамеев<sup>1</sup>, Л.В. Лысенко (Козловская)<sup>1</sup>, С.О. Салугина<sup>2</sup>, Н.В. Чеботарева<sup>1</sup>,  
Н.М. Буланов<sup>1</sup>, А.В. Новиков<sup>1</sup>, М.В. Барсук<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <sup>2</sup>НИИ ревматологии, им. В.А. Насоновой, Москва

**Для корреспонденции:**  
С.В. Моисеев. Москва, 119435, Россолимо, 11/5.  
avt420034@yahoo.com

**Для цитирования:**  
Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В., Салугина С.О. и др. Периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS). Клиническая фармакология и терапия = Clin Pharmacol Ther 2023;32(2):43-50 [Rameev V, Lysenko (Kozlovskaya) L, Salugina S, et al. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(2):43-50 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-43-50.

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS), наряду с периодической болезнью, относится к группе семейных периодических лихорадок – редких наследственных аутовоспалительных заболеваний. Характеризуется приступами лихорадки, которые возникают без явной причины, сопровождаются болями в животе, макулопапулезной сыпью, болями в мышцах и суставах и лабораторными признаками воспаления и продолжаются от 5 дней до 3 недель. Персистенция аутовоспаления при TRAPS может привести к развитию АА-амилоидоза. В статье на примере двух наблюдений обсуждаются сложности диагностики и методы лечения TRAPS.

**Ключевые слова.** Аутовоспаление, TRAPS, АА-амилоидоз, интерлейкин-1, канакинумаб.

**С.В. Моисеев.** Периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (*tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome – TRAPS*) – это редкое моногенное аутовоспалительное заболевание, которое передается по аутосомно-доминантному типу. TRAPS был впервые описан в 1982 г. у 16 членов большой ирландской семьи в трех поколениях [1]. Все они жаловались на приступы лихорадки, сопровождавшейся миалгиями и кожными высыпаниями, а также болями в животе, лейкоцитозом и повышением СОЭ. Позднее М. McDermott и соавт. установили, что причиной TRAPS являются мутации гена *TNFRSF1A*, кодирующего рецептор фактора некроза опухоли (ФНО) 1 типа, и впервые предложили концепцию аутовоспаления как

основы патогенеза ряда наследственных заболеваний, сопровождающихся генетически обусловленным нарушением врожденного иммунитета [2].

Особенностью аутовоспалительных заболеваний является развитие локализованного или системного воспаления при отсутствии аутоиммунных нарушений, связанных с продукцией аутоантител В-лимфоцитами или агрессией аутореактивными Т-лимфоцитами. При этом воспаление обеспечивается исключительно силами фагоцитов системы врожденного иммунитета [3]. Первоначально к этой группе относили несколько редких моногенных заболеваний, таких как периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка), криопирин-ассоциированный синдром и др., однако постепенно количество известных наследственных аутовоспалительных заболеваний увеличивалось и сегодня исчисляется несколькими десятками. При некоторых аутовоспалительных заболеваниях, в частности болезни Стилла взрослых или идиопатическом рецидивирующем перикардите, первичный генетический дефект не установлен, в связи с чем их развитие связывают с множественной экспрессией провоспалительных генов. Аутовоспаление имеет важное значение и в патогенезе более распространенных воспалительных заболеваний, в том числе подагрического артрита, воспалительных заболеваний кишечника и др. Более того, оно вносит определенный вклад и в развитие “классических” аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка или АНЦА-ассоциированные васкулиты. Соответственно, иммуновос-



палительные заболевания можно рассматривать как континуум, предполагающий взаимодействие врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета и преобладание тех или иных нарушений [4,5]. Каковы механизмы развития TRAPS и его основные клинические проявления?

**В.В. Рамеев.** TRAPS — это системное аутовоспалительное заболевание, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлено мутациями в гене *TNFRSF1A*, кодирующем р55 субъединицу рецептора ФНО- $\alpha$  [6]. В настоящее время известно более 170 миссенс мутаций этого гена, которые затрагивают главным образом 3 и 4 экзоны [7]

Известно, что рецепция клеткой сигнала от ФНО- $\alpha$  воспринимается через два типа рецепторов. Рецепторы 1-го типа содержат так называемый “домен смерти”, через который по сигнальной системе TRADD/FADD происходит индукция активности каспаз 8-го типа, синтез церамида, что завершается апоптозом клетки. На модели культуры опухолевых клеток этот эффект сопровождался их гибелью, что и дало повод называть цитокин фактором некроза. Рецепторы 2-го типа, в целом, противодействуют эффектам от рецепторов 1-го типа через собственную сигнальную систему, опосредуемую белком RIP-1 и вызывающую активацию экспрессии антиапоптотического белка-1. Существует также третья сигнальная система TRAF-2/5, которую запускают оба типа рецепторов. Эта сигнальная система при посредстве NF- $\kappa$ B позволяет ФНО- $\alpha$  реализовывать свои функции как продукту гена главного комплекса совместимости III класса по обеспечению процессинга антигенов. Таким образом, сложные механизмы воздействия ФНО- $\alpha$  на клетку отражают его длительную эволюцию как участника системы главного комплекса гистосовместимости к функционированию в качестве провоспалительного цитокина и объясняют нередко противоречивые биологические эффекты этого цитокина.

При TRAPS мутация поражает рецепторы 1-типа, что и находит отражение в обозначении гена этого рецептора цифрой 1 — *TNFRSF1A*. Мутация рецептора приводит к нарушению шеддинга (смывания) комплекса рецептор-ФНО- $\alpha$  с поверхности клетки. При этом комплекс становится фактором гиперстимуляции клетки. Такой мощный проапоптотический эффект, вероятно, является одним из факторов внутриклеточного стресса, характерного для TRAPS. С другой стороны, накопленные мембраной клеток несываемые комплексы рецептор-цитокин воспринимаются клеткой как аномальные белки, подлежащие элиминации, что приводит к активации системы внутриклеточной деградации белков, а комплекс рецептор-цитокин подвергается эндоцитозу и разрушению в фаголизосомах. Этот процесс обозначается термином аутофагия, требует значительных затрат энергии и в условиях массового эндоцитоза аномальных белковых комплексов становится решающим фактором внутриклеточного стресса, результатом которого является мощная гиперпродукция интерлейкина (ИЛ)-1

[8]. Именно этому механизму придают ведущее значение в реализации воспаления при TRAPS [6,8].

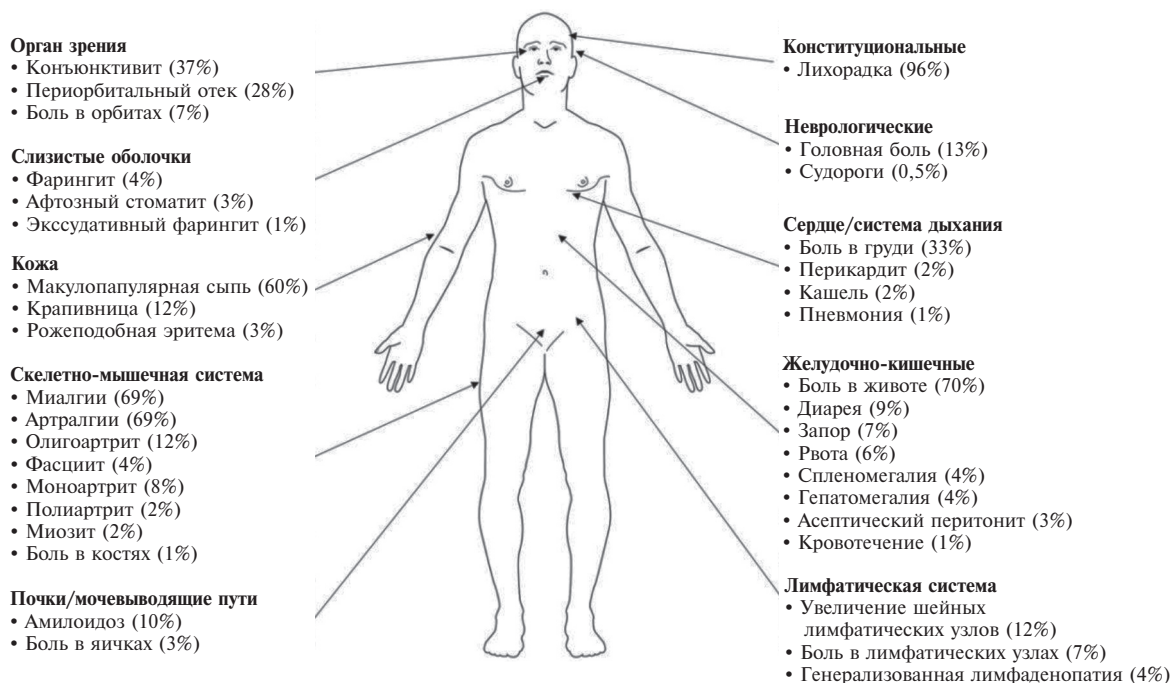
Попутно заметим, что дисфункция системы аутофагии является ведущим локальным механизмом амилоидогенеза в тканях, а постоянное раздражение системы аутофагии становится одной из причин высокой частоты амилоидоза при аутовоспалительных заболеваниях.

**Л.В. Лысенко (Козловская).** Основное проявление TRAPS — приступы лихорадки, которые возникают без явной причины или под действием факторов окружающей среды (эмоциональное напряжение, физические нагрузки, инфекции, травма и т.п.) и сопровождаются болями в животе, макулопапулезной сыпью, болями в мышцах и суставах и другими симптомами. Обычно эпизоды лихорадки развиваются каждые 4-6 недель и продолжаются от 5 дней до 3 недель [7]. Сходные проявления отмечаются и при ряде других системных аутовоспалительных заболеваний, которые в зарубежной литературе называют “семейными периодическими лихорадками”. Наряду с TRAPS, они включают в себя периодическую болезнь (семейную средиземноморскую лихорадку), криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) и синдром недостаточности мевалонаткиназы/гипериммуноглобулинемии D (HIDS/MKD). Клиническую картину TRAPS и трудности распознавания заболевания иллюстрирует следующее наблюдение.

**М.В. Барсуку.** Пациент П. в возрасте 24 лет перенес острый моноартрит большого пальца правой стопы. Учитывая повышение уровня мочевой кислоты до 500-600 мкмоль/л, диагностирована подагра, которая периодически рецидивировала. Через 5 лет сформировались периартикулярные тофусы. Пациент связывал атаки подагры с эпизодами употребления алкоголя и в дальнейшем практически отказался от его употребления. Подагра более не рецидивировала, однако сохранялась гиперурикемия, беспокоили артралгии, отмечалась почечная колика с отхождением гладких светлых конкрементов.

В возрасте 30 лет впервые развился приступ болей в животе, сопровождавшийся лихорадкой до 39°C, тошнотой и изжогой и продолжавшийся 3 дня. На протяжении последующих 40 лет приступы болей повторялись один раз в 1-2 года. Иногда они сопровождались симптомами раздражения брюшины, что давало основание обсуждать диагноз аппендицита, однако врачи всякий раз удерживались от оперативного вмешательства. Пациент привык к этим болям и старался не обращаться к врачам по их поводу, чтобы избежать ненужного хирургического вмешательства. При обследовании отмечалось стойкое повышение содержания С-реактивного белка (СРБ) до 45 мг/л.

У дочери с 29 лет также эпизоды лихорадки, артралгий и миалгий длительностью от 4 до 30 дней, которые развивались с интервалами от 2 недель до нескольких лет. Во время приступа уровень СРБ повышался до 50-80 мг/л, но вне приступа оставался нормальным. В возрасте 37 лет обследована в НИИ ревматологии им. В.А.



**Рис. 1. Клинические проявления TRAPS [6]**

Насоновой. Ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор и антитела к цитоплазме нейтрофилов не обнаружены. Учитывая наличие приступов у отца, обсуждался диагноз семейной периодической лихорадки. При молекулярно-генетическом исследовании мутации генов периодической болезни (*MEFV*), криопирин (*NLRP3*) и мевалонаткиназы (*MVK*) не выявлены, но обнаружена мутация гена рецептора ФНО- $\alpha$  (*TNFSFR1A Arg121Trp*). Установлен диагноз TRAPS.

При молекулярно-генетическом исследовании у нашего пациента, которому к этому времени исполнилось 70 лет, также были выявлены мутации того же гена (кроме замены аргинина на триптофан в положении 121 определялась замена аргинина на глутамин в том же положении). Таким образом, TRAPS был диагностирован спустя 40 лет после появления первого приступа. С лета 2021 г. пациент получает лечение канакинумабом, которое привело к прекращению приступов болезни и нормализации содержания СРБ. Дочь лечение в настоящее время не получает в связи с кормлением новорожденного ребенка.

**С.О. Салугина.** С. Cudrici и соавт. обобщили клинические проявления TRAPS у 209 пациентов, которые были включены в ранее опубликованные исследования (рис. 1) [6]. Ведущим симптомом заболевания были приступы лихорадки, которая наблюдалась практически у всех пациентов (96%) и обычно сопровождалась болями в животе (70%), артралгиями/миалгиями (69%) и эритематозными высыпаниями (60%). Реже встречались боль в груди (33%), острый конъюнктивит (37%), перiorбитальный отек (28%), артрит (22%), лимфаденопатия (16%), увеличение печени и/или селезенки (4%) и головная боль (13%). Причиной болей в животе

и грудной клетки при TRAPS является воспаление серозных оболочек, вызывающее рецидивирующие эпизоды асептического перитонита, перикардита и плеврита. Во время приступа всегда определяются лабораторные признаки воспаления, такие как увеличение содержания СРБ и СОЭ, тромбоцитоз и нейтрофильный лейкоцитоз. Между приступами содержание СРБ и СОЭ чаще нормализуются, но могут оставаться повышенными.

Приступы обычно начинаются в детском возрасте, хотя могут появиться в старшем или даже пожилом возрасте. По данным международного регистра Eurofever/EUROTRAPS, в который включено 158 пациентов с TRAPS, у 22% пациентов начало заболевания было зарегистрировано в возрасте старше 18 лет, а у 9% – старше 30 лет (максимум в 63 года) [7]. Необходимо также учитывать, что диагноз редких системных аутовоспалительных заболеваний, как и в наших двух наблюдениях, часто устанавливается с большим опозданием, иногда спустя десятилетия после появления первых симптомов. Например, среди 1049 пациентов с различными моногенными аутовоспалительными заболеваниями, включенных в международный регистр Eurofever, медиана срока от начала болезни до установления диагноза составила 7,3 года (от 0,3 до 76 лет) [9], а при TRAPS – 10,3 года (от 0 до 77 лет) [7]. Как указано выше, для установления диагноза у нашего пациента потребовалось 40 лет, причем мутации гена *TNFSFR1A* была выявлена при семейном скрининге.

В регистре Eurofever/EUROTRAPS медиана ежегодного количества приступов TRAPS составила 7,7, однако этот показатель вариабельный, что подтверждают наши наблюдения.

**С.В. Моисеев.** Сходные клинические проявления (лихорадка, артралгии/артрит, миалгии, кожные высыпания и т.п.) наблюдаются при системных аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка. Что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике?

**Н.В. Чеботарева.** У взрослых пациентов при наличии длительного анамнеза (месяцы или годы) дифференциальная диагностика семейных периодических лихорадок и аутоиммунных заболеваний обычно не представляет больших трудностей. При опросе прежде всего обращает на себя внимание стереотипность приступов TRAPS, их преходящий характер и отсутствие каких-либо симптомов в межприступные интервалы. Хотя изменения лабораторных показателей сходны с таковыми при аутоиммунных заболеваниях, специфические лабораторные нарушения (антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, ревматоидный фактор и т.п.) при TRAPS, как и других семейных периодических лихорадках, обычно не определяются. Однако длительно нелеченный TRAPS вследствие персистенции аутовоспаления может вторично активировать и систему специфического иммунитета. Так, длительная гиперпродукция интерлейкина-6 является мощным стимулятором В-лимфоцитов, в этом случае возможно обнаружение аутоантител в умеренно повышенных титрах.

Следует отметить, что примерно у 60% больных с TRAPS приступы возникают нерегулярно. Среди пациентов, включенных в регистр Eurofever/EUROTRAPS, регулярные приступы отмечались только в 12% случаев, хотя у детей они наблюдались чаще, чем у взрослых (26% и 5%, соответственно;  $p < 0,05$ ) [7]. У 25% пациентов приступы развивались под действием различных триггеров, таких как эмоциональное напряжение, менструации, инфекции, физические нагрузки и вакцинация. В пользу наследственного генеза заболевания могут свидетельствовать начало приступов в детском возрасте и положительный семейный анамнез (примерно в 80% и 40% случаев, соответственно). При анализе последнего следует учитывать возможную вариабельность фенотипов заболевания у родственников пробанда. В наших наблюдениях именно наличие похожих приступов у отца и его дочери позволило заподозрить наследственное заболевание и послужило основанием для молекулярно-генетического исследования.

Сложнее установить диагноз в начале заболевания, когда короткий анамнез не дает возможности оценить стереотипное течение TRAPS, особенно при наличии более длительных интервалов между приступами. В заблуждение может ввести и ложноположительный эффект эмпирической терапии антибиотиками или глюкокортикостероидами, которую нередко назначают при наличии лихорадки и лабораторных признаков воспаления. Если лихорадка сочетается с болями в животе, признаками перитонита и нейтрофильным лейкоцитозом, приходится исключать острые хирургические заболевания, прежде всего аппендицит. Таким пациентам нередко проводят оперативные вмешательства, иногда

повторные. При непродолжительных приступах исключить хирургическое заболевание позволяет быстрое улучшение состояния пациента без какого-либо лечения.

**С.В. Моисеев.** Приступы болей в животе характерны для периодической болезни. Как отличить TRAPS от этого заболевания и других семейных периодических лихорадок? Существуют ли классификационные критерии этих заболеваний? Какова роль молекулярно-генетического исследования в диагностике TRAPS?

**Л.В. Лысенко (Козловская).** Приступы абдоминалгий и торакалгий, обусловленные асептическим воспалением серозных оболочек, наблюдаются как при TRAPS, так и периодической болезни. Боли в животе, сопровождающиеся рвотой и диареей, а также шейным лимфаденитом, часто встречаются и у пациентов с MKD/HIDS – аутосомно-рецессивным заболеванием, связанным с мутациями гена *MVK*, которые приводят к дефициту мевалонаткиназы и дисфункции гуанозинтрифосфатазы, активирующей пириновую инфламмасому. При периодической болезни приступы болей в животе обычно короткие и продолжаются несколько дней, в то время как для TRAPS характерны более длительные приступы. По данным регистра Eurofever/EUROTRAPS, у 68% пациентов с TRAPS приступы продолжались более 7 дней, в том числе у 14% – более 14 дней [7]. Однако длительность приступов не позволяет надежно дифференцировать два заболевания, так как при периодической болезни приступы могут затягиваться, а у трети пациентов с TRAPS они продолжаются менее 7 дней. У обследованного нами пациента приступы боли в животе были короткими и обычно продолжались не более 3 дней. Для диагностики периодической болезни важное значение имеет этническая принадлежность пациента. В России это заболевание чаще встречается у армян, реже – у представителей некоторых других национальностей (азербайджанцев, греков, евреев и др.), однако этнический критерий также бывает ненадежным [10].

Для подтверждения диагноза необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование, хотя оно не всегда доступно и нередко не позволяет установить нозологический диагноз, особенно если тестируются не все гены, мутации которых могут привести к развитию аутовоспалительных заболеваний [11]. Результаты генетического исследования могут оказаться мало информативными, если определяются мутации, клиническое значение которых еще не известно [12].

Недавно были предложены классификационные критерии, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики моногенных системных аутовоспалительных заболеваний, если приступы лихорадки в сочетании с повышением содержания белков острой фазы (СОЭ, СРБ и/или SAA) продолжаются в течение по крайней мере 6 мес и исключены другие причины воспаления [13]. Эти критерии могут применяться как при наличии, так и отсутствии результатов молекулярно-генетического исследования.

Если у пациента выявлена мутация гена *TNFRSF1A*, то диагноз TRAPS может быть установлен при наличии по крайней мере одного из перечисленных ниже признаков (или двух при наличии мутации неопределенно клинического значения):

- Длительность приступов  $\geq 7$  дней
- Миалгии
- Мигрирующая сыпь
- Перiorбитальный отек
- Семейный анамнез

Если результатов молекулярно-генетического исследования нет или мутация гена *TNFRSF1A* не обнаружена, то для диагностики TRAPS необходимо набрать по крайней мере 5 баллов при анализе наличия/отсутствия следующих признаков:

**Наличие:**

- Лихорадка  $\geq 7$  дней (2 балла)
- Лихорадка 5-6 дней (1 балл)
- Мигрирующая сыпь (1 балл)
- Перiorбитальный отек (1 балл)
- Миалгии (1 балл)
- Семейный анамнез (1 балл)

**Отсутствие:**

- Афтозный стоматит (1 балл)
- Тонзиллофарингит (1 балл)

В целом, эти клинические критерии характеризуются меньшей надежностью, чем клинические критерии периодической болезни и, скорее, могут быть основанием для проведения дифференциального диагноза по результатам полноэкзомного секвенирования.

**С.В. Моисеев.** Чем угрожает TRAPS? Каковы возможные осложнения этого заболевания?

**В.В. Рамеев.** Основное осложнение TRAPS, как и любого другого моногенного аутовоспалительного заболевания, – АА-амилоидоз [14]. Среди 158 пациентов с TRAPS, включенных в международный регистр Eurofever/EUROTRAPS, развитие этого осложнения наблюдали в 16 (10%) случаях (медиана возраста 43 года, диапазон от 20 до 77 лет) [7]. У пациентов с АА-амилоидозом длительность основного заболевания была ожидаемо больше, чем у пациентов, у которых признаки амилоидоза отсутствовали (39 и 19 лет, соответственно;  $p < 0,001$ ), причем в 13 из 16 случаев первые симптомы появились в детском возрасте. Развитие АА-амилоидоза при TRAPS иллюстрирует следующее наблюдение.

**А.В. Новиков.** Пациентка К. С 21-летнего возраста ежегодно беспокоят приступы лихорадки, сопровождавшиеся болями и припуханием суставов кистей. При обращении к ревматологу в связи с кратковременным характером артритов, отсутствием деструкции суставов обсуждали диагноз реактивного артрита. Вне приступа отмечалось нормальное содержание СРБ. Ревматоидный фактор не определялся. В возрасте 30 лет появились отеки ног, увеличение селезенки, небольшая протеинурия, выраженная анемия (гемоглобин менее 80 г/л), лейкоцитоз и тромбоцитоз. При обследовании у гематолога (стерильная пункция, иммунохимическое

исследование, определение филадельфийской хромосомы) данных за хроническое миелопролиферативное или другое гематологическое заболевание не выявлено. Отмечено повышение сывороточного уровня креатинина до 260 мкмоль/л. Развитие анемии связывали с хронической почечной недостаточностью. Через год, в возрасте 31 года, после острой респираторной вирусной инфекции отмечено нарастание отеков и увеличение протеинурии до 3,5 г/сут. Содержание креатинина в сыворотке составляло 1300-1500 мкмоль/л, в связи с чем начато лечение гемодиализом, а также эритропоэтином и препаратами железа. При биопсии десны и подкожной жировой клетчатки выявлен амилоид. Внепочечных проявлений амилоидоза не обнаружено, в частности толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки составляла 10-11 мм, фракция выброса левого желудочка и показатели трансмитрального потока не изменены, амплитуда желудочковых комплексов в стандартных отведениях ЭКГ не снижена.

Для дифференциальной диагностики аутовоспалительного заболевания, осложнившегося вторичным АА-амилоидозом, и наследственного транстретинового амилоидоза проведено молекулярно-генетическое исследование. Обнаружена гетерозиготная мутация гена *TNFRSF1A* с заменой цистеина на аргинин в 59 положении (*Cys59Arg*). Мутации генов криопирин, пирин, мевалонаткиназы и транстретина отсутствовали. Все члены семьи русские, о заболеваниях отца не осведомлена, по материнской линии анамнез не отягощен. Установлен диагноз TRAPS и вторичного АА-амилоидоза. Начато лечение канакинумабом, которое привело к устойчивой нормализации уровней острофазовых маркеров воспаления. Снижение воспалительной активности позволило подготовить пациентку к трансплантации почки, которая была выполнена в возрасте 32 лет. В течение 2 лет трансплантат функционирует удовлетворительно, признаки амилоидоза в трансплантате в виде протеинурии или ухудшения почечной функции нет.

**С.В. Моисеев.** Как заподозрить АА-амилоидоз при TRAPS и других моногенных аутовоспалительных заболеваниях? Чем он отличается от других вариантов амилоидоза?

**Н.М. Буланов.** Предшественником АА-амилоида является сывороточный амилоидный А-протеин (SAA) – белок острой фазы, содержание которого в крови повышается при воспалении, поэтому АА-амилоидоз может развиваться при любом хроническом воспалительном заболевании, особенно если оно плохо поддается лечению. Вероятность развития АА-амилоидоза выше при длительном сохранении воспаления, в том числе субклинического, признаком которого может служить стойкое повышение содержания СРБ. Диагноз амилоидоза необходимо подтвердить при гистологическом исследовании, причем альтернативой биопсии почки может быть исследование слизистой оболочки желудка или прямой кишки или подкожно-жировой клетчатки,

хотя при отрицательном результате биопсии этих тканей необходимо все же выполнить биопсию почки. Ведущее проявление АА-амилоидоза – поражение почек, которое проявляется нарастающей протеинурией при отсутствии изменений мочевого осадка, в частности микрогематурии, и приводит к развитию хронической почечной недостаточности. Отложения АА-амилоидоза, как и при других типах системного амилоидоза, можно обнаружить в разных органах и тканях, однако клинические проявления их поражения чаще всего отсутствуют. Если у пациента с амилоидозом определяются признаки поражения сердца (снижение амплитуды комплекса QRS на ЭКГ, симметричное утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, дилатация левого предсердия при отсутствии существенного снижения фракции выброса левого желудочка, застойная сердечная недостаточность, плохо поддающаяся лечению), необходимо в первую очередь исключать AL-амилоидоз, который относят к группе плазмоклеточных дискразий, а также реже встречающийся ATTR-амилоидоз. В представленном наблюдении более вероятным представлялось наличие АА-амилоидоза, учитывая наличие воспалительного заболевания, тяжелое поражение почек (нефротический синдром и хроническая почечная недостаточность, потребовавшая заместительной почечной терапии), отсутствие признаков поражения сердца и/или периферической нервной системы, характерных для ATTR-амилоидоза. Исключить AL-амилоидоз позволяло отсутствие моноклональной секреции легких цепей иммуноглобулинов при иммунохимическом исследовании.

**В.В. Рамеев.** АА-амилоидоз наблюдается и при других моногенных аутовоспалительных заболеваниях, прежде всего периодической болезни. Причинами АА-амилоидоза могут быть также хронические инфекционные заболевания (туберкулез, остеомиелит, бронхэктазы, аспергиллез, муковисцидоз и др.), иммуновоспалительные ревматические болезни (ревматоидный артрит, псориатический артрит, спондилоартрит, подагра, артериит Такаясу, болезнь Бехчета), злокачественные опухоли [15,16]. В последние годы распространенность АА-амилоидоза и его доля в структуре системного амилоидоза снизились [17], что отражает повышение эффективности лечения хронических воспалительных заболеваний, в том числе за счет широкого применения базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях и колхицина при периодической болезни. Например, в исследовании, проводившемся в Турции, у детей с периодической болезнью было выявлено снижение частоты диагностики АА-амилоидоза с 12% в 1978-1990 гг. до 2% после 2000 г. ( $p < 0,001$ ) [18].

Иногда, как в нашем наблюдении, АА-амилоидоз с поражением почек оказывается первым проявлением, заставляющим обсуждать диагноз аутовоспалительного заболевания [19]. В одном исследовании диагноз АА-

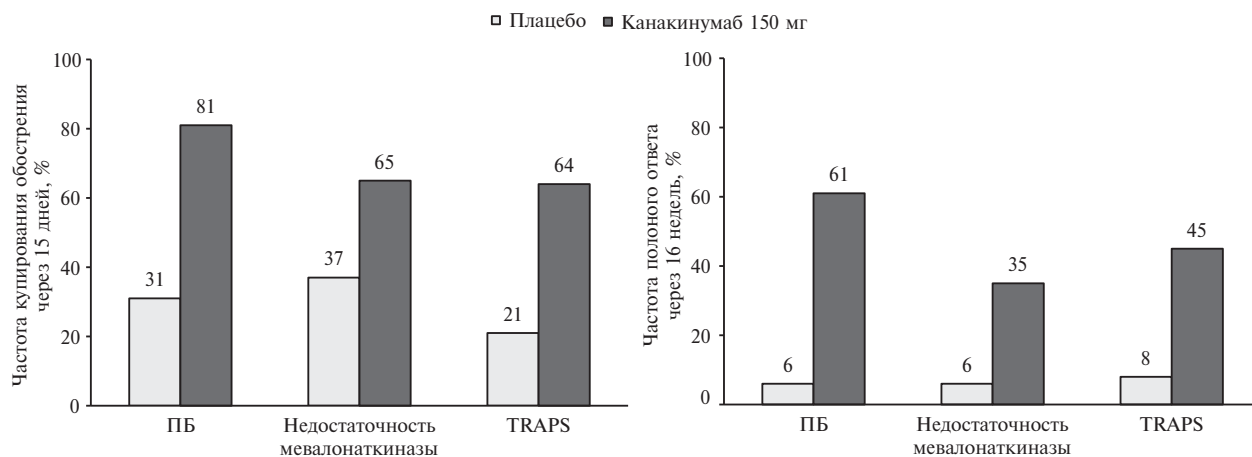
амилоидоз предшествовал диагнозу основного заболевания у 40 из 41 пациента с TRAPS [20], что, скорее, свидетельствует о смазанном, преимущественно субклиническом, течении TRAPS, создававшем иллюзию опережающего развития амилоидоза.

**С.В. Моисеев.** Каковы современные подходы к лечению TRAPS? Можно ли предупредить появление приступов этого заболевания и развитие АА-амилоидоза?

**В.В. Рамеев.** Для уменьшения признаков воспаления у пациентов с TRAPS, как и другими моногенными аутовоспалительными заболеваниями, нередко применяют глюкокортикостероиды, хотя длительная терапия препаратами этой группы не влияла на частоту приступов заболевания и развитие АА-амилоидоза [6]. Основой лечения периодической болезни является колхицин, однако при TRAPS он значительно менее эффективен [21]. Результаты применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  при TRAPS оказались противоречивыми. В сериях наблюдений и неконтролируемых исследованиях этанерцепт вызывал уменьшение частоты приступов заболевания и содержания белков острой фазы у части пациентов с TRAPS [22], однако эффект этого препарата часто оказывается неполным и со временем уменьшается [21]. Другие ингибиторы ФНО- $\alpha$ , в том числе инфликсимаб и адалимумаб, в некоторых случаях вызывали даже парадоксальное увеличение тяжести обострений TRAPS [6].

Хотя механизмы развития TRAPS и других моногенных аутовоспалительных заболеваний отличаются, тем не менее, общим медиатором при аутовоспалительных состояниях является ИЛ-1 $\beta$ , что послужило основанием для изучения блокаторов этого цитокина, в частности канакинумаба – человеческого моноклонального IgG1 антител к ИЛ-1 $\beta$ , которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. В отличие от анакинры, канакинумаб оказывает длительное действие, что позволяет вводить его один раз в месяц или даже реже.

Эффективность канакинумаба при семейных периодических лихорадках была установлена в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CLUSTER, в которое были включены 46 больных TRAPS, 63 больных колхицинрезистентной периодической болезнью и 72 пациента с МКД/НДС [23]. У всех пациентов диагноз был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании, а течение заболевания было тяжелым. Первичной конечной точкой исследования служила доля пациентов, у которых был достигнут полный ответ через 15 дней (индекс активности  $< 2$  и уровень СРБ  $\leq 10$  мг/л) и отсутствовали новые обострения в течение 16 недель. Через 15 дней частота купирования обострения TRAPS в группе канакинумаба была достоверно выше, чем в группе плацебо (рис. 2). Еще более выраженное преимущество канакинумаба перед плацебо было выявлено при анализе первичной конечной точки. Частота полного ответа у пациентов с TRAPS составила 45% и 8%, соответственно. При включении в анализ пациентов, у которых дозах кана-



**Рис. 2. Эффективность канакинумаба у пациентов с TRAPS, колхицинрезистентной периодической болезнью (ПБ) и MKD/HIDS в исследовании CLUSTER**

кинумаба была увеличена до 300 мг каждые 4 недели в связи с недостаточной эффективностью лечения, частота полного ответа увеличилась до 73%. Продолжение лечения канакинумабом у больных, достигших полного ответа, позволяло сохранить достигнутый эффект в течение 24 недель у 83% больных TRAPS. Сходные результаты были получены у пациентов с колхицинрезистентной периодической болезнью и MKD/HIDS (рис. 2). Канакинумаб по эффективности превосходил плацебо во всех возрастных группах пациентов, в том числе от 2 до <12 лет, от 12 до <18 лет, 18 лет и старше.

Через 40 недель уровень SAA снизился во всех когортах больных. К этому сроку медиана его концентрации у пациентов с TRAPS составляла 10,5 мг/л, причем в двух третях случаев содержание SAA было ниже 20 мг/л, что ассоциируется с подавлением развития или прогрессирования AA-амилоидоза. Адекватная противовоспалительная терапия обоснована и у пациентов с AA-амилоидозом, уже начавших лечение диализом, для подготовки их к трансплантации почки и профилактики развития амилоидоза в трансплантате.

Результаты исследования CLUSTER позволяют рассматривать канакинумаб как препарат первой линии в лечении TRAPS. В рекомендациях Европейского альянса ассоциаций ревматологов и Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR) указано, что блокаторы ИЛ-1 по эффективности, в том числе частоте достижения ремиссии TRAPS и профилактике отдаленных осложнений, превосходят другие генно-инженерные биологические препараты и стандартные базисные противовоспалительные препараты [24].

**С.В. Моисеев.** Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что позднее распознавание TRAPS чаще всего определяется не трудностями его диагностики, а низкой информированностью врачей о моногенных системных аутовоспалительных заболеваниях. Предполагать TRAPS следует при наличии стереотипных приступов лихорадки, которые сопровождаются кожными высыпаниями, миалгиями/артралгиями, болями в

животе и/или изменениями со стороны органа зрения, часто начинаются в детском возрасте и обычно продолжаются в течение более 7 дней. Во время приступов, а иногда и в межприступные периоды, определяются лабораторные признаки воспаления (увеличение СОЭ и содержания СРБ, нейтрофильный лейкоцитоз и др.), но отсутствуют в типичном случае специфические аутоантитела, характерные для аутоиммунных заболеваний. Похожие приступы наблюдаются и при других заболеваниях этой группы, в частности периодической болезни, поэтому для дифференциальной диагностики важное значение имеют результаты молекулярно-генетического исследования.

При всех моногенных системных аутовоспалительных заболеваниях возможно развитие AA-амилоидоза почек, который проявляется нарастающей протеинурией и приводит к хронической почечной недостаточности. Как и при других воспалительных заболеваниях в ревматологии хроническое аутовоспаление, в том числе при TRAPS, является фактором риска раннего атеросклероза, что может рассматриваться как еще одно показание для активного лечения субклинически текущего воспаления.

Общим для всех семейных периодических лихорадок является повышение содержания ИЛ-1, который играет ключевую роль в их патогенезе. Соответственно, для лечения TRAPS и других моногенных аутовоспалительных заболеваний применяют ингибиторы ИЛ-1, в частности канакинумаб, эффективность которого подтверждена в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании. Длительная терапия такими препаратами необходима не только для предупреждения приступов, но и профилактики развития AA-амилоидоза.

**Конфликт интересов:** нет.

- Williamson LM, Hull D, Mehta R, et al. Familial Hibernian fever. Q J Med 1982;51(204):469-80.
- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell 1999;97(1):133-44.
- Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных аутовос-

- палительных заболеваний. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):5-13 [Moiseev S, Rameev V. Differential diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(2):5-13 (In Russ.)].
4. Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):22–30.
  5. Szekanecz Z, McInnes I, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:585–95.
  6. Cudrici C, Deutch N, Aksentijevich I. Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): current perspectives. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3263.
  7. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2160–7.
  8. Nakamura Sh, Yoshimori T. Autophagy and longevity. *Mol Cells* 2018;41:65–72.
  9. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1177–82.
  10. 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):56–68. [Rameev VV, Simonyan AKh, Bogdanova MV, et al. Familial Mediterranean fever: diagnosis and treatment. *Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):56–67 (In Russ.)].
  11. Ter Haar NM, Eijkelboom C, Cantarini L, et al; Eurofever registry and the Pediatric Rheumatology International Trial Organization (PRINTO). Clinical characteristics and genetic analyses of 187 patients with undefined autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1405–11.
  12. Schnappauf O, Aksentijevich I. Current and future advances in genetic testing in systemic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 6):vi44–55.
  13. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al; Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1025–32.
  14. Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях. *Клин фармакол тер* 2021;30(4):52–61 [Rameev V, Moiseev S, Kozlovskaya L. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(4):52–61 (In Russ.)].
  15. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Анализ современной этиологии АА-амилоидоза и оценка влияния ее изменений на диагностику и подходы к лечению. *Терапевтический архив* 2021;93(6):672–8 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, et al. The analysis of secondary AA-amyloidosis current etiology and its influence on the approaches for diagnosis and treatment. *Terapevticheskii Arkhiv* 2021;93(6):672–8 (In Russ.)].
  16. Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid* 2020;27(1):1–12.
  17. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and survival trends in amyloidosis, 1987–2019. *N Engl J Med* 2020;82(16):1567–8.
  18. Akse-Onal V, Sa E, Ozen S, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *Eur J Pediatr* 2010;169(8):971–4.
  19. Laney T, Loeffler JM, Rowczenio DM, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum* 2013;65:1116–21.
  20. Delaleu J, Deshayes S, Rodrigues F, et al. Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS) related AA amyloidosis: a national case series and systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2021 Mar 14:keab252.
  21. Ter Haar N, Lachmann H, Ezen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):678–85.
  22. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012;64(3):908–13.
  23. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908–19.
  24. Romano M, Arici ZS, Piskin D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis* 2022;81(7):907–21.

## Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)

V. Rameev<sup>1</sup>, L. Lysenko (Kozlovskaya)<sup>1</sup>,  
S. Salugina<sup>2</sup>, N. Chebotareva<sup>1</sup>, N. Bulanov<sup>1</sup>,  
A. Novikov<sup>1</sup>, M. Barsuk<sup>1</sup>, S. Moiseev<sup>1</sup>

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

Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) belongs to a group of rare hereditary autoinflammatory diseases (familial periodic fevers). TRAPS is characterized by the periodic occurrence of fever, abdominal pain, maculopapular rash, arthralgia/myalgia and laboratory signs of inflammation that persist for 5 days to 3 weeks. AA-amyloidosis can complicate persisting autoinflammation in TRAPS. The authors report two cases of TRAPS and discuss its diagnosis and treatment.

**Key words.** *Autoinflammation, TRAPS, AA-amyloidosis, interleukin-1, canakinumab.*

**Conflict of interest:** none declared.

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

**To cite:** Rameev V, Lysenko (Kozlovskaya) L, Salugina S, et al. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):43–50 (In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-43-50.

# Персонализированный подход к ведению пациентов с болезнью Стилла взрослых: вызовы клинической практики

А.А. Завражнова<sup>1</sup>, Е.С. Кувардин<sup>1</sup>, В.Ю. Мячикова<sup>1</sup>, А.К. Хаджидис<sup>3</sup>,  
Н.А. Анохина<sup>1</sup>, М.А. Андриянова<sup>1</sup>, Я.И. Козлова<sup>4</sup>, А.Л. Маслянский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова”, <sup>2</sup>ФГБОУ ВО “СанктПетербургский государственный университет”, <sup>3</sup>СПбГБУЗ “Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий”, <sup>4</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Для корреспонденции:**  
А.А. Завражнова.  
НМИЦ им. В.А. Алмазова.  
197341, Санкт-Петербург,  
ул. Акkuratова, 2.  
simfik2@mail.ru

**Для цитирования:**  
Завражнова А.А., Кувардин Е.С., Мячикова В.Ю. и др. Персонализированный подход к ведению пациентов с болезнью Стилла взрослых: вызовы клинической практики. Клин фармакол тер 2023;23(2):51-58 [Zavrzhnova A, Kuvardin E, Myachikova V, et al. Targeted treatment challenges in patients with adult-onset Still's disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(2): 51-58 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-51-58.

Болезнь Стилла взрослых — системное ревматическое заболевание, в основе которого лежит аутовоспаление, опосредованное интерлейкином (ИЛ)-1. В связи с низкой распространенностью и неоднородностью клинического течения, подходы к ведению пациентов с болезнью Стилла взрослых не унифицированы, а каждый клинический случай представляет собой особую задачу, которая, как правило, требует работы мультидисциплинарной команды, а также глубокого анализа опубликованной клинической практики. В представленной статье описаны дебют и тактика лечения болезни Стилла взрослых у молодой женщины во время беременности. Особенности наблюдения были низкая эффективность стандартной терапии и развитие выраженной кожной реакции в местах введения антагониста рецептора ИЛ-1, что потребовало проведения десенсибилизации.

**Ключевые слова.** *Болезнь Стилла взрослых, анакинра, антагонист рецептора ИЛ-1, беременность, десенсибилизация к лекарствам.*

**А.Л. Маслянский.** Болезнь Стилла взрослых (БСВ) представляет собой системное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, основные клинические проявления которого включают ежедневные резкие подъемы температуры тела выше 39°C, артралгии или артриты, быстро исчезающую макулярную/макуло-папулезную кожную сыпь, лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, гиперферритинемия [1,2]. Основную роль в патогенезе БСВ отводят чрезмерной секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-37, а также фактор некроза опухоли (ФНО)-α, интерферон (ИФН)-γ [2,3]. Эпидемиология БСВ остается недостаточно изученной. По данным мировой литературы, распространенность варьирует в

пределах 1-34 случая на миллион человек с двумя пиками в возрасте 15-25 и 36-46 лет. Заболевание несколько чаще встречается у женщин [2-5].

Какие сложности возникают при диагностике болезни Стилла?

**В.Ю. Мячикова.** Клиническая картина БСВ характеризуется неоднородностью проявлений, отсутствием патогномичных симптомов и специфических лабораторных маркеров. Наиболее распространенными симптомами, встречающимися более чем у половины пациентов, являются лихорадка >39°C, сыпь, артралгии, артрит, фарингит, лимфаденопатия и миалгии. Реже (>20%) наблюдаются спленомегалия, гепатомегалия, снижение массы тела и еще реже (<20%) — плеврит, перикардит и боль в животе. Артралгии и артрит чаще имеют характер полиартикулярного поражения. Чаще всего развиваются боли в коленных, голеностопных и лучезапястных суставах (>50%), реже — в локтевых, плечевых и межфаланговых (>20%) [5].

Описаны три варианта клинического течения БСВ:

1. *Моноциклическое* (19–44% пациентов) — единичный эпизод с системными проявлениями и (потенциально) поражением суставов, который продолжается более 2 мес, но менее 1 года и завершается устойчивой ремиссией. Ремиссия может быть достигнута с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов или других иммуномодулирующих средств через несколько дней или недель.

2. *Полициклическое или рецидивирующее* (10–41%) — повторяющиеся рецидивы БСВ с интервалами от нескольких месяцев до нескольких лет на фоне иммуномодулирующего лечения или после его прекращения. В большинстве случаев отмечается сочетание



**ТАБЛИЦА 1. Критерии диагностики болезни Стилла взрослых**

	Yamaguchi M. et al. [9]	Fautrel V. et al. [10]
<i>Критерии</i>		
Большие	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лихорадка <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math> более 1 нед.</li> <li>2. Артралгии <math>\geq 2</math> нед.</li> <li>3. Папулезная незудящая сыпь</li> <li>4. Лейкоцитоз <math>\geq 10 \times 10^9/\text{л}</math>, <math>\geq 80\%</math> нейтрофилов</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лихорадка <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math></li> <li>2. Артралгии</li> <li>3. Транзиторная эритема</li> <li>4. Фарингит</li> <li>5. Относительное число нейтрофилов <math>\geq 80\%</math></li> <li>6. Фракция гликированного ферритина <math>&lt; 20\%</math></li> </ol>
Малые	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Фарингит или боли в горле</li> <li>2. Лимфоаденопатия и/или спленомегалия</li> <li>3. Увеличение активности аминотрансфераз в крови</li> <li>4. Отрицательные РФ и АНФ</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Типичная сыпь</li> <li>2. Лейкоцитоз (<math>\geq 10 \times 10^9/\text{л}</math>)</li> </ol>
<i>Критерии исключения</i>	Инфекции, злокачественные новообразования/ паранеопластический синдром, аутоиммунные заболевания	Нет
<i>Диагноз</i>	Не менее 5 критериев, из которых не менее 2 больших	4 больших критерия или 3 больших и 2 малых
<i>Оценка критериев</i>	Чувствительность 96,3%, специфичность 98,2%, PPV 94,6%, NPV 99,3% <i>Модифицированные критерии Yamaguchi:</i> критерии Yamaguchi + ферритин > ВГН: чувствительность 100%, специфичность 97,1%, PPV 87,1%, NPV 100% <i>Альтернативные модифицированные критерии Yamaguchi:</i> критерии Yamaguchi + гликированный ферритин $\leq 20\%$ : чувствительность 98,2%, специфичность 98,6%, PPV 93,0%, NPV 99,6% [3]	Чувствительность 87,0%, специфичность 98,8%, PPV 88,7%, NPV 97,5% [3]

Примечание: PPV – positive predictive value (положительная прогностическая значимость); NPV – negative predictive value (отрицательная прогностическая значимость); ВГН – верхняя граница нормы; РФ – ревматоидный фактор, АНФ – антинуклеарный фактор

поражения суставов и системных проявлений.

3. *Хроническое* (35–67%) – по крайней мере один эпизод стойких симптомов длительностью более 1 года, приводящий к хроническому и часто эрозивному поражению суставов с регулярными системными обострениями [3,6].

Также условно выделяют две формы БСВ – преимущественно системную (основные проявления – лихорадка и кожная сыпь) и преимущественно суставную (поражение суставов по типу ревматоидного артрита). В основе различия клинических проявлений, по современным представлениям, лежит гиперпродукция разных групп цитокинов [7]. Для системной формы характерны высокие уровни ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18, ИЛ-4, ИФН- $\alpha/\beta$ , ИФН- $\gamma$  и гиперферритинемия. При суставной форме хронического течения повышена активность ИЛ-17, ИЛ-23, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , тогда как уровни ИФН- $\gamma$  и ферритина снижены. В связи с этим при суставной форме может быть выше эффективность лечения блокаторами ФНО- $\alpha$ , а при системной – антагонистами ИЛ-1 или ИЛ-6 [6-8].

Для диагностики БСВ предложены различные диагностические критерии, основанные на сочетании клинических и лабораторных данных. Чаще всего используются критерии М. Yamaguchi и соавт. и В. Fautrel и соавт. (табл. 1). Ограничением первых являются критерии исключения (инфекции, злокачественные новообразования и другие ревматические заболевания), предполагающие широкое диагностическое обследование, которое может оказаться затруднительным в обычной клинической практике. Вторые критерии включают в себя определение фракции гликированного ферритина, которое мало доступно в медицинских учреждениях [3].

**А.Л. Маслянский.** Каковы современные подходы к лечению БСВ?

**В.Ю. Мячикова.** Международные рекомендации или согласительные документы, посвященные подходам к лечению БСВ, отсутствуют, хотя эта проблема обсуждается на уровне ряда национальных ревматологических ассоциаций, в частности в Японии [11] и Италии [12]. В российских рекомендациях по лечению ревматоидного артрита (2021 г.) БСВ упоминается как особая клиническая форма заболевания, однако подходы к оценке активности и лечению БСВ отдельно не сформулированы [13].

Препаратами первой линии в лечении БСВ считают системные глюкокортикостероиды в высоких начальных дозах, которые позволяют достичь клинического ответа примерно у 65% пациентов [5,6]. Учитывая риск развития нежелательных явлений, рекомендуются быстрое снижение дозы глюкокортикостероидов и полная их отмена через 6 мес или переход на поддерживающую дозу не более 5 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Одновременно с глюкокортикостероидами рекомендуется назначить стероидсберегающую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), которые препятствуют развитию стероидозависимости и стероидорезистентности и обеспечивают возможность более быстрого снижения дозы глюкокортикостероидов [5,14].

По данным ретроспективных исследований, предпочтительно применение метотрексата или циклоспорина А. Лечение метотрексатом было эффективным примерно в 60% случаев и в некоторых случаях позволяло полностью отменить глюкокортикостероиды без нарастания активности заболевания, однако уровень доказанности эффективности препарата пока недоста-

точный. Описаны отдельные примеры положительного опыта назначения азатиоприна, лефлуномида и гидроксихлорохина, однако польза их применения при БСВ также убедительно не доказана [4,5,14].

Ключевая роль ИЛ-1 и ИЛ-6 в патогенезе БСВ определяет интерес к применению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих эффекты этих цитокинов. Опубликовано большое количество клинических наблюдений, а также несколько рандомизированных клинических исследований, демонстрирующих эффективность блокаторов ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб) и ИЛ-6 (тоцилизумаб) у пациентов с БСВ, хотя ни в одном из последних первичная конечная точка (основной критерий эффективности) не была достигнута [5,7,15,16]. По мнению исследователей, это могло быть следствием недостаточного количества пациентов и/или отсутствия валидированных критериев оценки активности БСВ.

В 2021 г. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (UK National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рекомендовал применение блокатора ИЛ-1 анакинры для лечения БСВ с умеренной или высокой активностью или сохраняющейся активностью несмотря на прием НПВП или глюкокортикостероидов только при недостаточном ответе по крайней мере на два БПВП. Позже в том же году были опубликованы рекомендации Национальной службы здравоохранения Великобритании, в которых в качестве препаратов третьей линии предложено использовать тоцилизумаб или анакинру [17,18]. По мнению немецких экспертов, анакинра или канакинумаб могут применяться для лечения БСВ до назначения БПВП. Роль ингибиторов ФНО- $\alpha$  в лечении пациентов с БСВ скромная и ограничивается лишь полиартикулярной формой БСВ с минимальными системными проявлениями заболевания в случае неэффективности других вариантов терапии [5].

**А.Л. Маслянский.** Описан ли дебют БСВ у беременных? Влияет ли беременность на выбор терапевтической тактики?

**Е.С. Кувардин.** Существуют данные о возможности развития БСВ во время беременности, однако их взаимосвязь остается до конца неясной [19,20]. А. Ida и соавт. предположили, что беременность может быть одним из факторов риска развития БСВ за счет повышенного уровня ИЛ-18 в сыворотке [21]. По данным китайского когортного исследования, в которое были включены 86 пациенток, БСВ более чем в 4 раза увеличивала вероятность спонтанного аборта и преждевременных родов. Кроме того, в случае развития БСВ во время беременности или после родов отмечалась тенденция к трансформации заболевания в форму полициклического течения [22].

Большинство пациенток с БСВ во время беременности получают терапию глюкокортикостероидами, которые в высоких дозах повышают риск осложнений у матери и плода. Применение БПВП во время беремен-

ности ограничено тератогенным и эмбриотоксическим эффектами большинства представителей данной группы препаратов. Безопасность терапии ГИБП у беременных изучена недостаточно, хотя описаны несколько случаев успешного применения блокаторов цитокинов, в частности анакинры, для контроля активности заболевания и минимизации использования глюкокортикостероидов [23-25].

Примером БСВ, резистентной к стандартной терапии, у беременной пациентки является следующее наблюдение.

**А.А. Завражнова.** Пациентка 28 лет, первая беременность. На сроке 11-12 недель беременности появились рецидивирующие эритематозные высыпания на коже бедер, проходившие самостоятельно без следа в течение нескольких часов. На протяжении последующих нескольких недель отмечала периодическое повышение температуры тела до 37,5°C и боли в горле. Позже, на фоне благоприятного течения беременности, наблюдались ежедневное повышение температуры тела до 39,0°C, артрит голеностопных суставов, артралгии, увеличение площади эритематозных высыпаний. Проводилась терапия преднизолоном в дозе 40 мг/сут, которая привела к снижению температуры тела, уменьшению площади кожных высыпаний и суставного синдрома. Однако при регулярном приеме преднизолона в дозе 7,5 мг/сут сохранялись субфебрилитет, артралгии, лабораторные признаки воспаления: лейкоциты –  $10,65 \times 10^9/\text{л}$  (нейтрофилы –  $8,81 \times 10^9/\text{л}$ ), С-реактивный белок (СРБ) – 87,16 мг/л, ферритин – 3516 мкг/л, незначительное повышение активности печеночных аминотрансфераз. При обследовании по месту жительства были исключены инфекционные причины заболевания. Глюкокортикостероиды были отменены. Принимала НПВП по мере необходимости.

На сроке 20 недель беременности была обследована в отделении ревматологии НМИЦ им. В.А. Алмазова. На основании клинических (лихорадка, полиартрит, кожные высыпания, боль в горле, лимфоаденопатия), лабораторных (нейтрофильный лейкоцитоз, острофазовая активность, гиперферритинемия) и инструментальных (спленомегалия) данных диагностирована БСВ в соответствии с критериями М. Yamaguchi и соавт. и В. Fautrel и соавт. [9,10].

**Н.А. Анохина.** Высокая воспалительная активность заболевания была сопряжена с повышенным риском развития осложнений беременности и неблагоприятных исходов для плода. Применение преднизолона в дозе 40 мг/сут не обеспечивало полный контроль над активностью заболевания, а попытки уменьшения дозы препарата приводили к возобновлению симптомов. Лечение метотрексатом абсолютно противопоказано во время беременности, а от приема циклоспорина А пациентка отказалась.

Для лечения аутовоспалительных заболеваний, в частности семейной средиземноморской лихорадки, применяют колхицин, который считается безопасным во время беременности и кормления грудью. По совре-

**ТАБЛИЦА 2. Схема и результаты лекарственной десенсибилизации**

День/инъекция	Объем	Разведение	Реакция на введение	Динамика проявлений
День 1		1:10000	Без нежелательных явлений	Субфебрилитет, суставной синдром
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8			
День 2		1:1000	Единичные уртикарные высыпания	Нормализация температуры тела, разрешение болей в горле, суставного синдрома
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8			
День 3		1:100		В течение суток повышение температуры тела до 37,7°С, уменьшение интенсивности высыпаний по наружной поверхности голени
1	0,1			
2	0,2		Локальная реакция в месте введения	
3	0,2			
4	0,2			
День 4		1:10		Нормотермия, снижение СРБ со 177,29 до 116,15 мг/л
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4		Локальная реакция в месте введения	
4	0,8			
День 5		1:10	Одно эритематозное пятно диаметром до 1 см	Нормотермия
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8			
День 6		1:5	Без нежелательных явлений	Снижение СРБ до 53,33 мг/л
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8			
День 7		1:1	Одно эритематозное пятно диаметром до 1 см	СРБ 17,77 мг/л, уменьшение лейкоцитоза с 13,6 до 9,1×10 <sup>9</sup> /л
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8			
День 8-14		1:1	Без нежелательных явлений	-
1	0,1			
2	0,2			
3	0,4			
4	0,8			

менным представлениям, колхицин ингибирует образование NLRP3 инфламмосомы и, соответственно, снижает продукцию ИЛ-1β и ИЛ-18. Имеются описания успешного применения колхицина у пациентов с системным вариантом БСВ в случае неэффективности стандартной терапии, включая ГИБП, либо при невозможности ее назначения. Назначение колхицина вызвало уменьшение серозита и других системных проявлений заболевания, включая лихорадку, сыпь и артрит, у 65% пациентов и оказывало стероидосберегающее действие [26-31]. В связи с этим пациентке был назначен колхицин в дозе 0,5 мг/сут с последующим увеличением ее до 1 мг/сут. Тем не менее, на фоне терапии преднизолоном 15 мг/сут и колхицином 1 мг/сут сохранялась высокая активность заболевания.

Учитывая невозможность терапии метотрексатом и недостаточную эффективность преднизолона и колхицина, к терапии был добавлен блокатор ИЛ-1 короткого действия – анакинра в дозе 100 мг один раз в сутки подкожно. В инструкции по медицинскому применению указано, что анакинра (Кинерет) может применяться для лечения системной формы БСВ умеренной

и высокой активности, а также при сохранении активности несмотря на лечение НПВП и глюкокортикостероидами. По рекомендации акушера-гинеколога был назначен низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе. Присоединение анакинры привело к быстрой нормализации температуры тела, разрешению кожных высыпаний, боли в горле, суставного синдрома и нормализация лабораторных показателей.

На 12-е сутки от начала ежедневных подкожных инъекций анакинры появились уртикарные зудящие высыпания на коже предплечий, верхней трети грудной клетки и в области колен, которые отличались от ранее наблюдавшихся кожных проявлений БСВ. Кроме того, увеличилась площадь гиперемии и отека в области инъекции препарата. Эти изменения были расценены как реакция гиперчувствительности на анакинру. Препарат был отменен, что привело через сутки к быстрому нарастанию активности БСВ. Учитывая эффективность блокатора ИЛ-1, отсутствие тяжелых и жизнеугрожающих нежелательных явлений, благоприятный профиль безопасности анакинры во время беременности и для плода, было принято решение о возобновлении введе-

ния препарата с предварительным проведением десенсибилизации. Одновременно была увеличена доза преднизолона до 30 мг/сут и назначен топический глюкокортикостероид.

**М.А. Андриянова.** Десенсибилизация проводилась по следующей схеме: препарат в одном и том же разведении вводили 4 раза в день с интервалом около 4 ч, начиная с 0,1 мл. При последующих инъекциях объем раствора увеличивали вдвое, т.е. до 0,2, 0,4 и 0,8 мл, соответственно. Если на каком-то этапе отмечалась реакция, то следующую дозу не увеличивали. С каждым днем десенсибилизации уменьшали разведение препарата, ориентируясь на его переносимость. Результаты десенсибилизации приведены в табл. 2. Через 2 недели после начала десенсибилизации местные реакции полностью разрешились, в связи с чем было возобновлено введение анакинры в дозе 100 мг один раз в сутки и начато постепенное снижение дозы преднизолона под регулярным врачебным и лабораторным контролем (рис. 1).

**А.К. Хаджидис.** В представленном клиническом случае для лечения БСВ применяли препарат анакинры, являющийся рекомбинантной формой антагониста рецептора ИЛ-1 человека. Анакинра конкурентно ингибирует связывание ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  с рецептором ИЛ-1 и тем самым нейтрализует активность ключевых медиаторов воспалительного процесса. По данным мета-анализа [32] и обзоров литературы [33], лечение анакинрой у пациентов с БСВ достаточно быстро приводит к стойкой клинико-лабораторной ремиссии, а также позволяет уменьшить дозы или прекратить прием глюкокортикостероидов и БПВП [34].

Наиболее распространенным побочным эффектом анакинры являются реакции в месте инъекции (эритема, экхимозы, воспаление, болезненность), которые в 5% случаев вынуждают отменить препарат. Описаны также анафилактические реакции во время инъекции и реакции замедленного типа (от макулопапулезной экзантемы до более редких тяжелых кожных реакций),



**Рис. 1.** Динамика содержания СРБ на фоне терапии и десенсибилизации

которые возникают через несколько дней после приема препарата и обусловлены Т-клеточным механизмом [35].

Анакинра и другие блокаторы ИЛ-1 не одобрены для применения у беременных женщин и используются исключительно в тех случаях, когда польза лечения перевешивает возможный риск. М-Е. Vriën и соавт. проанализировали 88 случаев применения блокаторов ИЛ-1 анакинры и канакинумаба у беременных женщин. В 64,8% случаев беременность завершилась родами в срок без каких-либо акушерских/неонатальных осложнений, в 15,0% — преждевременными родами, в 1,1% — мертворождением. У 2 (2,5%) новорожденных была выявлена агенезия почек, у 6 (7,5%) — криопирин-ассоциированный периодический синдром. По мнению исследователей, блокада ИЛ-1 во время беременности не связана с увеличением частоты неблагоприятных перинатальных исходов, учитывая, что у всех женщин имелось аутовоспалительное заболевание, которое само по себе сопровождается высоким риском развития осложнений беременности [36].

Основаниями для назначения анакинры в представленном клиническом наблюдении были высокая активность заболевания, повышающая риск осложненного течения беременности и неблагоприятных исходов для плода, стероидорезистентность и отсутствие альтернативных препаратов. Лечение анакинрой осложнилось реакцией гиперчувствительности, однако проведение лекарственной десенсибилизации позволило продолжить терапию препаратом в адекватной дозе.

**Я.И. Козлова.** Широкое применение ГИБП в лечении ревматологической патологии, несомненно, значительно влияет на исходы заболевания, снижая частоту инвалидизации и смертность и повышая качество жизни пациентов. Однако наряду с выраженной эффективностью, врачи столкнулись с рядом побочных эффектов, в том числе реакциями гиперчувствительности [37,38], которые варьируются от легкого зуда до анафилаксии [39]. На основании классической классификации Gell и Coombs биологические агенты могут вызывать реакции гиперчувствительности типа I (немедленная гиперчувствительность, опосредованная IgE), реакции типа II (цитотоксические), реакции типа III (реакции сывороточной болезни) и реакции замедленного типа IV (тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона/эпидермальный токсический некролиз) [40]. Понимание механизма гиперчувствительности имеет решающее значение для определения дальнейшей терапевтической тактики.

Согласно отечественным и международным согласительным документам, “золотым стандартом” лечения лекарственной аллергии остается отмена препарата-виновника и применение альтернативного препарата, не обладающего перекрестной реактивностью [41-43]. Тем не менее, в определенных клинических ситуациях, как в нашем наблюдении, это невозможно. В таких случаях методом выбора остается индуцирование толерантности к препарату-виновнику путем проведения

процедуры десенсибилизации [42]. Неиммуноопосредованные легкие кожные нежелательные реакции можно в ряде случаев предотвратить путем замедления скорости инфузии или премедикации  $H_1$ -антигистаминными препаратами [38]. Однако в случае “истинной” IgE-опосредованной гиперчувствительности данные подходы менее эффективны, а нежелательные реакции после очередного воздействия препарата-виновника могут усиливаться, становясь опасными для жизни.

Для оценки механизмов реакций гиперчувствительности требуется проведение диагностических исследований, таких как кожное тестирование (*in vivo*) или тест активации базофилов (*in vitro*) [43]. При подтверждении IgE-опосредованных реакций возможна лекарственная десенсибилизация [37,38]. В настоящее время эксперты считают, что десенсибилизация целесообразна и может быть рекомендована в следующих случаях: препарат является терапией первой линии, альтернативное лечение отсутствует, препарат-виновник более эффективен, чем альтернативная терапия, перекрестно реагирующие терапевтические средства недоступны [38,42].

Термин “лекарственная десенсибилизация” применяется для обозначения лечебного воздействия, при котором иммунный ответ пациента на лекарственный препарат модифицируется для создания временной толерантности [37,38]. В основе предполагаемых механизмов десенсибилизации лежит формирование ареактивности эффекторных клеток воспаления путем введения возрастающих доз соответствующего лекарственного препарата в течение короткого периода времени (от нескольких часов до нескольких дней). Таким образом подбирают максимальную переносимую пациентом и эффективную терапевтическую дозу лекарственного препарата и вводят ее далее весь необходимый период лечения.

Следует отметить, что в отличие от аллергенспецифической иммунотерапии atopических заболеваний основным эффектом десенсибилизации лекарственными препаратами считают именно снижение реактивности тучных клеток, базофилов и эозинофилов, а не формирование иммунологической толерантности. Ингибирующее воздействие на внутриклеточные сигнальные пути возрастающих доз “виновного” лекарственного препарата дезактивирует передачу сигнала и высвобождение медиаторов воспаления [44]. При этом ареактивность наблюдают только в период введения поддерживающей дозы препарата и непродолжительное время (несколько дней) после прекращения его приема. В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику протоколы десенсибилизации у пациентов с аллергическими реакциями на антибиотики (преимущественно пенициллин), инсулины, сульфаниламиды, химиотерапевтические средства и ГИБП [45-47].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что лекарственная десенсибилизация является не только безопасной, но и экономически выгодной процедурой [48,49]. За последние 20 лет у пациентов с различными

ревматологическими заболеваниями накоплен опыт проведения десенсибилизации к ГИБП, в том числе блокаторам ФНО- $\alpha$  [50-52], ритуксимабу [53-56], тоцилизумабу [57,58], блокаторам ИЛ-17 (иксекизумабу) [59], блокаторам ИЛ-1 (анакинре) [60-64]. В большинстве клинических наблюдений десенсибилизацию проводили у пациентов с немедленными реакциями, однако опубликованы единичные сообщения об успешной десенсибилизации при отсроченных реакциях [65] и сывороточной болезни (реакция III типа) [66]. В нашей стране случаи проведения лекарственной десенсибилизации к ГИБП единичные.

В представленном нами клиническом случае препаратом выбора была анакинра, при повторном введении которой у пациентки возникли кожные высыпания, а также отек и выраженная гиперемия в месте инъекции. На сегодняшний день описаны несколько схем десенсибилизации при отсроченных реакциях, связанных с анакинрой. М. Verduga и соавт. использовали 18-дневную схему десенсибилизации у пациента с семейной средиземноморской лихорадкой [67], а V. Leroу и соавт. – протокол более быстрой десенсибилизации у пациента с БСВ [60]. G. Emmi и соавт. предложили безопасную и эффективную 4-дневную схему быстрой десенсибилизации, которую применили у 2 пациентов с тяжелыми отсроченными реакциями на анакинру в месте инъекции [64].

Таким образом, лекарственная десенсибилизация может проводиться у пациентов с лекарственной аллергией, которым необходимо продолжать прием препаратов, вызывающих реакции гиперчувствительности. Особое значение этот метод приобретает для ревматологических пациентов, в протоколы лечения которых все чаще включают высокоэффективные ГИБП. Последние обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными БПВП и часто представляют собой единственный возможный вариант лечения. Важно отметить, что десенсибилизацию лекарственными препаратами, в том числе ГИБП, должна проводить мультидисциплинарная команда специалистов с обязательным включением аллерголога-иммунолога, которая может обеспечить персонифицированный подход в каждой клинической ситуации.

**А.Л. Маслянский.** Данный клинический случай демонстрирует несколько важных аспектов применения анакинры для лечения БСВ: во-первых, возможность безопасного назначения данного препарата при беременности в случае торпидного течения заболевания, персистирования высокой клинико-лабораторной активности и/или развития стероидорезистентности и стероидозависимости; во-вторых, риск развития иммунных реакций, приводящих к лекарственной непереносимости; в-третьих, эффективность десенсибилизации, которая позволила продолжить прием анакинры и тем самым достичь ремиссии и сохранить беременность. Требуется дальнейшее изучение и накопление клинического опыта в отношении подходов к таргетной терапии БСВ в реальной клинической практике.

## Конфликт интересов: нет.

Исследование выполнено в рамках гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор №075-15-2020-901).

- Firestein's and Kelley's Textbook of Rheumatology, 2-volume Set, 11th Edition, 2021: 682.
- Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun* 2018; 93:24–36
- Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:603-18.
- Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, et al. Adult onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment and unmet needs in theera of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum*.2021;51(4):858-74.
- VordenbKumen S, Feist E, Rech, J. et al. Diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease: a concise summary of the German society of rheumatology S2 guideline. *Z Rheumatol* 2023;82(Suppl 2):81–92.
- Cush J, Medsger Jr TA, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. *Arthritis Rheumatol* 1987;30:186–94.
- Macovei LA, Burlui A, Bratou I, et al. Adult-onset Still's disease - A complex disease, a challenging treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23:12810.
- Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, et al. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: Dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev* 2014;13(11):1149-59.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19(3):424-30.
- Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(5):773-92.
- Mimura T, Kondo Y, Ohta A, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol* 2018;28:736–57.
- Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, et al. Correction to: Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence and consensus-based statements by a Panel of Italian Experts. *Arthritis Res Ther* 2020;22:6.
- Клинические рекомендации МЗ РФ «Ревматоидный артрит», 2021.
- Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:708–22.
- Galozzi P, Bindoli S, Doria A, Sfriso P. Progress in biological therapies for adult-onset Still's disease. *Biologics* 2022;16:21-34.
- Kedor C, Listing J, Zernicke J, et al. Canakinumab for treatment of adult-onset Still's disease to achieve reduction of arthritic manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1090):1090-7.
- NICE. Anakinra for treating Still's disease. Technology appraisal guidance [TA685]. 31 March 2021.
- Clinical Commissioning Policy. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease refractory to second-line therapy (adults) [210801P] (URN: 1609) First published: June 2018 Updated: August 2021 Version number: 2.0.
- PlaHais L, Mekinian A, Bornes M et al. Adult onset Still's disease occurring during pregnancy: case-report and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 47:575-7.
- Abdulkarim S, Otieno F, Ali SK. Adult-onset Still's disease triggered by pregnancy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2019; 32:229-30.
- Ida A, Tsuji Y, Muranaka J, et al. IL-18 in pregnancy; the elevation of IL-18 in maternal peripheral blood during labour and complicated pregnancies. *J Reprod Immunol* 2000;47:65–74.
- Wang Z, Chi H, Feng T, et al. Pregnancy outcomes in patients with adult-onset Still's disease: A cohort study from China. *Front Med* 2020;7:566738.
- Imaizumi C, Saito M, Abe F et al. Adult-onset Still's disease during pregnancy treated with tocilizumab. *Intern Med* 2022;61(20):3137-40.
- Fischer-Betz R, Specker C, Schneider M. Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset Still's disease treated with IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:1021–3.
- Smith C JF, Chambers CD. Five successful pregnancies with antenatal anakinra exposure. *Rheumatology* 2018;57:1271–5.
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75:644-51.
- Asano T, Furuya M, Sato S, et al. Adding colchicine to immunosuppressive treatments; a potential option for biologics-refractory adult-onset Still's disease. *BMC Res Notes* 2018;11(1):320.
- Myachikova V, Moiseeva O, Konradi A, et al. A retrospective analysis of colchicine in combination with NSAIDs therapy in patients with systemic form of adult-onset Still's disease with serositis. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40(8):1474-9.
- Ou-Yang L, Tang K. A case of adult onset Still's disease with mutations of the MEFV gene who is partially responsive to colchicine. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(15):e0333.
- Rao S, Shi W. A case of adult-onset Still's disease accompanied with pulmonary tuberculosis successfully treated with colchicine. *Postepy Dermatol Alergol* 2021;38(5):912-5.
- Rao S, Tsang L, Zhao M, et al. Adult-onset Still's disease: A disease at the crossroad of innate immunity and autoimmunity. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:881431.
- Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, et al. Biologic drugs in adult onset Still's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(11):1089–97.
- Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease: the evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin Arthritis Rheum* 2017;47(2):295–302.
- Lyseng-Williamson KA. Anakinra in Still's disease: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect*. 2018;34(12):543-53.
- Ali SB, Le T-T, Kette F, Hissaria P. Anakinra desensitisation in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes *Clin Exp Rheumatol* 2021;39(1):13-6.
- Brien M-E, Gaudreault V, Hughes K, et al. A Systematic review of the safety of blocking the IL-1 system in human pregnancy. *J Clin Med* 2022;11(1):225.
- Madriral-Burgaleta R, Guzman-Melendez MA, Alvarez-Cuesta E. Drug allergy desensitization is not a unique recipe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2022; 22(3):167-74.
- Makowska J, Lewandowska-Polak A. Desensitization to biological agents used in rheumatology. *Reumatologia* 2020;58;1:26–33.
- Alvarez-Cuesta E, Madriral-Burgaleta R, Broyles AD, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO Committee Statement. *World Allergy Organ J* 2022;15(6):100640.
- Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61:912-20.
- Клинические рекомендации РААКИ 2023.
- Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy* 2022;77(1):39-54.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
- Sancho-Serra Mdel C, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur J Immunol* 2011;41:1004-13.
- Kang SY, Seo J, Kang HR. Desensitization for the prevention of drug hypersensitivity reactions. *Korean J Intern Med* 2022;37(2):261-70.
- Elfekih H, Hadjkacem F, Elleuch M, et al. Successful treatment of insulin allergy with desensitization therapy: A case report and literature review. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2019;18(5):572-83.
- Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68(7):844-52.
- Madriral-Burgaleta R, Bernal-Rubio L, Berges-Gimeno MP, et al. A large single-hospital experience using drug provocation testing and rapid drug desensitization in hypersensitivity to antineoplastic and biological agents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):618-32.
- Berges-Gimeno MP, Carpio-Escalona LV, Longo-Munoz F, et al. Does rapid drug desensitization to chemotherapy affect survival outcomes? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):254-63.
- Puchner TC, Kugathasan S, Kelly KJ, Binion DG. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:34-7.
- Lelong J, Duburque C, Fournier C, et al. Desensitisation to infliximab in patients with Crohn's disease. *Rev Mal Respir* 2005;22:239-46.
- Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, et al. Desensitization modulates humoral and cellular immune response to infliximab in a patient with an immediate hypersensitivity reaction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(5):1764-7.
- Madriral-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;68:853-61.
- Behera SK, Selvarajan S, Mathews J, et al. A novel desensitization protocol for infliximab hypersensitivity in a 13-year old patient with pustular psoriasis. *Curr Drug Saf* 2019;14:158-62.
- Wong JT, Long A. Rituximab hypersensitivity: evaluation, desensitization, and potential mechanisms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1564-71.
- Görgülü B, Seval GC, Kendirliyan R, et al. Rapid drug desensitization with rituximab in 24 cases: A single-center experience. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:468-70.
- Erdogan T, Yasar Bilge NS, Kasifoglu T. Successful slow tocilizumab desensitization in a patient with adult onset Still disease. *Biologics* 2018;55:17-8.
- Ye W, Fifield MC, Mayhew A, et al. Successful tocilizumab desensitization in an adult with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2016;45:75-6.
- Jimenez RB, Vera DG, Rivera-Diaz R, et al. Successful subcutaneous desensitization in a patient with allergy to ixekizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:1761-2.
- Leroy V, Lazaro E, Darrigade AS, et al. Successful rapid subcutaneous desensitization to anakinra in a case of delayed-type hypersensitivity reaction. *Br J Dermatol* 2016;174:1417-1418.
- Mendonca LO, Malle L, Donovan FX, et al. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist (DIRA): report of the first Indian patient and a novel deletion affecting IL1RN. *J Clin Immunol* 2017;37:445-51.
- Yilmaz I, Türk M, Nazik Bahçecioglu S. Successful rapid subcutaneous desensitization to anakinra in a case with a severe immediate-type hypersensitivity reaction. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50:94-6.
- Ali SB. Anakinra desensitisation in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes *Clin Exp Rheumatol* 2021;39(1):13-6.
- Emmi G, Silvestri E, Cantarini L, et al. Rapid desensitization to anakinra-related delayed reaction: Need for a standardized protocol. *J Dermatol* 2017;44(8):981-2.
- Cortellini G, Mascella F, Simoncelli M, et al. Effective desensitization to tocilizumab in delayed hypersensitivity reaction. *Pharmacology* 2018;102:114-6.
- Fajl ML, Petrov AA. Desensitization protocol for rituximab- induced serum sickness. *Curr Drug Saf* 2014;9:240-2.
- Verduga MZ, Tavera MAU, Pereira DA, et al. Desensitization to anakinra case report. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:A
- Kang SY, Seo J, Kang HR. Desensitization for the prevention of drug hypersensitivity reactions. *Korean J Intern Med* 2022;37(2):261-70.
- Elfekih H, Hadjkacem F, Elleuch M, et al. Successful treatment of insulin allergy with desensitization therapy: A case report and literature review. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2019;18(5):572-83.
- Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68(7):844-52.

**Targeted treatment challenges in patients with adult-onset Still's disease**

A. Zavrazhnova<sup>1</sup>, E. Kuvardin<sup>1</sup>, V. Myachikova<sup>1</sup>,  
A. Khadgidis<sup>3</sup>, N. Anokhina<sup>1</sup>, M. Anriyanova<sup>1</sup>,  
Ya. Kozlova<sup>4</sup>, A. Maslyanskiy<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Research Medical Center, <sup>2</sup>St Petersburg State University, <sup>3</sup>Pediatric City Multidisciplinary Clinical Center of High Technology Medical Care, <sup>4</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, St Petersburg, Russia

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a systemic autoinflammatory disease mediated by interleukin (IL)-1 production. There are no treatment guidelines for AOSD due to its rarity and heterogenous manifestations. Therefore, each case is challenging and requires a multidisciplinary approach. We

report a case of AOSD occurring in pregnant patient who did not respond to standard treatment with glucocorticoids and developed skin reaction to IL-1 receptor antagonist. However, drug desensibilisation was effective and allowed to continue treatment with anakinra.

**Key words.** *Adult-onset Still's disease, anakinra, IL-1 receptor antagonist, pregnancy, drug desensibilisation.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** A. Zavrazhnova. Almazov National Research Medical Center. Akkuratova, 2, St Petersburg 197341, Russia.

**To cite:** Zavrazhnova A, Kuvardin E, Myachikova V, et al. Targeted treatment challenges in patients with adult-onset Still's disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):51-58 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-51-58.

# Изучение фармакокинетики и межлекарственного взаимодействия мелатонина и мемантина как компонентов нового оригинального комбинированного препарата Миладеан®

А.С. Гончаров<sup>1</sup>, А.В. Григорьев<sup>2</sup>, А.А. Глобенко<sup>3</sup>, И.С. Гончаров<sup>1</sup>,  
К.А. Муратов<sup>1</sup>, А.А. Сидорова<sup>2</sup>, А.А. Никитин<sup>2</sup>, А.В. Капашин<sup>3</sup>,  
О.В. Ковчан<sup>3</sup>, А.И. Башкатова<sup>3</sup>, М.А. Пасько<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО “Серта клиник”,  
<sup>2</sup>ООО “ЦКП “Аналитическая Спектрометрия”,  
<sup>3</sup>АО “Валента Фарм”,  
Москва

**Для корреспонденции:**  
М.А. Пасько. 119530,  
Москва, Рябиновая, д. 26,  
с. 10. Maksim.Pasko@  
valentapharm.com.

**Для цитирования:**  
Гончаров А.С., Григорьев А.В., Глобенко А.А. и др. Изучение фармакокинетики и межлекарственного взаимодействия мелатонина и мемантина как компонентов нового оригинального комбинированного препарата Миладеан®. Клин фармакол тер 2023;32(2):59-65 [Goncharov A, Grigoriev A, Globenko A, et al. Investigation of pharmacokinetics and drug-drug interactions of melatonin and memantine as components of the new original combination drug Miladean®. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(2):59-65 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-59-65.

**Цель.** Сравнительное изучение фармакокинетики исследуемого препарата Миладеан®, таблетки, диспергируемые в полости рта, 3 мг + 5 мг (АО “Валента Фарм”, Россия), и препаратов Акатинол Мемантин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (Мерц Фарма ГмБХ и Ко. КГаА, Германия), и Мелаксен, таблетки, покрытые оболочкой, 3 мг (Юнифарм Инк, США), с оценкой межлекарственного взаимодействия.

**Материал и методы.** Проведено открытое рандомизированное четырехпериодное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики комбинированного препарата Миладеан® в сравнении с референтными монокомпонентными препаратами Акатинол Мемантин и Мелаксен. Добровольцев рандомизировали на 4 группы по 6 человек в зависимости от схемы приема изучаемых препаратов: T-R1-R2-R1R2, R1-R2-R1R2-T, R2-R1R2-T-R1 или R1R2-T-R1-R2, где T — исследуемый препарат Миладеан®, R1 — Акатинол Мемантин, R2 — Мелаксен, R1R2 — комбинация референтных препаратов. Количественное определение мелатонина и мемантина в плазме крови проводилось с использованием предварительно валидированного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с tandemным масс-спектрометрическим детектированием.

**Результаты.** При сравнении фармакокинетических параметров мемантина при приеме препарата Миладеан® и изолированном и сочетанном приеме референтных препаратов здоровыми добровольцами не выявлено стати-

стически значимых различий между оцениваемыми показателями. Отношения средних геометрических значений фармакокинетических параметров мемантина не выходили за пределы доверительного интервала (ДИ) 80,00–125,00%, установленного для исследований биоэквивалентности. В то же время отношения средних геометрических параметров мелатонина для исследуемого и референтных препаратов при изолированном и сочетанном приеме выходили за пределы ДИ 80,00–125,00%, что, вероятно, отражало известную физиологическую вариабельность фармакокинетики мелатонина. Отмечено значительное уменьшение времени достижения максимальной концентрации мелатонина после приема препарата Миладеан® по сравнению с референтными препаратами. Во время исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений и клинически значимых отклонений лабораторных показателей.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии межлекарственного взаимодействия между компонентами исследуемого препарата Миладеан® и его хорошей переносимости.

**Ключевые слова.** Мелатонин, мемантин, Миладеан®, межлекарственное взаимодействие, рандомизированное исследование, безопасность, фармакокинетика.

**В** настоящее время более 35 миллионов человек во всем мире страдают деменцией, а, по прогнозам, к 2030 г. количество таких пациентов удвоится [1]. Чаше



всего деменцию диагностируют у пожилых людей с когнитивными и психоэмоциональными нарушениями. По данным международных наблюдательных исследований, деменцией страдает каждый двадцатый человек в возрасте старше 65 лет и каждый третий – старше 85 лет [2-3].

Мелатонин является гормоном эпифиза, регулирующим циркадные ритмы. Кроме того, он обладает выраженным антиоксидантным действием [4,5]. Данная особенность позволяет применять его для лечения состояний, сопровождающихся тканевой гипоксией и дегенеративными процессами. На различных биологических моделях показана эффективность мелатонина при ишемическом поражении сердца и головного мозга [6-8].

Мемантин – это неконкурентный ингибитор NMDA-рецепторов, модулирующий глутаматергическую передачу и улучшающий кортикокортикальные и кортикосубкортикальные взаимосвязи в головном мозге. В ряде клинических исследований продемонстрирована его эффективность при лечении деменции различного генеза (при болезни Альцгеймера, деменции на фоне сосудистых нарушений, деменции с тельцами Леви, ВИЧ-энцефалопатии, постинсультной деменции, алкогольной деменции, корсаковского амнестического синдрома и черепно-мозговой травме). Прием мемантина у пациентов с деменцией приводил к улучшению когнитивных способностей, памяти и внимания, а также способствовал нормализации психоэмоционального статуса пациентов [3,9-10].

Компанией АО “Валента Фарм” был разработан комбинированный препарат, содержащий в качестве действующих веществ мелатонин и мемантин (Миладеан®, таблетки, диспергируемые в полости рта, 3 мг + 5 мг). Препарат показан для лечения легких или умеренных когнитивных нарушений у взрослых пациентов в возрасте старше 18 лет. В доклинических исследованиях на культуре нейронов *in vitro* комбинация мелатонина и мемантина оказывала более выраженное нейротекторное действие, чем два препарата по отдельности. В эксперименте *in vivo* на модели нейродегенерации у мышей комбинация мелатонина и мемантина вызывала более значительное улучшение эпизодической памяти, моторной активности, уменьшение признаков нейровоспаления и нейродегенерации, а также снижение концентрации бета-амилоида.

Целью клинического исследования было сравнительное изучение фармакокинетики нового оригинального препарата Миладеан®, таблетки, диспергируемые в полости рта, 3 мг + 5 мг (АО “Валента Фарм”, Россия), и референтных препаратов Акатинол Мемантин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА, Германия) и Мелаксен, таблетки, покрытые оболочкой, 3 мг (Юнифарм Инк, США), с оценкой межлекарственного взаимодействия.

## Материал и методы

Исследование было открытым рандомизированным сравни-

тельным четырехпериодным перекрестным с четырьмя последовательностями приема препаратов. Оно было проведено после получения разрешения Министерства здравоохранения РФ (№839 от 14 декабря 2021 г.), одобрения Совета по Этике Министерства здравоохранения РФ (№290 от 26 октября 2021 г.) и одобрения Независимого (локального) этического комитета исследовательского центра (№35 от 09 декабря 2021 г.). Исследование соответствовало принципам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехстороннему соглашению по Надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice, GCP), принятому Международным советом по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения у людей E6(R2) от 09.11.2016 г., и регламентировалось действующим законодательством Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и Российской Федерации.

В исследовании участвовали здоровые добровольцы обоих полов в возрасте от 18 до 45 лет. Критерии включения: наличие добровольно подписанной формы информированного согласия; систолическое АД от 100 до 130 мм рт. ст., диастолическое АД от 70 до 89 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 80 в минуту; частота дыхательных движений (ЧДД) от 12 до 18 в минуту; температура тела от 36,0 до 36,9°C; индекс массы тела в диапазоне от 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> (масса тела у мужчин ≥55 кг, у женщин – ≥45 кг); согласие использовать адекватные методы контрацепции на протяжении исследования и в течение 30 дней после его завершения, для женщин – отрицательный тест на беременность; адекватное поведение, способность соблюдать режим дня и режим питания, предусмотренные протоколом исследования.

Критерии не включения: отягощенный аллергологический анамнез; непереносимость действующих и/или вспомогательных веществ исследуемых препаратов в анамнезе; хронические заболевания; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (за исключением аппендэктомии, выполненной более 1 года до проведения скрининга); заболевания/состояния, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на абсорбцию, распределение, метаболизм или экскрецию исследуемых лекарственных препаратов; острые инфекционные заболевания менее, чем за 4 недели до скрининга; прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику или функцию печени, менее, чем за 2 месяца до скрининга; регулярный прием лекарственных препаратов менее, чем за 2 недели до скрининга и разовый прием лекарственных препаратов менее, чем за 7 дней до скрининга; применение гормональных контрацептивов (у женщин) менее, чем за 2 месяца до начала скрининга; беременность или период лактации, в том числе положительный тест на беременность для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом; невозможность либо неспособность выполнять процедуры, предписанные протоколом, соблюдать диету, режим активности и др.

Скрининг прошли 36 добровольцев, 24 из которых были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 на четыре группы по 6 человек (рис. 1):

- *группа 1:* в периоде 1 принимали 2 таблетки (6 мг + 10 мг) препарата Миладеан® (Т), в периоде 2 – 1 таблетку (10 мг) препарата Акатинол Мемантин (Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА, Германия) (R1), в периоде 3 – 2 таблетки (6 мг) препарата Мелаксен (Юнифарм Инк, США) (R2), в периоде 4 – 1 таблетку (10 мг) препарата Акатинол Мемантин и 2 таблетки (6 мг) препарата Мелаксен (R1R2);
- *группа 2:* в периоде 1 принимали 1 таблетку (10 мг) препарата Акатинол Мемантин (R1), в периоде 2 – 2 таблетки (6 мг) препарата Мелаксен (R2), в периоде 3 – 1 таблетку

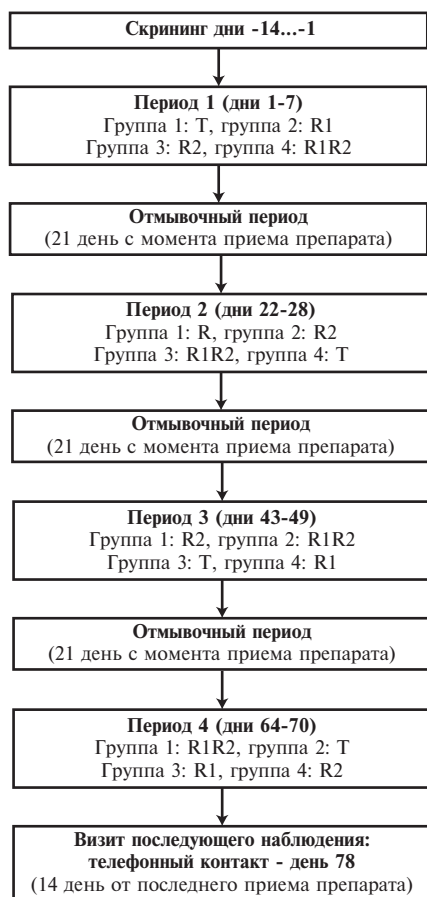


Рис. 1. Графическая схема исследования

(10 мг) препарата Актинол Мемантин и 2 таблетки (6 мг) препарата Мелаксен (R1R2), в периоде 4 – 2 таблетки (6 мг + 10 мг) препарата Миладеан® (Т);

- группа 3: в периоде 1 принимали 2 таблетки (6 мг) препарата Мелаксен (R2), в периоде 2 – 1 таблетку (10 мг) препарата Актинол Мемантин и 2 таблетки (6 мг) препарата Мелаксен (R1R2), в периоде 3 – 2 таблетки (6 мг + 10 мг) препарата Миладеан® (Т), в периоде 4 – 1 таблетку (10 мг) препарата Актинол Мемантин (R1);

- группа 4: в периоде 1 принимали 1 таблетку (10 мг) препарата Актинол Мемантин и 2 таблетки (6 мг) препарата Мелаксен (R1R2), в периоде 2 – 2 таблетки (6 мг + 10 мг) препарата Миладеан® (Т), в периоде 3 – 1 таблетку (10 мг) препарата Актинол Мемантин (R1), в периоде 4 – 2 таблетки (6 мг) препарата Мелаксен (R2).

Причинами выбывания на скрининге (невключения в исследование) были несоответствие критериям включения/невключения в исследование (11 добровольцев), отзыв информированного согласия добровольцем (1 доброволец).

Добровольцы принимали препараты утром не ранее, чем через 2 ч после подъема. Поскольку мелатонин является эндогенным соединением, секреция которого зависит от светового режима [11], подъем всех добровольцев в день госпитализации осуществлялся в 6:00, а яркое освещение ( $\approx 300$  лк), необходимое для подавления эндогенной секреции мелатонина [12], поддерживалось вплоть до окончания отбора проб в первые 12 ч после приема препарата. В последующие дни пребывания в стационаре световой режим поддерживался аналогичным образом.

В каждом периоде исследования фармакокинетику у

добровольцев отбирали пробы крови для определения концентрации мелатонина и мемантина:

- -60 мин, -30 мин, 0 мин (в течение 1–2 мин до приема препарата) и через 10 мин, 20 мин, 30 мин, 40 мин и 50 мин, а затем через 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 4 ч и 6 ч после приема препаратов для определения концентраций мелатонина (16 образцов);

- 0 мин (в течение 1–2 мин до приема препарата) и через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч и 120 ч после приема препаратов для определения концентраций мемантина (17 образцов).

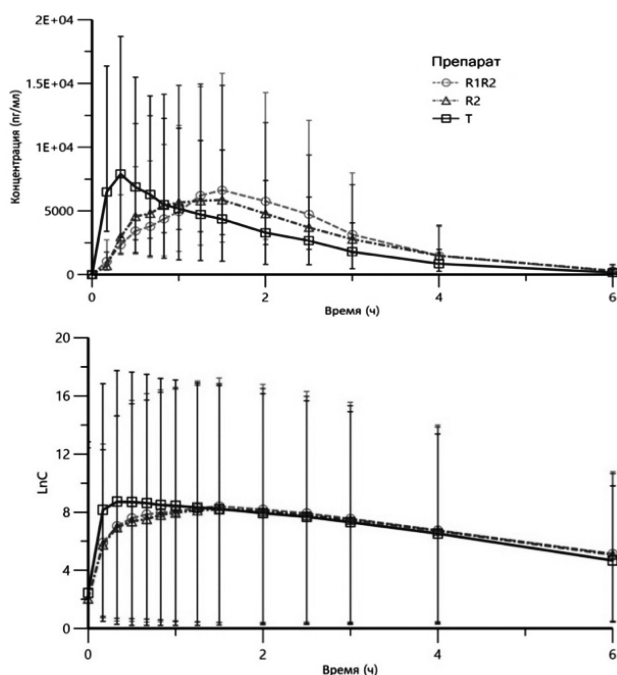
Количественное определение мелатонина и мемантина в плазме крови добровольцев проведено с использованием предварительно валидированного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (жидкостный хроматограф Shimadzu Prominence) с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (масс-спектрометр с электрострей-ионизацией и квадрупольным масс-анализатором AB Sciex). Нижний предел количественного определения (НПКО) мемантина был не выше, чем 5% от максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) и составил 0,3 нг/мл. НПКО мелатонина был не выше, чем 5% от  $C_{max}$  и составил 10 пг/мл. Линейный диапазон метода для мелатонина составил 10–45000 пг/мл, а для мемантина – 0,3–50 нг/мл.

Для каждого добровольца рассчитывали следующие фармакокинетические (ФК) параметры мелатонина и мемантина:  $C_{max}$  – максимальная концентрация в плазме крови;  $t_{max}$  – время достижения  $C_{max}$ ;  $AUC_{(0-t)}$  – площадь под кривой “плазменная концентрация – время” с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке  $t$ ;  $AUC_{(0-\infty)}$  – площадь под фармакокинетической кривой “плазменная концентрация – время” с момента приема лекарственного препарата до бесконечности;  $AUC_{(0-\infty)}$  – остаточная (экстраполируемая) площадь под кривой, определяемая по формуле  $(AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)})/AUC_{(0-\infty)}$ ;  $t_{1/2}$  – период полувыведения из плазмы крови;  $kel$  – константа скорости терминальной элиминации;  $MRT$  – среднее время удержания препарата в плазме крови.

Поскольку мелатонин представляет собой эндогенное соединение, расчеты ФК параметров выполняли как по нескорректированным концентрациям, так и с учетом поправки на эндогенный уровень мелатонина, что предполагало вычитание из каждой нескорректированной концентрации среднего арифметического значения концентраций, измеренных в точках -60, -30 и 0 мин до приема препарата. Для оценки сравнительной фармакокинетики препаратов следовало применять показатели, рассчитанные по скорректированным концентрациям.

Оценку безопасности проводили путем регистрации и мониторинга нежелательных явлений (НЯ), оценки их типа, частоты и тяжести (жалобы и физическое обследование); ЧСС, АД, ЧДД и температуры тела; лабораторного мониторинга (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи); оценки электрокардиограммы (ЭКГ).

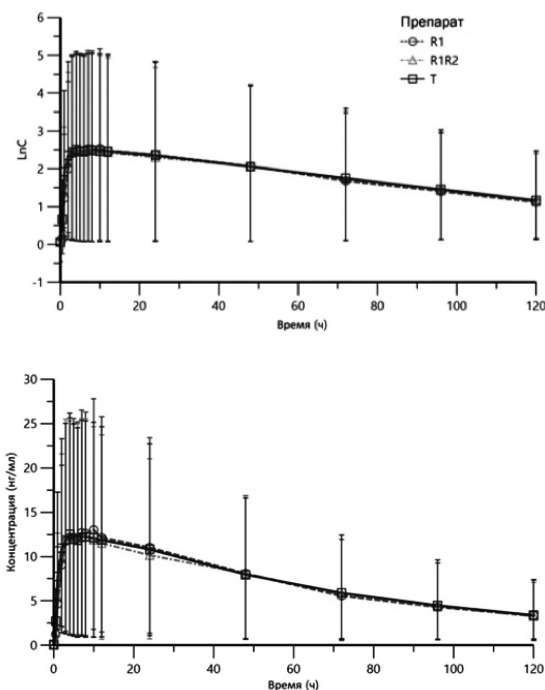
Для анализа фармакокинетики использовали программное обеспечение Phoenix™ WinNonlin® (версия 8.3, PharsightCorp, St.Louis, MO). Результаты сравнительного анализа фармакокинетических параметров были сверены с результатами программы SAS версии 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Для всех параметров фармакокинетики были определены: среднее геометрическое, медиана, среднее арифметическое, стандартное отклонение, коэффициенты вариации (внутрииндивидуальный и межиндивидуальный разброс), минимальное и максимальное значения. Для оценки сравнительной фармакокинетики использовали  $AUC_{(0-t)}$  и  $C_{max}$ , однако если  $AUC_{(0-t)}$  составляло менее 80% от  $AUC_{(0-\infty)}$ , могли быть использованы  $AUC_{(0-t)}$  и  $AUC_{(0-\infty)}$ .



**Рис. 2.** Усредненные фармакокинетические профили мелатонина в плазме крови добровольцев в линейных (вверху) и полулогарифмических (внизу) координатах. Величина ошибки соответствует 90% ДИ. Т – исследуемый препарат Миладеан®; R2 – Мелаксен; R1R2 – сочетанный прием препаратов Актинол Мемантин и Мелаксен.

Статистический анализ был проведен с учетом предполагаемого логнормального распределения параметров AUC и  $C_{max}$  и нормального распределении остальных параметров, за исключением  $t_{max}$ . После проведения логарифмического преобразования эти показатели были проанализированы с помощью дисперсионного анализа (analysis of variance, ANOVA, параметрический метод).

Статистический анализ безопасности проводился при помощи программного обеспечения SAS® версии 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Для вспомогательных вычислений, а также импорта данных в программное обеспечение для статистического анализа использовалось программное обеспечение R версии 4.0.2. Количественные показатели были представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного отклонения, медианы, межквартильного размаха (квартилей), минимума и максимума. Качественные показатели были представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений) и относительных частот (процентов). Все исходные данные (демографические и антропометрические данные, лабораторные данные, данные инструментальных и физических методов обследования, показатели жизнедеятельности и т.п.) сравнивали между группами по последовательности с целью определения сопоставимости групп для анализа. Качественные показатели сравнивали с помощью точного критерия Фишера либо критерия  $\chi^2$  в зависимости от ожидаемого значения в ячейках таблицы сопряженности. Для сравнения количественных показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий количественных показателей между группами проводилось попарное сравнение между группами с использованием критерия Уилкоксона. Сводные данные по



**Рис. 3.** Усредненные фармакокинетические профили мемантина в плазме крови добровольцев в линейных (вверху) и полулогарифмических (внизу) координатах. Величина ошибки соответствует 90% ДИ. Т – исследуемый препарат Миладеан®; R1 – Актинол Мемантин; R1R2 – сочетанный прием препаратов Актинол Мемантин и Мелаксен.

всем демографическим показателям и другим исходным характеристикам были представлены для популяции без-опасности.

В популяцию для анализа фармакокинетики были включены данные всех рандомизированных добровольцев. В популяцию безопасности были включены все здоровые добровольцы, получившие в рамках исследования исследуемый препарат или препарат сравнения хотя бы один раз. Все виды анализа безопасности проводились в совокупности данных для анализа безопасности

## Результаты

В исследовании приняли участие 24 добровольца (18 мужчин и 6 женщин) европеоидной расы в возрасте от 18 до 45 лет. Два из 24 добровольцев завершили исследование досрочно до начала периода 4 в связи с пребыванием на карантине по поводу контакта с больными COVID-19 и отсутствием у них возможности явиться в исследовательский центр для проведения процедур исследования.

Расчет ФК параметров и их статистическую обработку выполнили на основе данных о концентрациях мемантина/мелатонина, полученных от всех 24 добровольцев. В анализ сравнительной фармакокинетики включили данные всех 24 рандомизированных добровольцев. Случаев исключения добровольцев из популяции для анализа фармакокинетики не было.

На рис. 2 и 3 представлены усредненные концентрации мелатонина и мемантина в образцах плазмы крови

**ТАБЛИЦА 1. Фармакокинетические параметры мелатонина после однократного приема препаратов Миладеан® (Т), Мелаксен (R2) и совместного приема референтных препаратов (R1R2)**

Показатель	T	R2	R1R2
$C_{max}$ , нг/мл	9281±6898,9	8692,1±9004,4	8524±7326,344
$t_{max}$ , ч	0,504±0,414	1,451±0,779	1,370±0,800
$AUC_{(0-t)}$ , нг×ч/мл	15141,27±8631,096	16755,44±19540,04	17660,17±16695,3
$AUC_{(0-\infty)}$ , нг×ч/мл	15388,79±8762,871	16368,86±20060,93	18633,92±17349,97
$t_{1/2}$ , ч	0,824±0,262	0,910±0,207	0,790±0,122
Ke1, ч-1	0,915±0,257	0,801±0,187	0,886±0,131
MRT, ч	1,612±0,317	2,089±0,548	2,047±0,459

**ТАБЛИЦА 2. Фармакокинетические параметры мемантина после однократного приема препаратов Миладеан® (Т), Актинол Мемантин (R1) и совместного приема референтных препаратов (R1R2)**

Показатель	T	R1	R1R2
$C_{max}$ , нг/мл	13,709±2,489	14,384±4,195	14,357±3,234
$t_{max}$ , ч	5,261±3,151	5,292±3,057	5,130±3,079
$AUC_{(0-t)}$ , нг×ч/мл	879,788±181,225	873,218±226,354	854,824±135,288
$AUC_{(0-\infty)}$ , нг×ч/мл	1220,844±470,265	1196,688±587,118	1177,495±398,594
$t_{1/2}$ , ч	63,028±23,262	57,467±24,455	61,626±20,711
Ke1, ч-1	0,012±0,003	0,013±0,003	0,012±0,003
MRT, ч	46,343±2,835	45,758±3,129	46,546±3,299

добровольцев в линейных и полулогарифмических координатах. Результаты сравнительной оценки ФК параметров мелатонина и мемантина приведены в табл. 1 и 2, соответственно.

Оценивая представленные в таблице ФК параметры, следует отметить значительное уменьшение времени достижения максимальной концентрации мелатонина после приема препарата Миладеан®. Время достижения максимальной концентрации мелатонина после приема T, R2 и R1R2 составило 0,504±0,414, 1,451±0,779, 1,370±0,800 ч, соответственно, что демонстрирует уменьшение времени достижения максимальной концентрации мелатонина при приеме новой лекарственной формы таблетки, диспергируемой в полости рта, препарата Миладеан® фактически в 3 раза по сравнению с референтными препаратами.

В табл. 3 представлены результаты сравнительной оценки ФК параметров мелатонина. При оценке фармакокинетических показателей мелатонина необходимо отметить, что отношение средних геометрических  $AUC_{(0-t)}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  и  $C_{max}$  для всех сравниваемых групп

**ТАБЛИЦА 3. Сводные результаты сравнительной оценки ФК параметров мелатонина**

Параметр	Отношение геометрических средних значений (90% ДИ), %
<b>T и R2</b>	
$AUC_{(0-t)}$ (ч×пг/мл)	125,23 (88,96–176,27)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ч×пг/мл)	121,85 (86,15–172,35)
$C_{max}$ (пг/мл)	143,89 (96,79–213,90)
<b>T и R1R2</b>	
$AUC_{(0-t)}$ (ч×пг/мл)	117,15 (82,78–165,78)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ч×пг/мл)	118,08 (82,47–169,06)
$C_{max}$ (пг/мл)	137,21 (91,73–205,23)
<b>R1R2 и R2</b>	
$AUC_{(0-t)}$ (ч×пг/мл)	106,90 (75,94–150,47)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ч×пг/мл)	103,19 (72,07–147,75)
$C_{max}$ (пг/мл)	104,87 (70,54–155,89)

выходило за границы критериев биоэквивалентности 80,00–125,00%. При оценке фармакокинетических показателей мелатонина отношение средних геометрических  $AUC_{(0-t)}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  и  $C_{max}$  для R2 и R1R2 приближалось к 100%, однако ДИ выходил за границы критериев биоэквивалентности. Для групп T и R2, T и R1R2 границы ДИ были еще более широкими.

В табл. 4 представлены результаты сравнительной оценки ФК параметров мемантина. Отношения средних геометрических оцениваемых ФК параметров мемантина при приеме исследуемого препарата Миладеан® (Т) и референтного препарата Актинол Мемантин (R1), препарата Миладеан® (Т) и комбинации референтных препаратов (R1R2) находились в пределах ДИ 80,00–125,00%. Вариабельность оцениваемых показателей мемантина была невысокой.

В анализ безопасности включили данные всех 24 рандомизированных добровольцев. За время исследования не зарегистрировали НЯ, случаев смерти, серьезных НЯ или иных значимых НЯ, а также клинически значимых отклонений результатов лабораторных показателей, ЭКГ и других исследований. Все выявленные отклонения от нормы не имели клинического значения и не были зарегистрированы как НЯ. Кроме того, отсутствовали статистически значимые различия частоты выявленных отклонений от нормы по терапевтическим группам.

По результатам сравнения количественных параметров безопасности при помощи ANOVA с учетом перекрестного дизайна установили некоторое статистически значимое влияние факторов периода (или дня измерения, где применимо) и/или препарата на некоторые показатели жизненно важных функций, лабораторные показатели и ЭКГ, однако все эти различия не имели клинического значения.

**Обсуждение**

Мелатонин чаще всего применяют для профилактики и лечения нарушений циркадного ритма сон-бодрствование [13]. Однако, благодаря известному выраженному антиоксидантному действию, в настоящее время изуча-

**ТАБЛИЦА 4. Сводные результаты сравнительной оценки ФК параметров мемантина**

Параметр	Отношение геометрических средних значений (90% ДИ), %
<b>T и R1</b>	
$AUC_{(0-t)}$ (ч×пг/мл)	102,23 (98,05–106,59)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ч×пг/мл)	104,68 (98,62–111,12)
$C_{max}$ (пг/мл)	97,77 (92,65–103,16)
<b>T и R1R2</b>	
$AUC_{(0-t)}$ (ч×пг/мл)	102,68 (98,42–107,13)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ч×пг/мл)	102,97 (96,91–109,40)
$C_{max}$ (пг/мл)	96,53 (91,40–101,94)
<b>R1R2 и R1</b>	
$AUC_{(0-t)}$ (ч×пг/мл)	99,56 (95,49–103,81)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ч×пг/мл)	101,67 (95,78–107,92)
$C_{max}$ (пг/мл)	101,28 (95,99–106,87)

ется эффективность мелатонина в комплексной терапии различных ишемических и дегенеративных нарушений [14-17]. Мемантин в 2003 г. был одобрен Администрацией США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) для клинического применения при лечении среднетяжелой и тяжелой формы деменции при болезни Альцгеймера и в настоящее время является препаратом выбора при терапии когнитивных расстройств различного генеза [18]. В доклинических исследованиях, проведенных АО “Валента Фарм”, было выявлено усиление эффективности комбинации мелатонина и мемантина по сравнению с таковой при их изолированном применении.

Представленные результаты изучения фармакокинетики комбинированного препарата Миладеан®, таблетки, диспергируемые в полости рта, 3 мг + 5 мг, по сравнению с изолированным и сочетанным приемом референтных препаратов позволили сделать вывод об отсутствии ФК взаимодействий между компонентами исследуемого препарата.

Препарат Акатинол Мемантин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, не оказывал влияния на ФК параметры мемантина (Мелаксен, таблетки, покрытые оболочкой, 3 мг). При приеме препарата Миладеан®, таблетки, диспергируемые в полости рта, 3 мг + 5 мг, показатели ФК мемантина были сопоставимыми с таковыми при совместном приеме референтных препаратов в соответствующих дозах, так как отношения средних геометрических значений ФК параметров мемантина исследуемого препарата и референтного препарата не выходили за пределы ДИ 80,00–125,00%.

После однократного приема здоровыми добровольцами препарата Миладеан®, таблетки, диспергируемые в полости рта, 3 мг + 5 мг, и совместного и изолированного приема референтных препаратов Акатинол Мемантин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, и Мелаксен, таблетки, покрытые оболочкой, 3 мг, отношение средних геометрических  $AUC_{(0-1)}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  и  $C_{max}$  мелатонина для всех сравниваемых групп выходило за границы критериев биоэквивалентности 80,00-125,00%. Отношение средних геометрических  $AUC_{(0-1)}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  и  $C_{max}$  мелатонина при изолированном приеме Мелаксена (R2) и сочетанном приеме препаратов Мелаксена и Акатинол Мемантин (R1R2) приближалось к 100%, однако ДИ выходил за границы критериев биоэквивалентности, что, вероятно, обусловлено известной высокой физиологической вариативностью ФК мелатонина и необходимостью в большей мощности исследования. Необходимо отметить 3-кратное уменьшение времени достижения максимальной концентрации мелатонина после приема препарата Миладеан® по сравнению с референтными препаратами. При изолированном приеме препаратов Миладеан® (Т) и Мелаксен (R2), изолированном приеме препарата Миладеан® (Т) и сочетанном приеме препаратов Мелаксен и Акатинол Мемантин (R1R2) границы ДИ были еще более широкими, что, с одной стороны, также обусловлено высокой физиологической вари-

бельностью ФК мелатонина, а с другой – применением новой лекарственной формы препарата Миладеан®, фармакокинетические параметры которой существенно отличаются от параметров референтных препаратов.

В проведенном исследовании показан хороший профиль безопасности препарат Миладеан®. Ни у одного из добровольцев не было зарегистрировано НЯ, серьезных НЯ, случаев смерти или иных значимых НЯ, а также клинически значимых отклонений результатов лабораторно-инструментальных исследований.

## Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии межлекарственного взаимодействия между компонентами исследуемого препарата и его хорошей переносимости.

**Конфликт интересов:** авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО “Валента Фарм”, исследовательского центра и биоаналитической лаборатории, на базе которых проводилось данное исследование. Статья опубликована при финансовой поддержке АО “Валента Фарм”.

1. Климак А.В., Харьковская О.А. Характеристика когнитивных психических процессов у пациентов с деменцией: обзор литературы. *Инновационная наука* 2020;7:103-6 [Klimak AV, Kharkovskaya OA. Characterization of cognitive mental processes in patients with dementia: a review of the literature. *Innovative science* 2020;7:103-6 (In Russ.)].
2. Пилипович А.А. Мемантин в терапии когнитивных расстройств. *Доктор.ру*. 2017;8(137):50–8 [Pilipovich AA. Memantine in the therapy of cognitive disorders. *Doctor.ru*. 2017;8(137):50–8 (in Russ.)]
3. Кольхалов И.В. Поведенческие и антипсихотические эффекты мемантина у пациентов с деменцией. *Психиатрия*. 2008;4-6:65-9 [Kolykhalov IV. Behavioral and antipsychotic effects of memantine in patients with dementia. *Psychiatry* 2008;4-6:65-9 (in Russ.)].
4. Lieberman HR, Waldhauser F, Garfield G, et al. Effects of melatonin on human mood and performance. *Brain Research* 1984;323(2):201–7.
5. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol* 2017;15(3):434-43.
6. Тунсер М., Пехливаноглу Б., Суруджу С.Х. и др. Мелатонин улучшает сниженную активность мембранных АТФаз и сохраняет ультраструктуру серого и белого вещества в модели ишемии/реперфузии головного мозга крыс. *Биохимия* 2021;86(5):711–23 [Tuncer M, Pehlivanoglu B, Sürücü SH, et al. Melatonin improves reduced activities of membrane ATPases and preserves ultrastructure of gray and white matter in the rat brain ischemia/reperfusion model. *Biochemistry* 2021;86(5):711-23 (in Russ.)].
7. Попова Т.Н., Сафронова О.А., Столярова А.О. и др. Активность глутатионовой системы и НАДФ-генерирующих ферментов при действии мелатонина на фоне ишемии/реперфузии головного мозга у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2018;62(3):19-24 [Popova TN, Safonova OA, Stolyarova AO, et al. Activity of glutathione system and NADPH-generating enzymes at the melatonin action on the background of brain ischemia/reperfusion in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* 2018;62(3):19-24 (in Russ.)].
8. Mao Z-J, Lin H, Xiao F-Y, et al. Melatonin against myocardial ischemia-reperfusion injury: a meta-analysis and mechanism insight from animal studies. *Oxid Med Cell Longevity* 2020;2020:1241065.
9. McShane R, Sastre AA, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database* 2006;2:CD003154.
10. Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, et al. Use of Memantine (akatinol) for the correction of cognitive impairments in Parkinson's disease complicated by dementia. *Neurosci Behav Physiol* 2010;40(2):149–55.
11. Skene DJ, Arendt J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Ann Clin Biochem* 2006;43(Pt 5):34u4–53.
12. Arendt J, Aulinas A. Physiology of the pineal gland and melatonin. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550972/>.
13. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Alb3s JJ, et al. Melatonin in sleep disorders. *Neurologia (Engl Ed)* 2022;37(7):575–85.
14. Sumsuzzman D, Choi J, Jin Y, et al. Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;127:459-73.
15. Sun H, Gusdon AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Curr Opin Lipidol* 2016;27(4):408-13.
16. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory programming in homeostasis and disease. *Biomolecules* 2020;10(9):1211.
17. Jauhari A, Baranov SV, Suofu Y, et al. Melatonin inhibits cytosolic mitochondrial

DNA-induced neuroinflammatory signaling in accelerated aging and neurodegeneration. *Journal of Clin Invest* 2020;130(6):3124-36.

18. Левин О.С. Мемантин как препарат для базисной терапии деменции. *Атмосфера. Нервные болезни* 2007;4:10-7 [Levin OS. Memantine as a drug for the basic therapy of dementia. *Atmosphere. Nervous diseases* 2007;4:10-7 (in Russ.)].

### Investigation of pharmacokinetics and drug-drug interactions of melatonin and memantine as components of the new original combination drug Miladean®

A.S. Goncharov<sup>1</sup>, A.V. Grigoriev<sup>2</sup>, A.A. Globenko<sup>3</sup>,  
I.S. Goncharov<sup>1</sup>, K.A. Muratov<sup>1</sup>, A.A. Sidorova<sup>2</sup>, A.A. Nikitin<sup>2</sup>,  
A.V. Kapashin<sup>3</sup>, O.V. Kovchan<sup>3</sup>, A.I. Bashkatova<sup>3</sup>, M.A. Pasko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>"Serta Clinic", LLC, Moscow, <sup>2</sup>CSU "Analytical Spectrometry" LLC, Moscow, <sup>3</sup>"Valenta Pharm" JSC, Moscow, Russia

**Aim.** To compare pharmacokinetics and evaluate drug-drug interactions of the studied drug Miladean® oral dispersible tablets 3 mg + 5 mg (JSC Valenta Pharm, Russia) and reference products Akatinol Memantine 10 mg film-coated tablets (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Germany) and Melaxen 3 mg film-coated tablets (Unipharm Inc., USA).

**Material and methods.** An open, randomized, four-period, cross-over study was conducted to compare pharmacokinetics of the new fixed-dose combination Miladean® and monocomponent drugs Akatinol Memantine and Melaxen as references. Volunteers were randomized into four groups of six people each according to a dosage regimen: T-R1-R2-R1R2, R1-R2-R1R2-T, R2-R1R2-T-R1 or R1R2-T-R1-R2, where T is Miladean®, R1 is Akatinol Memantine, R2 is Melaxen, R1R2 is a combination of both reference drugs. Plasma melatonin and memantine were measured using pre-validated high per-

formance liquid chromatography (HPLC) with tandem mass spectrometric detection.

**Results.** Pharmacokinetic parameters of memantine were comparable in healthy volunteers after intake of Miladean® or separate or simultaneous intake of reference drugs. Geometric mean ratios of memantine pharmacokinetic parameters for the test product to the reference product were within the 80.00–125.00% confidence interval (CI) specified for bioequivalence studies. However, geometric mean ratio of melatonin pharmacokinetic parameters for the study drug to the reference drugs were beyond the 80.00–125.00% CI. This might reflect the known physiological variability in melatonin pharmacokinetics. There was a significant decrease in time to maximum concentration of melatonin after intake of Miladean® in comparison with the reference drugs. During the study, there were no adverse events or clinically significant abnormal laboratory findings.

**Conclusion.** Our study showed favourable tolerability of Miladean® oral dispersible tablets 3 mg + 5 mg and the absence of drug-drug interactions between its components.

**Keywords.** *Melatonin, memantine, Miladean®, drug-drug interactions, randomized trial, safety, pharmacokinetics.*

**Conflict of interest:** authors are employees of JSC Valenta Pharma, study center or analytical laboratory. Publication was supported by JSC Valenta Pharma.

**Correspondence to:** M.A. Pasko. Ryabinovaya str., 26-10, Moscow 119530, Russia. Maksim.Pasko@valentapharm.com.

**To cite:** Goncharov A, Grigoriev A, Globenko A, et al. Investigation of pharmacokinetics and drug-drug interactions of melatonin and memantine as components of the new original combination drug Miladean®. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):59-65 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-59-65.

## Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности антипсихотических средств на основе анализа спонтанных сообщений по данным подсистемы “Фармаконадзор”

В.Ю. Скрыбин<sup>1,2</sup>, А.В. Масякин<sup>1</sup>, С.В. Назимова<sup>3,4</sup>, Д.Н. Сосин<sup>2,5</sup>,  
А.Н. Ханнанова<sup>4,5</sup>, В.В. Шипицын<sup>1</sup>, М.С. Застрожин<sup>2</sup>, Д.А. Сычев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-практический центр наркологии ДЗ Москвы, <sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, <sup>3</sup>Научный центр психического здоровья, <sup>4</sup>Российский биотехнологический университет, <sup>5</sup>Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗ Москвы

**Для корреспонденции:**  
В.Ю. Скрыбин, 109390, Москва, ул. Люблинская, д. 37/1. sardonios@yandex.ru.

**Для цитирования:**  
Скрыбин В.Ю., Масякин А.В., Назимова С.В. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности антипсихотических средств на основе анализа спонтанных сообщений по данным подсистемы “Фармаконадзор”. *Клин фармакол тер* 2023;32(2):66-72 [Skryabin V, Masuykin A, Nazimova S, et al. Pharmacoepidemiologic study of antipsychotics safety. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):66-72 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-66-72.

**Цель.** Анализ спонтанных сообщений (СС) о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР), зарегистрированных в подсистеме “Фармаконадзор 2.0” АИС Росздравнадзора при назначении антипсихотических средств.

**Материал и методы.** Был проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ спонтанных сообщений о НЛР, наблюдавшихся при применении зарегистрированных в России типичных и атипичных антипсихотиков и зарегистрированных в электронной базе с 01.04.2019 г. (с даты начала функционирования обновленной базы данных) по 30.11.2022 г.

**Результаты.** Всего за исследуемый период в электронной базе данных было зарегистрировано 1683 СС о НЛР, возникших при применении зарегистрированных в России антипсихотических средств: 872 — для типичных и 811 — для атипичных. Для типичных антипсихотиков чаще всего направлялись СС о НЛР, относящихся к категории “Неврологические НЛР” (388 СС, 43,31%) и “Соматические НЛР” (287 СС, 32,04%). Преобладали НЛР типа А, т.е. предсказуемые дозозависимые нежелательные реакции, связанные с фармакологической активностью лекарственных средств.

**Заключение.** Среди НЛР, зарегистрированных для типичных антипсихотиков, преобладали экстрапирамидные расстройства, в то время как для атипичных антипсихотиков наиболее характерными были эндокринные и метаболические нарушения.

**Ключевые слова.** Антипсихотики, нейролептики, фармаконадзор, спонтанные сообщения, нежелательные реакции, НЛР.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) остаются одной из основных проблем здравоохранения во всем мире [1]. Они влияют на результаты лечения, увеличивают частоту госпитализаций и стоимость терапии, повышают показатели заболеваемости и смертности, влияют на качество жизни и удовлетворенность пациентов оказываемой им медицинской помощью [2]. По оценкам экспертов, НЛР занимают четвертое-шестое место среди наиболее распространенных причин смерти, находясь в одном ряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями и инсультом [3]. Бремя НЛР еще более усугубилось в связи с пандемией COVID-19 [4].

Антипсихотики (нейролептики) — класс психотропных средств, которые применяют для лечения психотической симптоматики и/или психомоторного возбуждения [5], в том числе при шизофрении, биполярном аффективном расстройстве, депрессивном расстройстве и др. [6,7]. Длительное лечение антипсихотическими препаратами сопряжено с развитием таких НЛР, как увеличение массы тела, сексуальная дисфункция, экстрапирамидные расстройства, ортостатическая гипотензия, гиперпролактинемия [8]. НЛР, вызванные антипсихотиками, негативно влияют на соблюдение пациентом режима приема лекарств, ухудшают его состояние и даже повышают риск развития некоторых заболеваний [9]. По данным некоторых пострегистрационных исследований, 50-80% НЛР и связанных с ними госпитализаций потенциально предотвратимы [10], а их

мониторинг представляет собой один из наиболее важных процессов в рамках системы фармаконадзора [11].

В 1968 г. при поддержке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была создана международная программа для обеспечения сбора данных из максимально возможного числа источников о возможных негативных последствиях применения ЛС [12]. VigiBase – самая крупная международная база данных такого рода, содержащая более 22 млн спонтанных сообщений, отправленных в ВОЗ с 1968 г. В настоящее время полными участниками программы международного мониторинга безопасности ЛС являются 136 стран и 29 ассоциированных стран-участниц, на территории которых проживает более 90% населения мира [13]. В России в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 323 “Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения” полномочия по федеральному государственному надзору в сфере обращения ЛС возложены на Росздравнадзор.

В настоящее время наиболее распространенным методом осуществления фармаконадзора в мире является метод спонтанных сообщений, который предполагает добровольную передачу специалистом системы здравоохранения или потребителем данных о НЛР, возникшей на фоне применения ЛС, в адрес уполномоченного органа в сфере фармаконадзора [14]. Данный метод имеет очевидные преимущества, к которым относятся простота его применения и широкий охват, включающий все популяции пациентов. Однако как специалисты, так и потребители далеко не всегда сообщают о НЛР, поэтому на практике реальное их количество значительно превышает количество зарегистрированных извещений. Например, в Великобритании, Швеции и Канаде, которые относятся к странам с высоким уровнем сообщаемости, выявляется не более 10% от общего числа серьезных НЛР [15]. Кроме того, метод спонтанных сообщений не позволяет установить истинную частоту возникновения НЛР, поскольку для этого необходимы данные об объеме потребления ЛС. Наконец, известно, что наибольшее количество спонтанных сообщений о НЛР регистрируется в течение первых лет применения препарата в клинической практике, в то время как со временем наиболее распространенные нежелательные реакции становятся хорошо известными практикующим врачам, которые реже о них сообщают [16].

Целью исследования было провести фармакоэпидемиологический анализ спонтанных сообщений о НЛР, зарегистрированных в подсистеме “Фармаконадзор 2.0” АИС Росздравнадзора при назначении антипсихотических ЛС.

### Материал и методы

В ретроспективном фармакоэпидемиологическом обсервационном исследовании анализировали спонтанные сообщения о НЛР, возникших при применении зарегистрированных в России типичных антипсихотиков (алимемазина тартрат, галоперидол, дроперидол, зуклопентиксол,

левомепромазин, перициазин, перфеназин, тиопроперазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флупентиксол, флуфеназин, хлорпромазин, хлорпротиксен – всего 14 МНН) и атипичных антипсихотиков (азенапин, амисульприд, арипипразол, брекспипразол, zipрасидон, кветиапин, клозапин, луразидон, оланзапин, палиперидон, рисперидон, сертиндол, сульпирид, тиаприд – всего 14 МНН) и зарегистрированных в электронной базе данных подсистемы “Фармаконадзор 2.0” АИС Росздравнадзора за период с 01.04.2019 г. (с даты начала функционирования обновленной базы данных) по 30.11.2022 г. Данные для анализа были представлены Центром фармаконадзора ФГБУ “ИМЦЭУ-АОСМП” Росздравнадзора в электронном виде с соблюдением действующего законодательства о защите персональных данных и врачебной тайне.

Критерием включения в исследование было наличие среди ЛС, подозреваемых в развитии НЛР, одного или нескольких антипсихотических ЛС. Из исследования исключали дубликаты и невалидные спонтанные сообщения в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза. Причинно-следственную связь оценивали посредством классификации ВОЗ (WHO-UMC). В исследование включали спонтанные сообщения, для которых причинно-следственная связь хотя бы одной из указанных сторон была оценена как “возможная”, “вероятная” или “определенная”.

### Результаты

Всего за период с 01.04.2019 г. по 30.11.2022 г. в электронной базе данных подсистемы “Фармаконадзор 2.0” АИС Росздравнадзора было зарегистрировано 1683 спонтанных сообщений о НЛР, возникших при применении зарегистрированных в России антипсихотических ЛС: 872 – для типичных (алимемазина тартрат, галоперидол, дроперидол, зуклопентиксол, левомепромазин, перициазин, перфеназин, тиопроперазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флупентиксол, флуфеназин, хлорпромазин, хлорпротиксен – всего 14 МНН) и 811 – для атипичных антипсихотиков (азенапин, амисульприд, арипипразол, брекспипразол, zipрасидон, кветиапин, клозапин, луразидон, оланзапин, палиперидон, рисперидон, сертиндол, сульпирид, тиаприд – всего 14 МНН). В качестве показаний к назначению указанных ЛС чаще всего указывались шизофрения, психотические расстройства и биполярное аффективное расстройство. Данные о динамике количества спонтанных сообщений о НЛР представлены в табл. 1.

Лидерами по количеству спонтанных сообщений о НЛР были типичные антипсихотические ЛС галоперидол (30,39% от общего числа спонтанных сообщений для типичных антипсихотиков и 15,75% от общего числа спонтанных сообщений для всех антипсихотиков), хлорпромазин (13,19% и 6,84%), хлорпротиксен (12,85% и 6,66%), перициазин (12,16% и 6,30%) и тиоридазин (9,18% и 4,76%), а также атипичные антипсихотические ЛС рисперидон (31,57% от общего числа спонтанных сообщений для атипичных антипсихотиков и 15,21% от общего числа спонтанных сообщений для всех антипсихотиков), кветиапин (19,73% и 9,51%), клозапин (15,42% и 7,43%), оланзапин (10,11% и 4,88%) и палиперидон (9,01% и 4,34%). Возможно, эти показа-



**ТАБЛИЦА 1. Динамика количества спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических ЛС в Российской Федерации**

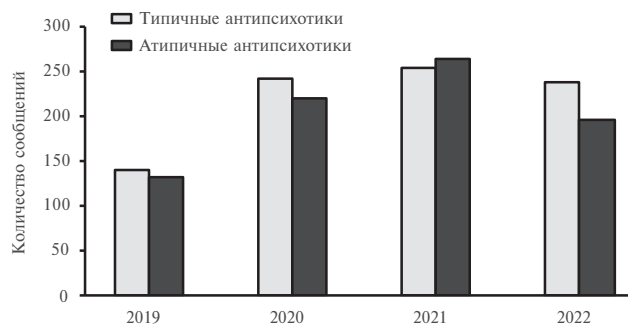
	2019	2020	2021	2022	Всего
<i>Типичные антипсихотики</i>					
Алимемазина тартрат	0	0	2	0	2
Галоперидол	50	64	70	81	265
Дроперидол	1	4	2	3	10
Зуклопентиксол	11	15	26	8	60
Левомепромазин	4	16	18	14	52
Перициазин	14	25	28	39	106
Перфеназин	2	7	6	4	19
Тиопроперазин	0	0	0	0	0
Тиоридазин	15	25	18	22	80
Трифлуоперазин	3	11	14	4	32
Флупентиксол	3	9	1	0	13
Флуфеназин	2	2	1	1	6
Хлорпромазин	14	24	40	37	115
Хлорпротиксен	20	40	28	24	112
Итого	139	242	254	237	872
<i>Атипичные антипсихотики</i>					
Азенапин	0	0	0	0	0
Амисульприд	2	6	2	1	11
Арипипразол	5	3	4	5	17
Брексипразол	0	0	0	0	0
Зипрасидон	9	0	0	1	10
Кветиапин	24	38	53	45	160
Клозапин	27	30	31	37	125
Луразидон	0	5	9	2	16
Оланзапин	10	18	28	26	82
Палиперидон	9	38	13	13	73
Рisperидон	34	62	104	56	256
Сертиндол	4	2	4	0	10
Сультпирид	8	17	12	9	46
Тиаприд	0	1	4	0	5
Итого	132	220	264	195	811

**ТАБЛИЦА 2. Динамика количества спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических ЛС в международной базе данных ВОЗ VigiBase**

	2019	2020	2021	2022	Всего
<i>Типичные антипсихотики</i>					
Алимемазина тартрат	313	336	134	169	952
Галоперидол	2164	2562	1607	2052	8385
Дроперидол	110	117	76	91	394
Зуклопентиксол	317	282	231	231	1061
Левомепромазин	260	219	168	202	849
Перициазин	21	23	17	21	82
Перфеназин	184	306	148	163	801
Тиопроперазин	0	0	0	0	0
Тиоридазин	29	10	17	56	112
Трифлуоперазин	82	72	40	140	334
Флупентиксол	165	161	174	112	612
Флуфеназин	176	99	124	162	561
Хлорпромазин	569	733	409	484	2195
Хлорпротиксен	51	54	24	31	160
Итого	4441	4974	3169	3914	16498
<i>Атипичные антипсихотики</i>					
Азенапин	343	84	72	95	594
Амисульприд	548	945	594	567	2654
Арипипразол	5302	4828	3066	6117	19313
Брексипразол	1845	1090	959	1051	4945
Зипрасидон	540	558	429	404	1931
Кветиапин	4944	5014	3924	3755	17637
Клозапин	15072	14254	13494	18147	60967
Луразидон	3092	1404	2393	1476	8365
Оланзапин	3805	4341	3394	3677	15217
Палиперидон	4354	2949	2936	3409	13648
Рisperидон	7237	6954	4119	4648	22958
Сертиндол	8	5	5	7	25
Сультпирид	296	321	165	178	960
Тиаприд	106	97	49	44	296
Итого	47492	42844	35599	43575	16951

тели отражают объем потребления ЛС (чем чаще применяется ЛС, тем чаще сообщается о возникновении НЛР на фоне его применения). В базе данных не было выявлено сообщений о НЛР при применении типичного антипсихотика тиопроперазина, а также атипичных нейролептиков азенапина и брексипразола. Это может быть связано с тем, что азенапин был изъят из обращения на территории РФ в 2017 г., а брексипразол зарегистрирован в РФ в 2022 году, но фактически стал доступен лишь в ноябре-декабре 2022 г. Три указанных ЛС (тиопроперазин, азенапин и брексипразол) были исключены из дальнейшего анализа.

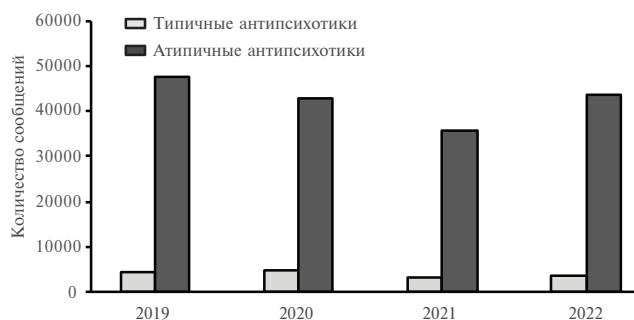
Динамика суммарного количества спонтанных сообщений о НЛР при применении типичных и ати-



**Рис. 1. Динамика количества спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических средств в РФ**

пичных антипсихотиков в РФ в 2019–2022 гг. представлена на рис. 1. Как видно на рисунке, количество зарегистрированных Росздравнадзором спонтанных сообщений о НЛР во все исследуемые годы было сопоставимым для типичных и атипичных антипсихотиков. Пики количества спонтанных сообщений о НЛР при применении большинства атипичных антипсихотиков в разные годы в целом совпадали с периодами регистрации препаратов-дженериков в РФ и началом их применения в обычной клинической практике.

Для сравнения нами были проанализированы данные о количестве НЛР, зарегистрированных в международной базе данных ВОЗ VigiBase с 2019 по 2022 г. (табл. 2). Количество сообщений, полученных ВОЗ, было значительно выше, что обусловлено большим количеством стран, участвующих в мониторинге, и более жесткой политикой фармаконадзора в данных странах. В литературе неоднократно обсуждался вопрос о том, что при проведении клинических исследований количество репортируемых нежелательных явлений на территории РФ примерно в 10 раз ниже, чем в других странах [17]. В международной базе данных ВОЗ VigiBase наибольшее количество спонтанных сообщений о НЛР было зарегистрировано для типичных антипсихотических ЛС галоперидола (50,83% от общего числа спонтанных сообщений для типичных антипсихотиков и 4,51% от общего числа спонтанных сообщений для всех



**Рис. 2. Динамика количества спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических средств в странах ВОЗ**

антипсихотиков), хлорпромазина (13,31% и 1,18%), зуклопентиксола (6,44% и 0,57%), алимемазина тартрата (5,77% и 0,52%) и левомепромазина (5,15% и 0,46%), а также атипичных антипсихотических ЛС клозапина (35,97% от общего числа спонтанных сообщений для атипичных антипсихотиков и 32,78% от общего числа спонтанных сообщений для всех антипсихотиков), рисперидона (13,55% и 12,35%), арипипразола (11,40% и 10,39%), кветиапина (10,41% и 9,49%) и оланзапина (8,98% и 8,18%). В базе данных ВОЗ VigiBase за указан-

ный период не было выявлено сообщений о НЛР при применении типичного антипсихотика тиопроперазина.

Динамика суммарного количества спонтанных сообщений о возникновении НЛР при применении типичных и атипичных антипсихотиков в странах ВОЗ за период 2019–2022 гг. представлена на рис. 2. Приведенные данные наглядно демонстрируют значительную разницу между количеством спонтанных сообщений о НЛР, зарегистрированных для типичных и атипичных антипсихотиков. С одной стороны, это может быть обусловлено тем, что наиболее распространенные нежелательные эффекты типичных нейролептиков хорошо известны практикующим врачам, вследствие чего частота сообщений о них значительно снижается по сравнению с атипичными антипсихотическими ЛС. С другой стороны, после истечения сроков действия патентной защиты на “ЛС-блокбастеры” из группы атипичных антипсихотиков увеличилось количество зарегистрированных дженериков, выход которых на фармацевтические рынки мог способствовать увеличению частоты сообщений о возникновении НЛР на фоне их применения.

В большинстве случаев отправителями спонтанных сообщений о НЛР в РФ были медицинские работники

**ТАБЛИЦА 3. Распределение спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических ЛС в Российской Федерации по типу отправителя**

Антипсихотики, МНН	Фарм. компания	Мед. работник	Рег. центр фармаконадзора	Уполномоченный орган	Другое*
<i>Типичные</i>					
Алимемазина тартрат	2	0	0	0	0
Галоперидол	9	197	24	34	1
Дроперидол	0	6	0	1	3
Зуклопентиксол	0	40	12	8	0
Левомепромазин	1	42	4	5	0
Перициазин	0	91	1	14	0
Перфеназин	1	15	3	0	0
Тиоридазин	1	63	2	14	0
Трифлуоперазин	0	27	4	1	0
Флупентиксол	1	8	2	2	0
Флуфеназин	0	4	0	2	0
Хлорпромазин	4	79	11	21	0
Хлорпротиксен	5	81	2	23	1
<b>Итого</b>	<b>24</b>	<b>653</b>	<b>65</b>	<b>125</b>	<b>5</b>
<i>Атипичные</i>					
Амисульприд	1	9	0	1	0
Арипипразол	3	13	1	0	0
Зипрасидон	6	3	0	1	0
Кветиапин	12	91	30	26	1
Клозапин	9	90	6	20	0
Луразидон	4	6	5	0	1
Оланзапин	8	54	14	6	0
Палиперидон	39	28	4	2	0
Рисперидон	18	214	17	7	0
Сертиндол	0	7	3	0	0
Сульпирид	3	34	4	4	1
Тиаприд	4	0	0	1	0
<b>Итого</b>	<b>107</b>	<b>549</b>	<b>84</b>	<b>68</b>	<b>3</b>

Примечание: \*дистрибьютор, сотрудничающие центры ВОЗ по международному мониторингу ЛС

**ТАБЛИЦА 4. Распределение спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических ЛС в Российской Федерации по их разновидностям**

Антипсихотики, МНН	Неврологические НЛР	Психические НЛР	Соматические НЛР	ЗНС	Итого
<i>Типичные</i>					
Алимемазина тартрат	0	0	2	0	2
Галоперидол	148	45	73	10	276
Дроперидол	1	0	9	0	10
Зуклопентиксол	35	10	14	3	62
Левомепромазин	21	10	20	1	52
Перициазин	62	18	28	2	110
Перфеназин	8	5	8	0	21
Тиоридазин	22	24	34	0	80
Трифлуоперазин	15	5	13	1	34
Флупентиксол	7	2	4	0	13
Флуфеназин	2	1	1	2	6
Хлорпромазин	41	26	48	2	117
Хлорпротиксен	26	53	33	1	113
<b>Итого</b>	<b>388</b>	<b>199</b>	<b>287</b>	<b>22</b>	<b>896</b>
<i>Атипичные</i>					
Амисульприд	4	2	5	0	11
Арипипразол	10	3	4	0	17
Зипрасидон	1	3	6	0	10
Кветиапин	60	55	43	2	160
Клозапин	42	50	30	4	126
Луразидон	5	5	6	0	16
Оланзапин	24	22	35	1	82
Палиперидон	22	18	32	1	73
Рисперидон	99	27	128	2	256
Сертиндол	2	2	6	0	10
Сульпирид	15	10	21	0	46
Тиаприд	3	2	0	0	5
<b>Итого</b>	<b>287</b>	<b>199</b>	<b>316</b>	<b>10</b>	<b>812</b>

Примечание: ЗНС - злокачественный нейролептический синдром

**ТАБЛИЦА 5. Распределение спонтанных сообщений о НЛР при применении антипсихотических ЛС в Российской Федерации по исходам**

Антипсихотики, МНН	Смерть	Выздоровление с последствиями	Без изменений	Улучшение	Выздоровление без последствий	Нет данных	Итого
<i>Типичные</i>							
Алимемазина тартрат	0	0	0	0	0	2	2
Галоперидол	5	4	11	109	118	18	265
Дроперидол	1	0	0	1	7	1	10
Зуклопентиксол	0	0	5	27	24	4	60
Левомепромазин	1	0	6	11	30	4	52
Перициазин	0	1	2	28	68	7	106
Перфеназин	0	0	0	4	14	1	19
Тиоридазин	0	0	1	23	46	10	80
Трифлуоперазин	0	0	3	13	15	1	32
Флупентиксол	0	0	1	5	4	3	13
Флуфеназин	0	1	2	2	1	0	6
Хлорпромазин	0	10	0	45	53	7	115
Хлорпротиксен	1	0	4	39	48	20	112
Итого	8	16	35	307	428	78	872
<i>Атипичные</i>							
Амисульприд	0	0	3	3	5	0	11
Арипипразол	0	0	0	5	9	3	17
Зипрасидон	1	0	1	1	1	6	10
Кветиапин	0	0	12	64	59	25	160
Клозапин	3	0	13	39	50	20	125
Луразидон	0	0	3	3	9	1	16
Оланзапин	0	1	15	26	24	16	82
Палиперидон	1	1	9	15	39	8	73
Рisperидон	1	1	43	79	114	18	256
Сертиндол	0	0	1	5	3	1	10
Сульпирид	0	0	5	13	22	6	46
Тиаприд	0	0	0	2	3	0	5
Итого	6	3	105	255	338	104	811

(71,42%), в то время как остальные 28,58% сообщений были получены от других субъектов обращения ЛС: фармацевтических компаний, Центрального аппарата и Территориальных подразделений Росздравнадзора, дистрибьюторов и сотрудничающих центров ВОЗ по международному мониторингу ЛС (табл. 3).

С целью анализа структуры НЛР, возникающих при применении антипсихотических ЛС, мы использовали классификацию Д.И. Малина, в соответствии с которой выделяют неврологические НЛР (экстрапирамидные расстройства), психические НЛР, соматические НЛР и злокачественный нейролептический синдром (табл. 4) [18]. Если одно спонтанное сообщение содержало информацию о нескольких НЛР, такие события рассматривали по отдельности за исключением случаев, когда они могли быть объединены согласно правилам кодирования. В связи с этим общее количество НЛР в табл. 4 не соответствует общему количеству зарегистрированных спонтанных сообщений.

Как видно из таблицы, для типичных антипсихотиков наиболее часто направляются спонтанные сообщения о неврологических (388 спонтанных сообщений, 43,31%) и соматических НЛР (287 спонтанных сообщений, 32,04%). Среди неврологических НЛР преобладали экстрапирамидные расстройства; также часто регистрировались вегетативные нарушения и судорожная готовность. На долю НЛР со стороны психики приходится 22,21% от общего числа спонтанных сообщений,

зарегистрированных для всех типичных антипсихотических ЛС. Кроме того, зарегистрированы 22 спонтанных сообщения о возникновении злокачественного нейролептического синдрома (2,46% от всех спонтанных сообщений, полученных для типичных антипсихотических ЛС). Кроме того, зарегистрированы 22 спонтанных сообщения о возникновении злокачественного нейролептического синдрома (2,46% от всех спонтанных сообщений, полученных для типичных антипсихотических ЛС), преимущественно на фоне применения галоперидола (10 спонтанных сообщений или 45,46%).

При применении атипичных антипсихотических ЛС чаще всего регистрировались соматические (316 спонтанных сообщений, 38,92% от общего количества спонтанных сообщений, полученных для атипичных антипсихотиков) и неврологические НЛР (287 спонтанных сообщений, 35,35%). Доля психических НЛР составила 24,51%. Зарегистрированы 10 спонтанных сообщений о развитии злокачественного нейролептического синдрома (4 – на фоне применения клозапина). В структуре соматических НЛР, возникавших на фоне назначения атипичных антипсихотиков, преобладали эндокринные и метаболические нарушения: гиперпролактинемия, галакторея, аменорея, нарушения менструального цикла, сексуальная дисфункция, а также увеличение массы тела, повышение уровня триглицеридов, глюкозы и холестерина в крови.

К зарегистрированным экстрапирамидным расстройствам при применении обеих групп антипсихотических ЛС чаще всего относились проявления паркинсонизма, острой дистонии, акатизии и поздней дискинезии. Отправители спонтанных сообщений описывали эти симптомы как мышечную скованность, ригидность или напряженность, гипертоonus, тремор, паркинсонизм, брадикинезию, экстрапирамидные нарушения, окулогирные кризы и неусидчивость. Экстрапирамидные расстройства чаще всего регистрировались при применении типичных антипсихотических ЛС, а также рисперидона и кветиапина.

Доля НЛР типа В (реакции гиперчувствительности) составила 6,24% для всех антипсихотических ЛС. Преобладали НЛР типа А, т.е. предсказуемые дозозависимые нежелательные реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС.

Далее был проведен анализ исходов НЛР (табл. 5). Чаще всего среди известных исходов регистрировались “выздоровление без последствий” и “улучшение состояния”. Самым редким исходом было “выздоровление с последствиями”.

### Обсуждение

При анализе структуры НЛР установлено, что частота нейролептических экстрапирамидных расстройств остается высокой, особенно при назначении типичных

антипсихотических ЛС. Это может быть обусловлено как фармакологическими свойствами отдельных лекарственных веществ, так и сложившимися стереотипами назначения нейролептиков. Лекарственно-индуцированные экстрапирамидные расстройства — ятрогенная нежелательная реакция со стороны экстрапирамидной системы, чаще всего развивающаяся на фоне приема ЛС, изменяющих активность дофаминергической системы [19]. Они представляют собой комплекс двигательных нарушений, возникающих в результате изменения функции преимущественно базальных ганглиев [20]. Согласно опубликованным данным, с приемом ЛС связывают от 4 до 22% всех случаев паркинсонизма [21]. Экстрапирамидные расстройства могут стигматизировать пациентов и вызвать у них субъективный дистресс и снижение приверженности к лечению, а также затруднять клиническую оценку негативных симптомов шизофрении [22]. Развитие экстрапирамидных расстройств в большинстве случаев требует снижения дозы нейролептика и назначения препаратов-корректоров [23].

Острые экстрапирамидные расстройства возникают в течение нескольких дней или недель после начала приема антипсихотика или увеличения его дозы, в то время как поздние могут развиваться спустя нескольких месяцев или даже лет после начала лечения [24]. Предполагается, что причиной поздней дискинезии является относительный холинергический дефицит, вторичный по отношению к гиперчувствительности дофаминовых рецепторов в стриатуме (конкретнее — в неостриатуме, т.е. хвостом ядре и скорлупе). В целом, предполагаемые механизмы, лежащие в основе этих побочных явлений, включают снижение концентрации дофамина в стриатуме и гиперчувствительность к дофамину при лекарственно-индуцированном паркинсонизме и поздней дискинезии, соответственно [25]. Для лечения лекарственного паркинсонизма обычно применяют антихолинергические средства центрального действия, такие как тригексифенидил и бипериден, однако антихолинергические препараты могут ухудшить течение поздней дискинезии. Поэтому лучше заменить антипсихотические ЛС на препараты, которые реже вызывают паркинсонизм и позднюю дискинезию [22].

При анализе мы выявили спонтанные сообщения о развитии злокачественного нейролептического синдрома, который является редкой, но опасной для жизни ятрогенной НЛР, наблюдающейся на фоне приема антипсихотиков [26]. Частота его у пациентов, получающих антипсихотики, варьируется от 0,02 до 3,23% [27]. Хотя злокачественный нейролептический синдром может развиваться при применении как типичных, так и атипичных нейролептиков, наиболее сильная ассоциация установлена с галоперидолом вследствие его высокой аффинности к D<sub>2</sub>-дофаминовым рецепторам [26]. В нашем исследовании частота развития злокачественного нейролептического синдрома была выше при назначении типичных антипсихотиков. Чаще всего он наблюдался при применении галоперидола и зуклопен-

тиксолола из группы типичных антипсихотиков, а также клозапина, кветиапина и рисперидона из группы атипичных антипсихотических ЛС. Однако интерпретировать полученные данные следует осторожно, так как в большинстве сообщений пациенты получали более одного ЛС и делать однозначные выводы о причинно-следственных связях не всегда возможно.

Среди НЛР, зарегистрированных при применении атипичных антипсихотических ЛС, преобладали соматические, особенно эндокринные и метаболические нарушения. Действительно, в опубликованных работах достаточно давно предполагалось, что связывание и блокирование 5-HT<sub>2C</sub>-гистаминовых рецепторов может быть причиной частого повышения массы тела при применении антипсихотических ЛС второго поколения [28,29]. Установлено, что стимуляция 5-HT<sub>2C</sub> рецепторов приводит к изменению пищевого поведения у животных в форме уменьшения объема потребляемой пищи [30]. Соответственно, антагонисты этих рецепторов, в том числе большинство антипсихотических ЛС второго поколения, вызывают увеличение объема потребляемой пищи и как следствие, массы тела.

В целом, зарегистрированные спонтанные сообщения соответствовали общему спектру НЛР, характерных для отдельных представителей антипсихотических ЛС. Интерпретируя полученные результаты, важно помнить о том, что данные для анализа были получены методом спонтанных сообщений в условиях реальной клинической практики. Это означает, что к полученным результатам применимы те же ограничения, которые присущи методу спонтанных сообщений. Таким образом, нами приводится не истинная частота возникновения НЛР на фоне терапии исследуемыми ЛС, а частота репортирования о них. Например, клиницисты могли расценить НЛР как не подлежащие сообщению регуляторным органам или связанные с назначением других ЛС. Тем не менее, проведенное исследование позволяет выделить наиболее часто репортируемые НЛР и сохранить настороженность в отношении проблем безопасности антипсихотических ЛС в целом.

## Заключение

Результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа показали, что НЛР остаются актуальной проблемой терапии пациентов, нуждающихся в приеме антипсихотических ЛС. Среди НЛР, зарегистрированных при применении типичных антипсихотиков, преобладали экстрапирамидные расстройства, в то время как для атипичных антипсихотиков наиболее характерными нежелательными реакциями были соматические, в частности, эндокринные и метаболические нарушения. Полученные нами результаты в целом соответствуют современным представлениям о безопасности исследуемых ЛС.

Большинство зарегистрированных НЛР являются дозозависимыми и предсказуемыми. Для предотвращения их развития целесообразно применение персонализированного подхода к назначению антипсихотических

ЛС с целью повышения безопасности терапии. Это подтверждается современными публикациями, согласно которым персонализированное назначение психотропных ЛС (в частности, с применением фармакогенетических исследований) позволяет повысить безопасность антипсихотической терапии [31].

**Конфликт интересов:** нет.

1. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res* 2020;20(1):5.
2. Sultana J, Cutroneo P, Trifirsi G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(Suppl 1):S73-7.
3. Louet HL, Pitts PJ. Twenty-first century global ADR management: a need for clarification, redesign, and coordinated action. *Ther Innov Regul Sci* 2023; 57(1):100-3.
4. Lee JY, Ang ASY, Mohd Ali N, et al. Incidence of adverse reaction of drugs used in COVID-19 management: a retrospective, observational study. *J Pharm Policy Pract* 2021;14(1):84.
5. Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Исаев Р.И., Переверзев А.П. Антипсихотики: особенности нежелательных побочных реакций у лиц пожилого и старческого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(2):105-17 [Ostromova OD, Goloborodova IV, Isaev RI, Pereverzev AP. Antipsychotics: features of adverse reactions in the elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(2):105-117 (In Russ.)].
6. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders. *Lancet* 2020;396:1841-56.
7. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* 2022;302:385-400.
8. Ames D, Carr-Lopez SM, Gutierrez MA, et al. Detecting and managing adverse effects of antipsychotic medications: current state of play. *Psychiatr Clin North Am* 2016;39(2):275-311.
9. Guo K, Feng Z, Chen S, et al. Safety profile of antipsychotic drugs: analysis based on a provincial spontaneous reporting systems database. *Front Pharmacol* 2022;13:848472.
10. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciano E, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol* 2018;9:350.
11. Мильчаков К.С. Рекомендации по мониторингу информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов в РФ в контексте фармаконадзора. Безопасность и риск фармакотерапии 2022;10(3):218-29 [Mil'chakov KS. Recommendations for monitoring information on the safety and efficacy of medicines in the Russian Federation in the context of pharmacovigilance. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2022;10(3):218-29 (In Russ.)].
12. Казаков А.С., Дармостукова М.А., Букатина Т.М. и др. Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2020;8(3):134-40 [Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM, et al. Comparative analysis of international databases on adverse drug reactions. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2020;8(3):134-40 (In Russ.)].
13. Watson S, Chandler R, Taavola H, et al. Safety concerns reported by patients identified in a Collaborative Signal Detection Workshop using VigiBase: results and reflections from Lareb and Uppsala Monitoring Centre. *Drug Saf* 2018;41(2): 203-12.
14. Перова Н.Н., Рябчунова Л.В., Головина В.Н. Развитие службы фармаконадзора в медицинских организациях. Многопрофильный стационар 2019;6(1): 37-43 [Perova NN, Rjabchunova LV, Golovina VN. Development of pharmacovigilance services in health-care organisations. *Mnogoprofil'nyj stacionar* 2019; 6(1):37-43 (In Russ.)].
15. Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2014;7(1):26-31 [Kostyleva MN, Belousov JuB, Gracianskaja AN, Postnikov SS. Assessing the safety of drug therapy in clinical practice. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* 2014;7(1):26-31 (In Russ.)].
16. Глаголев С.В., Поливанов В.А., Чижова Д.А., Горелов К.В. Мониторинг безопасности лекарственных средств: состояние и перспективы. *Вестник Росздравнадзора* 2013;4:17-20 [Glagolev SV, Polivanov VA, Chizhova DA, Gorelov KV. Drug safety monitoring: status and prospects. *Bulletin of Roszdravnadzor* 2013;4:17-20. (In Russ.)].
17. Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Лепяхин В.К. и др. Оценка нежелательных реакций при применении лекарственных средств в России в 2013 году. Безопасность и риск фармакотерапии 2014;1:31-41 [Merkulov VA, Bunyatjan ND, Lepahin VK, et al. Assessment of adverse drug reactions in Russia in 2013. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2014;1:31-41. (In Russ.)].
18. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. М.: Вузовская книга, 2000, 208 с.
19. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Методы диагностики антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств. Сибирское медицинское обозрение 2019;5:5-13 [Vajman EJe, Shnajder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Diagnostic methods for antipsychotic-induced extrapyramidal disorders. *Siberian Medical Review* 2019;5(119):5-13 (In Russ.)].
20. Маслов К.А. Корректоры лекарственно-индуцированных экстрапирамид-

- ных расстройств в России, в современной клинической практике врача-психиатра. Вопросы прикладного практического применения. *Психиатрия и психофармакотерапия* 2022;24(1):26-32 [Maslov KA. Correctors of drug-induced extrapyramidal disorders in Russia, in modern clinical practice of the psychiatrist. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy* 2022;24(1):26-32 (In Russ.)].
21. Васильев Ю.Н., Быков Ю.Н., Бендер Т.Б. Экстрапирамидные расстройства: учебное пособие для врачей. Иркутск: ИГМУ, 2018, 84 с.
22. Ali T, Sisay M, Tariku M, et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2021;16(9):e0257129.
23. Бурашникова И.С., Миннекева К.А., Сычев Д.А. и др. Сравнительный анализ нежелательных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков. *Вестник Росздравнадзора* 2016;5:109-13 [Burashnikova IS, Minnekeeva KA, Sychev DA, et al. Comparative analysis of adverse reactions when using typical and atypical antipsychotics. *Bulletin of Roszdravnadzor* 2016;5:109-13 (In Russ.)].
24. Halterman MW. Drug induced movement disorders. *Neurology* 2006;67:1728-9.
25. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia – key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther* 2018;7(2):233-48.
26. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Архипов В.В., Насырова Р.Ф. Злокачественный нейролептический синдром. Современная терапия психических расстройств 2020;4:13-21.
27. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatr* 2017;29:106-9.
28. Reynolds GP. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *J Psychopharmacol* 2004;18:340-5.
29. Adan RA, Vanderschuren LJ, la Fleur SE. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:208-17.
30. Lencz T, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11(4):405-15.
31. Arranz MJ, Gonzalez-Rodriguez A, Perez-Blanco J, et al. A pharmacogenetic intervention for the improvement of the safety profile of antipsychotic treatments. *Transl Psychiatry* 2019;9(1):177.

**Pharmacoepidemiologic study of antipsychotics safety**

V. Skryabin<sup>1,2</sup>, A. Masyakin<sup>1</sup>, S. Nazimova<sup>3,4</sup>, D. Sosin<sup>2,5</sup>, A. Khannanova<sup>4,5</sup>, V. Shipitsyn<sup>1</sup>, M. Zastrozhin<sup>2</sup>, D. Sychev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Research and Practical Centre on Addictions, <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, <sup>3</sup>Mental Health Research Center, <sup>4</sup>Russian Biotechnology University, <sup>5</sup>Psychiatric Clinical Hospital №4, Moscow, Russia

**Aim.** To analyse spontaneous reports (SRs) of adverse drug reactions (ADRs) related to antipsychotics in Russia.

**Material and methods.** We used electronic database to extract SRs of ADRs related to typical and atypical antipsychotics in Russia from 01.04.2019 to 30.11.2022.

**Results.** A total of 1,683 SRs of ADRs related to antipsychotic medicines were registered over the study period: 872 SRs for typical antipsychotics and 811 SRs for atypical antipsychotics. For typical antipsychotics, the most frequently reported SRs were “Neurological ADRs” (388 SRs, 43.31%) and “Somatic ADRs” (287 SRs, 32.04%).

**Conclusion.** Extrapyramidal disorders predominated among the ADRs reported for typical antipsychotics, while endocrine and metabolic disorders were the most common for atypical antipsychotics.

**Key words.** *Antipsychotics, spontaneous reports, adverse drug reactions.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** V. Skryabin. Lublinskaya 37/1, Moscow, 109390, Russia. sardonios@yandex.ru.

**To cite:** Skryabin V, Masyakin A, Nazimova S, et al. Pharmacoepidemiologic study of antipsychotics safety. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):66-72 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-66-72.

## Нормативно-правовые аспекты назначения лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в Российской Федерации

И.Н. Барышникова<sup>1</sup>, Г.Г. Кетова<sup>1,3</sup>, Г.Р. Зарипова<sup>2,3</sup>,  
Ю.Ю. Шамурова<sup>1</sup>, А.И. Кузин<sup>2</sup>, О.М.Шамина<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра поликлинической терапии и клинической фармакологии и <sup>2</sup>Кафедра клинической фармакологии и терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, <sup>3</sup>Клиника ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск

**Для корреспонденции:**  
И.Н. Барышникова.  
Челябинск, 454092, ул. Воровского, 64. ter-dian@mail.ru.

**Для цитирования:**  
Барышникова И.Н., Кетова Г.Г., Зарипова Г.Р. и др. Нормативно-правовые аспекты назначения лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в Российской Федерации. *Клин фармакол тер* 2023;32(2):73-79 [Baryshnikova IN, Ketova GG, Zaripova GR, et al. Regulatory and legal aspects of the off-label use of medicines in the Russian Federation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):73-79 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-73-79.

В статье рассмотрены основные нормативно-правовые аспекты назначения лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в Российской Федерации (РФ), проведен анализ возможных процессуальных последствий для лечащего врача и медицинской организации при причинении вреда здоровью и/или жизни пациента. Обозначены основные проблемы законодательства РФ, регламентирующего порядок назначения лекарственных препаратов не по инструкции, которые требуют уточнения и пересмотра, и предложены возможные пути их решения.

**Ключевые слова.** *Лекарственные препараты off-label, назначение off-label, причинение вреда здоровью и /или жизни пациента.*

Одной из серьезных и нерешенных проблем практического здравоохранения остается применение лекарственных препаратов не по инструкции или off-label. В Российской Федерации (РФ) под это понятие попадает назначение лекарственных средств по показаниям и другим параметрам (доза, способ введения и т.п.), не указанным в инструкции по медицинскому применению [1]. Законодательством РФ окончательно не регламентирован порядок назначения лекарственных препаратов не по инструкции, поэтому при наступлении неблагоприятных событий лечащий врач и медицинская организация несут все риски и ответственность.

Целью данной статьи были разъяснение правовых норм, регулирующих назначение лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в РФ, и анализ возможных процес-

суальных последствий для лечащего врача и медицинской организации при причинении вреда здоровью или жизни пациента.

### Применение лекарств не по инструкции в практическом здравоохранении

К применению лекарственного препарата не по инструкции (off-label) в клинической практике можно отнести использование лекарственного препарата не по показаниям, указанным в инструкции, применение при наличии противопоказаний и у другой возрастной группы пациентов, изменения режима дозирования, кратности применения или пути введения, а также назначение лекарственного препарата, не зарегистрированного в РФ. В связи с отсутствием единого регламентированного порядка назначения лекарственного препарата не по инструкции многие лечебные учреждения утверждают локальные приказы, устанавливающие порядок назначения лекарственных препаратов off-label. Основаниями для применения лекарственных препаратов не по инструкции обычно служат жизнеугрожающее состояние пациента, отсутствие лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ для лечения конкретного заболевания, а также возможность достижения положительного лечебного эффекта у пациента с учетом результатов клинических исследований.

В клинической практике назначение лекарственных препаратов off-label осуществляется по решению врачебной комиссии и врачебного консилиума с участием профильных специалистов и врача клинического фармаколога. Решение консилиума

должно содержать аргументированное обоснование необходимости назначения лекарственного препарата не по инструкции. При этом обязательно оценивается соизмеримость возможного риска с ожидаемой пользой лечения. Решение консилиума документируется в медицинской истории болезни или амбулаторной карте пациента и подписывается всеми членами врачебного консилиума. Необходимым условием является подписание информированного согласия пациента или его законного представителя, в котором должны содержаться сведения о всех возможных рисках и нежелательных реакциях, а также особенностях применения данного препарата с указанием режима дозирования, кратности приема, пути введения и т.д. После заключения врачебного консилиума и подписания информированного добровольного согласия пациента на использование лекарственного препарата не по инструкции проводится заседание врачебной комиссии, в состав которой, как правило, входят председатель – главный врач или заместитель главного врача, профильные специалисты и врач клинический фармаколог. Протокол врачебной комиссии обязательно заверяется подписями всех членов комиссии. По тому же алгоритму осуществляется и назначение лекарственного препарата, который не зарегистрирован в РФ, однако в данном случае этот порядок регламентирован Приказом Минздрава России от 09.08.2005 N 494 [2].

В клинической практике врачи различных специальностей часто сталкиваются с необходимостью назначения лекарственных препаратов не по инструкции. Примером может служить назначение в терапевтических дозах цианокобаламина беременным женщинам и женщинам в период грудного вскармливания для лечения  $B_{12}$ -дефицитной анемии. В официальной инструкции указано, что цианокобаламин противопоказан при беременности и грудном вскармливании [3], а в клинических рекомендациях по лечению  $B_{12}$ -дефицитной анемии отсутствует протокол ее лечения у женщин во время беременности и лактации [4]. Дилеммой для акушеров-гинекологов является назначение нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления женщинам в ранний послеродовый период, так как согласно инструкциям большинство препаратов этой группы противопоказаны в период грудного вскармливания [5].

Остро проблема назначения лекарственных препаратов off-label стоит в неонатологии, особенно у новорожденных недоношенных детей. Это связано с отсутствием клинических исследований и, как следствие, недостаточной доказательной базой по эффективности и безопасности лекарственных препаратов у детей. В связи с этим производители в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов в разделе противопоказаний устанавливают возрастные ограничения. К примеру, использование силденафила у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией попадает в категорию off-label. Согласно инструк-

ции, силденафил противопоказан к применению у лиц в возрасте до 18 лет [6], однако возможность его назначения указана в Клинических рекомендациях “Легочная гипертензия у детей” 2017 года (класс I, уровень доказанности B) [7] и в Клиническом протоколе “Диагностика и терапия персистирующей легочной гипертензии новорожденных” 2019 года [8].

Еще одним примером назначения off-label может быть использование дексаметазона у недоношенных новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией. В инструкции по медицинскому применению дексаметазона отсутствует это показание, а в разделе противопоказаний не указана возможность назначения препарата недоношенным детям [9]. Однако дексаметазон вошел в Проект Клинических рекомендаций “Бронхолегочная дисплазия” у детей 2021 года [10], а также входит в Перечень Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения [11].

Период пандемии COVID-19 ознаменовался поиском лекарственных препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции. В результате предпринимались бесконечные попытки применения уже известных противовирусных и других препаратов, не имеющих соответствующих зарегистрированных показаний, но с указанием на их возможную эффективность в борьбе с данной инфекцией и ее осложнениями.

К сожалению, примеров применения лекарственных препаратов не по инструкции в практическом здравоохранении очень много. При этом использование лекарственных препаратов off-label ставит лечащих врачей в очень уязвимое положение, особенно в случае наступления неблагоприятного исхода.

### **Основные правовые нормы назначения лекарственных препаратов off-label в Российской Федерации**

Право каждого гражданина на охрану здоровья и медицинскую помощь закреплено в статье 41 Конституции Российской Федерации [12]. Частью 1 статьи 37 Федерального Закона №323 от 21.11.2011 г. регламентировано, что оказание медицинской помощи пациентам должно осуществляться на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти [13]. В клинические рекомендации и стандарты включают только лекарственные препараты, зарегистрированные на территории РФ, а информация о режиме дозирования и кратности приема каждого лекарственного препарата должна соответствовать его зарегистрированной инструкции по медицинскому применению [13]. Аналогичные требования установлены и к критериям оценки качества медицинской помощи. Согласно п. е) Приказа Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. N 203н “Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи” назначение лекарственных препаратов должно производиться с учетом инструкций по медицинскому применению, возраста и пола пациента, тяжести

заболевания, осложнений основного заболевания и наличия коморбидной патологии [14].

Согласно Определению Верховного Суда РФ по Делу № АПЛ14-302 от 31 июля 2014 г., стандарты медицинской помощи являются нормативно-правовыми актами, поскольку по своей правовой природе отвечают соответствующим требованиям [15]. А в соответствии с П. 1 Приложения №3 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. N 103н (с изменениями от 23 июня 2020 г.), в клинических рекомендациях обязательными являются указания о медикаментозных и немедикаментозных методах лечения конкретного заболевания, включая медицинские показания и противопоказания к рекомендованной терапии [16]. Однако в ФЗ №323 от 21.11.2011 г. и в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. N 103н (с изменениями от 23 июня 2020 г.) не установлено в качестве обязательной нормы содержание в клинических рекомендациях информации о протоколах и схемах лечения особых групп пациентов, а именно беременных, женщин в период грудного вскармливания, пожилых пациентов, пациентов с тяжелой коморбидной патологией, новорожденных и недоношенных детей, детей до 1 года [13,16]. На основании приложения №3 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. N 103н (с изменениями от 23 июня 2020 г.), в настоящее время в клинические рекомендации допустимо включение лекарственного препарата off-label только при обязательном указании на клинические исследования или источники литературы, в которых обосновываются его эффективность и безопасность [16,17].

В России эксперты научных профессиональных сообществ, разрабатывая клинические рекомендации для практических врачей [13], в разделе лечения заболевания или состояния при отсутствии других существующих доказанных методов лечения, в частности у особых групп пациентов, имеют право указывать лекарственные препараты off-label, включая показания к применению и противопоказания, способы введения и дозы, не содержащиеся в инструкции по применению лекарственного препарата. При этом необходимо ссылаться на источники литературы или клинические исследования, подтверждающие эффективность и безопасность лекарственного препарата и/или особого режима дозирования при данном заболевании.

В начале пандемии COVID-19 Правительством Российской Федерации в срочном порядке было подготовлено Постановление №441 от 3 апреля 2020 г. [18]. В отличие от Федерального Закона “Об обращении лекарственных средств” от 12.04.2010 г. №61-ФЗ [19], данное постановление регламентировало упрощенную процедуру регистрации лекарственных препаратов в условиях чрезвычайной ситуации, а также применение лекарственных препаратов не по зарегистрированным показаниям. Правом на назначение лекарственных препаратов off-label были наделены медицинские организа-

ции, в которых оказывалась медицинская помощь населению в условиях чрезвычайной ситуации [18].

На основании Постановления Правительства РФ №441 от 3 апреля 2020 г. назначение лекарственных препаратов off-label населению в условиях чрезвычайной ситуации допустимо лишь на основании решения врачебной комиссии и консилиума врачей лечебного учреждения, оформленных соответствующими протоколами с последующим обязательным внесением информации в медицинскую карту стационарного больного или медицинскую карту амбулаторного пациента. Изучение эффективности применения лекарственных препаратов осуществляется в рамках малоинтервенционного исследования с соблюдением принципов надлежащей клинической практики в соответствии с протоколом (программой) научного исследования, утвержденным независимым этическим комитетом. Однако срок действия данного документа закончился 1 января 2023 г. По решению врачебной комиссии в случаях индивидуальной непереносимости или по жизненным показаниям допустимо назначение лекарственных препаратов, которые не входят в клинические рекомендации по данной нозологии или в соответствующий стандарт оказания медицинской помощи (Часть 15 статьи 37 Федерального Закона №323 от 21.11.2011 г.) [13].

В рамках рассмотрения проблемы назначения лекарственных препаратов off-label следует обратить внимание и на полномочия врачебной комиссии. Врачебная комиссия, согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 5 мая 2012 г. №502н, может принимать решения о назначении лекарственных препаратов, которые не входят в соответствующие клинические рекомендации и стандарт оказания медицинской помощи, а также назначать лекарственные препараты по торговым наименованиям при наличии медицинских показаний и в случаях индивидуальной непереносимости или при наличии жизненных показаний [20]. Следует обратить внимание, что данный приказ не регламентирует полномочия врачебной комиссии по принятию решений о назначении лекарственных препаратов не по инструкции. Иначе обстоит дело с назначением лекарственных препаратов, которые не зарегистрированы на территории Российской Федерации. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 г. №494 регламентирует порядок назначения таких препаратов [21], согласно которому консилиумом федеральной специализированной медицинской организации принимается решение о назначении по жизненным показаниям лекарственного препарата, не зарегистрированного на территории РФ.

Обязательным условием применения незарегистрированных лекарственных препаратов является оформление информированного добровольного согласия на использование лекарственного препарата off-label, подписанного пациентом или его законным представителем. Лечащий врач обязан до начала терапии в полной мере предоставить пациенту всю имеющуюся информа-



цию о возможных пользе и рисках, побочных эффектах применения лекарственного препарата, а также проинформировать пациента о необходимых действиях в случае возникновения непредвиденных эффектов лекарственного препарата на состояние его здоровья [21]. Однако Приказ Минздравоохранения РФ от 09.08.2005 г. №494 также не регламентирует порядок применения лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ, но назначаемых не по инструкции.

При проведении судебно-медицинской экспертизы и выявлении дефектов медицинской помощи, в частности применения лекарственных препаратов не по инструкции, суды обращают внимание на наличие протокола врачебной комиссии [22]. При оценке выполнения профессиональных обязанностей судом исследуются в качестве доказательств должностные инструкции лечащего врача и квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения, согласно которым врач должен при оказании медицинской помощи придерживаться соответствующих действующих клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи [23].

Контроль применения лекарственных препаратов off-label в медицинских организациях, как правило, находится в компетенции клинического фармаколога или врачебной комиссии с участием клинического фармаколога. Последний обязан оказывать медицинскую помощь в соответствии с клиническими рекомендациями и с учетом стандартов медицинской помощи, корректировать тактику применения лекарственных препаратов, назначенных не по показаниям и ухудшающих течение сопутствующих заболеваний, а также лекарственных препаратов, эффективность которых не доказана в клинических исследованиях [24,25].

Федеральным законом от 30.12.2021 г. №482-ФЗ [26] были внесены изменения в часть 14.1. статьи 37 №323-ФЗ от 21.11.2011 г. [13], согласно которым в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации допускается включение зарегистрированного на территории РФ лекарственного препарата, применяемого в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции, в случае соответствия такого лекарственного препарата требованиям, установленным Правительством Российской Федерации. Распоряжением Правительства РФ от 16 мая 2022 г. N 1180-р [27] был утвержден перечень заболеваний или состояний, при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции. Необходимо обратить внимание, что внесенные Федеральным законом от 30.12.2021 г. №482-ФЗ [26] изменения в часть 14.1. статьи 37 №323-ФЗ от 21.11.2011 г. и Распоряжение Правительства РФ от 16 мая 2022 г. N 1180-р [27] распространяются на назначение лекарственных препаратов off-label исключительно детям и не регламентируют использование этих препаратов у взрослых.

Министерство Здравоохранения РФ 24 мая 2022 г.

допустило возможность включения в клинические рекомендации препаратов off-label, имеющих доказанную эффективность, и указало, что их применение возможно по решению врачебной комиссии [1].

07.11.2022 г. Министерством Здравоохранения РФ был подготовлен Проект Постановления Правительства Российской Федерации “Об утверждении требований к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации” [28]. Согласно проекту, включение зарегистрированного на территории РФ лекарственного препарата off-label в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи детям будет возможно при условии соответствия одновременно следующим требованиям, а именно, если эффективность и безопасность применения такого лекарственного препарата были подтверждены в клинических или научных исследованиях, опубликованных в рецензируемых медицинских научных журналах, индексируемых в Web of Science или Scopus, в отношении каждого отступления от инструкции в части показаний к применению и/или режима дозирования и способа применения, и/или взаимодействия с другими лекарственными препаратами и других видов взаимодействия, а также если лекарственный препарат off-label по данным клинических и/или научных исследований имеет более высокую эффективность при сохранении безопасности либо более высокую безопасность при сохранении эффективности, чем лекарственный препарат, применение которого осуществляется в соответствии с инструкцией [28]. Предполагается, что постановление вступит в силу 1 сентября 2023 г. и будет действовать до 1 сентября 2029 г. Однако данное постановление опять же будет регламентировать назначение лекарственных препаратов off-label исключительно детям и не может быть экстраполировано на взрослых пациентов.

### **Судебная практика при применении лекарственных препаратов не по инструкции**

Серьезной проблемой является причинение вреда здоровью или жизни пациента в случае использования лекарственных препаратов off-label. В большинстве случаев применение лекарственных препаратов не по инструкции, отступление от клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи судами интерпретируются как дефекты оказания медицинской помощи. В случаях причинения вреда жизни и/или здоровью пациента суд может расценить их как доказательство прямой или косвенной причинно-следственной связи наступления неблагоприятного исхода в результате использования лекарственных препаратов off-label. В таком случае высока вероятность наступления уголовной ответственности для лечащего врача по ч. 2 ст. 109 УК РФ (причинение смерти по

неосторожности) или ч. 2 ст. 118 УК РФ (причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности) [29]. В случае доказательств в суде прямой или косвенной причинно-следственной связи дефектов оказания медицинской помощи и причинения вреда здоровью или жизни пациента медицинские организации несут ответственность и обязаны компенсировать моральный вред, причиненный при некачественном оказании медицинской помощи [13].

Суд, разрешая споры о компенсации морального вреда, причиненного вследствие некачественного оказания медицинской помощи, должен установить, были ли приняты при оказании медицинской помощи пациенту все необходимые и возможные меры для его своевременного и квалифицированного обследования в целях установления правильного диагноза, соответствовала ли организация обследования и лечебного процесса установленным порядкам оказания медицинской помощи, стандартам оказания медицинской помощи, клиническим рекомендациям (протоколам лечения), а также повлияли ли выявленные дефекты оказания медицинской помощи на правильность проведения диагностики и назначения соответствующего лечения, повлияли ли выявленные нарушения на течение заболевания пациента (способствовали ухудшению состояния здоровья, повлекли неблагоприятный исход) и, как следствие, привели к нарушению его прав в сфере охраны здоровья [30]. Следует отметить, что на компенсацию морального вреда могут претендовать не только сам пациент, но и его родственники в случае смерти пациента [30]. В Постановлении Конституционного Суда Российской Федерации от 06.11.2014 г. № 27-П [31] даны разъяснения о том, что в случае смерти пациента не ставится под сомнение реальность страданий близких членов его семьи.

Считаем необходимым обратить внимание и на то, что в настоящее время изменился порядок доказывания. На ответчика, а именно медицинское учреждение возлагается обязанность доказать наличие оснований для освобождения от ответственности за ненадлежащее оказание медицинской помощи. При этом на медицинскую организацию возлагается бремя доказывания не только отсутствия своей вины, но и правомерности тех или иных действий или бездействия, которые повлекли возникновение морального вреда [30].

Следует также уточнить, что моральный вред, причиненный работником при исполнении трудовых обязанностей, подлежит компенсации работодателем, т.е. медицинской организацией, а не лечащим врачом. [30,32]. При исследовании материалов дела суд обращает внимание на все дефекты оказания медицинской помощи, в особенности на применение лекарственных препаратов не по зарегистрированным показаниям, в случае наличия противопоказаний, выбор режимов дозирования и путей введения, отличных от указанных в инструкции.

К примеру, при разрешении спора по гражданскому иску о компенсации морального вреда Советский рай-

онный суд г. Казани в 2020 году по делу № 2-25/2020 [22] постановил, что при оказании медицинской помощи новорожденному ребенку имелись следующие дефекты оказания медицинской помощи: лекарственный препарат адреналин был введен при частоте сердечных сокращений более 100 в минуту, при этом эксперт отметил, что применение препарата не по инструкции было осуществлено без оформления протокола врачебной комиссии; также использован препарат Долак (кеторолак), который не разрешен для применения у детей до 16 лет. Эксперт указал также, что применение Диазепама осуществлено без учета клинического состояния новорожденного ребенка. Суд постановил, что данные дефекты оказания медицинской помощи новорожденному ребенку на этапе неонатального отделения не имели причинно-следственной связи с неблагоприятным исходом в виде смерти ребенка. Исходя из анализа всех исследованных доказательств в их совокупности, суд пришел к выводу о том, что при оказании медицинской помощи роженице были допущены множественные дефекты, и согласился с доводами иска о том, что действиями медицинского персонала истцу причинены нравственные страдания, были нарушены его права на родственные и семейные связи, на семейную жизнь. Судом было удовлетворено исковое требование о компенсации морального вреда медицинским учреждением. Причинно-следственной связи между применением лекарственных препаратов не по инструкции и наступлением неблагоприятного исхода у ребенка судом не было установлено, а данное судебное следствие приведено с целью акцентировать внимание на оценку судом применения лекарственных препаратов off-label.

Одним из трагичных примеров, связанных с нарушением инструкции по применению лекарственных препаратов, были судебные дела, рассмотренные Новокубанским районным судом в 2016 и 2017 гг. [33]. Истец со своим малолетним ребенком были госпитализированы в детское отделение медицинского учреждения. Лечащий врач назначила ребенку цефотаксим без назначения соответствующего лекарственного препарата для его разведения с целью получения раствора, при этом врач не указала в листе назначений соответствующий лекарственный препарат для разведения цефотаксима. В зарегистрированной инструкции указано, что цефотаксим для внутримышечной инъекции растворяют стерильной водой, также для внутримышечной инъекции используется 1% раствор лидокаина, который необходимо применять с осторожностью в возрасте до 18 лет. Лечащий врач поручила исполнение своего назначения процедурной медицинской сестре, которая нарушила правила применения цефотаксима и развела его новокаином, противопоказанным в детском возрасте, и лидокаином. Судом было установлено, что действия лечащего врача, не указавшей лекарственный препарат для разведения цефотаксима, не проконтролировавшей исполнение процедурной медицинской сестрой своего назначения, и действия медицинской

сестры, самостоятельно разводившей цефотаксим не предназначенными для этого препаратами новокаин и лидокаин, состоят в прямой причинно-следственной связи со смертью малолетнего ребенка. Лечащий врач и медицинская сестра были признаны виновными в совершении преступления, предусмотренного ч. 2 ст. 109 УК РФ и повлекшим смерть малолетнего ребенка по неосторожности в ходе исполнения ими трудовых обязанностей в медицинском учреждении [33]. Руководствуясь ст.ст. 194-198 ГПК РФ [34], суд решил взыскать с медицинского учреждения в пользу Истцов компенсацию морального вреда [33].

Еще одним трагичным примером стало уголовное дело, рассмотренное Советским районным судом г. Самары, № 1-325/2015 в 2015 г. [35]. В связи с планировавшимся оперативным вмешательством пациентке было показано обезболивание. Анестезиолог-реаниматолог ввел согласно инструкции пациентке в субарахноидальное пространство Маркаин (бупивакаин) в максимально допустимой дозе 4 мл, что привело к резкому снижению АД. После операции в состоянии средней тяжести пациентка была переведена в палату интенсивной терапии родильного дома. Дополнительно анестезиолог-реаниматолог дал указание медицинской сестре выполнить пациентке внутримышечную инъекцию трамадола. Примерно через 2 ч после введения трамадола у пациентки развился коллапс, а впоследствии смерть. По заключению судебных экспертов, причиной смерти пациентки была острая сердечно-сосудистая недостаточность, развившаяся в результате гипотонии как побочного действия трамадола. Эксперт указал, что показаний к его назначению не было, так как пациентка не предъявляла жалобы на боль. При этом экспертом было констатировано, что трамадол вводился на фоне еще продолжающегося действия Маркаина. Суд установил наличие прямой причинно-следственной связи между смертью пациента и дефектом оказания медицинской помощи, выразившимся во введении трамадола без достаточных медицинских показаний (отсутствие боли), и вынес обвинительный приговор в совершении преступления, предусмотренного ч.2 ст. 109 УК РФ (причинение смерти по неосторожности) [35].

Следовательно, судом при исследовании доказательств большое внимание придается инструкции по применению препаратов, показаниям и противопоказаниям, указанным способам введения, режимам дозирования, побочным эффектам. Также суды обращают внимание на наличие протоколов врачебной комиссии и консилиумов при назначении лекарственных препаратов без показаний, а также информированного согласия пациента на использование данного препарата. Если будет доказана прямая или косвенная причинно-следственная связь причинения вреда здоровью или жизни пациента при применении лекарственных препаратов не по зарегистрированным показаниям, следует ожидать наступления негативных процессуальных последствий для лечащего врача и медицинской орга-

низации. Очевидно, что необходимо на государственном уровне введение строгого регламентированного порядка назначения и применения лекарственных препаратов off-label.

### Заключение

Проблема использования лекарственных препаратов категории off-label многогранна и затрагивает как профессиональные, социальные и деонтологические аспекты, так и правовые вопросы и требует решения на государственном уровне. Несовершенство российской законодательной базы, регулирующей вопросы назначения лекарственных препаратов не по инструкции, требует осторожного использования таких препаратов в практическом здравоохранении. Очевидно, что необоснованное их применение может привести к неблагоприятным исходам для пациента. Следовательно, назначение лекарственных препаратов категории off-label должно быть жестко регламентировано и может рассматриваться в исключительных случаях при возникновении жизненных показаний, индивидуальной непереносимости или отсутствии других доказанных и возможных методов лечения, в частности, при распространении новых неизвестных заболеваний.

С целью минимизации рисков для пациента, лечащего врача и медицинской организации и регламентирования порядка назначения лекарственных препаратов не по инструкции нами предлагаются следующие решения:

1. Необходимо в нормативно-правовых документах, устанавливающих типовую форму клинических рекомендаций, закрепить обязательной нормой содержание в клинических рекомендациях информации о протоколах лечения особых групп пациентов, а именно беременных женщин, женщин в период грудного вскармливания, пожилых пациентов, новорожденных детей, детей до 1 года, а также недоношенных детей.

2. Требуется закрепление в нормативно-правовых актах, регламентирующих работу врачебной комиссии, порядка назначения лекарственных препаратов не по инструкции. Необходимо также предусмотреть, что обязательным условием возможности назначения врачебной комиссией лекарственных препаратов не по инструкции должны быть доказанные эффективность и безопасность данных лекарственных препаратов для данной конкретной категории пациентов, подтвержденные в российских или зарубежных клинических или научных исследованиях, опубликованных в рецензируемых медицинских периодических изданиях.

3. Назначение и применение зарегистрированных препаратов не по инструкции в РФ без подтвержденных клинических исследований может быть допустимо:

- по жизненным показаниям, когда других возможных методов лечения не существует и предполагается, что применение лекарственного препарата позволит избежать наступления неблагоприятного исхода, а предполагаемая польза применения данного лекарственного препарата превосходит возможные риски;

— в рамках апробации лекарственных препаратов, согласно регламентированному порядку ст. 36.1 № 323-ФЗ. При этом следует помнить категории пациентов, которым запрещено оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации, это военнослужащие, лица с психическими расстройствами, дети, женщины в период беременности, родов и грудного вскармливания.

4. Для дальнейшего формирования законодательной нормативно-правовой базы назначения лекарственных препаратов off-label необходимо ввести систему контроля и мониторинга использования лекарственных препаратов не по инструкции и учитывать эти данные при обновлении клинических рекомендаций, стандартов и протоколов лечения.

### Конфликт интересов: нет.

1. Применение препаратов off-label у взрослых возможно на основании решения врачебной комиссии. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Материал опубликован 24.05.2022. <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/24/18759-primeneniye-preparatov-off-label-u-vzroslykh-vozmozhno-na-osnovanii-resheniya-vrachebnoy-komissii>.
2. Приказ Минздрава России от 09.08.2005 N 494 "О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 02.09.2005 N 6972). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_55425/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_55425/).
3. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция лекарственного препарата "Цианокобаламин". [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4d1f0898-6074-4e22-9661-54fe70bd72cf](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4d1f0898-6074-4e22-9661-54fe70bd72cf).
4. Клинические рекомендации. Витамин B12 дефицитная анемия. 2021, 39 с. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/536\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/536_2).
5. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция лекарственного препарата "Кетопрофен". [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5b01e966-bf06-4e78-939f-21e0d4d15c10](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b01e966-bf06-4e78-939f-21e0d4d15c10).
6. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция лекарственного препарата "Сildenafil". [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=84d346cc-25dc-4d31-bce0-382a5aa7abb1](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=84d346cc-25dc-4d31-bce0-382a5aa7abb1).
7. Клинические рекомендации. Легочная гипертензия у детей. 2017. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_324989/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324989/).
8. Клинический протокол. Диагностика и терапия персистирующей легочной гипертензии новорожденных". МЗ Республики Башкортостан. 2019, 15 с.
9. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция лекарственного препарата "Дексаметазон". [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6ac7e0e0-109f-4e10-90a2-eb6412bb5250](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ac7e0e0-109f-4e10-90a2-eb6412bb5250).
10. Проект клинических рекомендаций МЗ РФ. Бронхолегочная дисплазия. 2021, 47 с. <https://www.pediatr-russia.ru/>.
11. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-п (ред. от 06.10.2022). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_335635/a80818c7d9593b31dbd0d3418aec02298bd57d6d/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/a80818c7d9593b31dbd0d3418aec02298bd57d6d/).
12. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_28399/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/).
13. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изменениями и дополнениями). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/).
14. Приказ МЗ РФ от 10 мая 2017 г. N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи" <https://base.garant.ru/71675880/>.
15. Определение Верховного Суда РФ Дело № АПЛ14-302 от 31 июля 2014 г. <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/021/797/original/%D0%90%D0%9F%D0%9B14-302.pdf?1410940133>.
16. Приказ МЗ РФ от 28 февраля 2019 г. N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (с изменениями от 23 июня 2020 г.). <https://base.garant.ru/72240714/>.
17. Приказ МЗ РФ от 23 июня 2020 г. N 617н "О внесении изменений в приложения N 1, 2 и 3 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации". <https://base.garant.ru/74424333/>.
18. Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 N 441 (ред. от 26.07.2022) "Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов" [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_349474/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474/).
19. Федеральный Закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. №61-ФЗ [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/).

20. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 5 мая 2012 г. N 502н "Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации" (с изменениями и дополнениями от 2 декабря 2013 г.) <https://base.garant.ru/70190416/>.
21. Приказ Минздрава России от 09.08.2005 N 494 "О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям" <https://base.garant.ru/4181536/>.
22. Решение Советского районного суда г. Казани № 2-25/2020 (2-5821/2019); М-4995/2019 2-5821/2019 М-4995/2019 от 15 мая 2020 г. по делу № 2-25/2020 <https://sudact.ru/regular/doc/aC6uFUGBwHxv/>.
23. Приказ Минздрава России от 23.07.2010 N 541н (ред. от 09.04.2018). <https://base.garant.ru/12178397/>.
24. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации №477н от 31 июля 2020 года. <https://base.garant.ru/74563630/>.
25. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации №575н от 02.11.2012 г. <http://ivo.garant.ru/>.
26. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 30.12.2021 N 482-ФЗ. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_405472/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405472/).
27. Распоряжение Правительства РФ от 16 мая 2022 г. N 1180-п. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202205170014>.
28. Проект Постановления Правительства Российской Федерации "Об утверждении требований к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации" <http://ivo.garant.ru/#/document/56939401/paragraph/1:8>.
29. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 N 63-ФЗ (ред. от 21.11.2022). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_10699/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/).
30. Постановления Пленума Верховного суда РФ №33 «О порядке применения судами норм о компенсации морального вреда» от 15 ноября 2022 года. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_431485/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_431485/).
31. Постановление Конституционного Суда РФ в Постановлении от 06.11.2014 № 27-П. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_124475/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_124475/).
32. Гражданский кодекс РФ от 26.01.1996 N 14-ФЗ (ред. от 01.07.2021, с изм. от 08.07.2021) [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_5142/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5142/).
33. Приговор Новокубанского районного суда (Краснодарский край) от 15.12.2016 и Решение № 2-1011/2017 2-1011/2017 М-1027/2017 М-1027/2017 от 15 августа 2017 г. по делу № 2-1011/2017. <https://sudact.ru/regular/doc/7PGu30iN4DZR/>.
34. Гражданский процессуальный кодекс Российской Федерации от 14 ноября 2002 г. N 138-ФЗ (ГПК РФ) (с изменениями и дополнениями). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_39570/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_39570/).
35. Приговор Советского районного суда г. Самары (Самарская область) № 1-325/2015 от 1 октября 2015 г. по делу № 1-325/2015. <https://sudact.ru/regular/doc/RURjed8PwGHp/>.

### Regulatory and legal aspects of the off-label use of medicines in the Russian Federation

I.N. Baryshnikova<sup>1</sup>, G.G. Ketova<sup>1,3</sup>, G.R. Zaripova<sup>2,3</sup>, U.U. Shamurova<sup>1</sup>, A.I. Kuzin<sup>2</sup>, O.M. Shamina<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Outpatient Therapy and Clinical Pharmacology and

<sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacology and Therapy, <sup>3</sup>Clinic of the South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

The authors discuss the main regulatory and legal aspects of the off-label use of medicines in the Russian Federation and possible procedural consequences for the attending physician and medical organization in case of harm to the health and/or life of the patient. The Russian Federation legislation regulating the off-label drugs administration requires clarification and revision. Potential ways to solve the existing issues are proposed.

**Keywords.** *Off-label drugs, off-label use, causing harm to the health and / or life of the patient.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** I.N. Baryshnikova. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, 454092, Russia. [meridian@mail.ru](mailto:meridian@mail.ru).

**To cite:** Baryshnikova IN, Ketova GG, Zaripova GR, et al. Regulatory and legal aspects of the off-label use of medicines in the Russian Federation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):73-79 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-73-79.

# Анализ актуальности списка потенциально нерекommenдованных лекарственных средств для пациентов пожилого и старческого возраста (STOPP/START-критерии)

О.Д. Конова, Е.Б. Клейменова, М.Д. Нигматулова, В.А. Отделенов,  
Л.П. Яшина, С.А. Пающик, Д.А. Сычев

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

**Для корреспонденции:**  
О.Д. Конова. 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. konovaly@mail.ru

**Для цитирования:**  
Коновалова О.Д., Клейменова Е.Б., Нигматулова М.Д. и др. Анализ актуальности списка потенциально нерекommenдованных лекарственных средств для пациентов пожилого и старческого возраста (STOPP/START-критерии). *Клин фармакол тер* 2023;32(2):80-84 [Коновалова О, Клейменова Е, Нигматулова М, et al. Relevance of STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in the elderly. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):80-84 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-80-84.

**Цель.** Оценка актуальности STOPP/START-критериев в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

**Материал и методы.** Был проведен поиск научных публикаций по ключевым словам “пожилые”, “лекарственные средства”, “полипрагмазия”, “системы поддержки принятия решений”, “критерии STOPP/START” в базах данных PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Государственном реестре лекарственных средств и Федеральной электронной медицинской библиотеке Минздрава Российской Федерации.

**Результаты.** Среди 80 STOPP-критериев один утратил актуальность, а формулировка 11 критериев была уточнена. Среди 34 START-критериев один утратил актуальность, а формулировка 12 критериев была уточнена. На основании полученных данных предложены уточненные формулировки критериев.

**Заключение.** Уточненные STOPP/START-критерии могут быть использованы для автоматизации системы поддержки принятия решений с целью повышения качества оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова.** *Пожилые, лекарственные средства, система поддержки принятия решений, полипрагмазия, критерии STOPP/START.*

Увеличение возраста пациента и наличие у него сопутствующих заболеваний обуславливает повышение количества лекарственных назначений [1]. В связи с этим полипрагмазия, в том числе и необоснованная, часто отмечается среди пожилых пациентов. В многочисленных эпидемиологических исследованиях установ-

лено, что полипрагмазия является распространенным фактором, влияющим на безопасность лечения у пациентов пожилого и старческого возраста. Систематический обзор 44 исследований, в которых оценивалось применение лекарственных средств в учреждениях длительного ухода (средний возраст пациентов 61,7–86,0 лет), показал, что частота полипрагмазии (одновременного применения 5 и более лекарственных средств) варьирует от 38,1% до 91,2%, а средняя доля пациентов, принимавших одновременно 5, 9 и 10 лекарственных средств, составила 91%, 74% и 65%, соответственно [2]. По данным исследования, в котором были проанализированы 6048 лекарственных назначений у 1777 пациентов, частота лекарственных ошибок при одновременном применении 5-9 и  $\geq 10$  препаратов составила 32,3% и 48,8%, соответственно [3].

Потенциальный вред от нежелательных лекарственных явлений и межлекарственных взаимодействий возрастает при увеличении количества назначаемых лекарственных средств [4], а последнее является фактором риска госпитализаций, связанных с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) [5]. У человека, принимающего два лекарственных препарата ежедневно, риск возникновения НЛР составляет 13%, при приеме пяти препаратов в день он увеличивается до 58%, а семи и более – до 82% [6].

Распространенность полипрагмазии и связанных с ней НЛР послужила основанием для разработки множества инструментов, предназначенных для борьбы с избыточным и необоснованным назначением лекарственных средств. Существуют два основных под-

хода к снижению количества принимаемых препаратов: анализ каждого назначаемого лекарственного средства (индекс рациональности и шкала антихолинергической нагрузки) и оптимизация терапии при помощи “ограничительных перечней” – STOPP/START-критериев [7] и критериев Бирса [8].

Для анализа лекарственной терапии при помощи компьютеризированной системы поддержки принятия решений нами были выбраны шкала антихолинергической нагрузки и STOPP/START-критерии как наиболее удобные для автоматизации инструменты. Однако в связи с обновлением ряда клинических рекомендаций и появлением данных новых научных исследований с момента последнего пересмотра STOPP/START-критериев (2015 г.) [9] стало очевидным, что список ограничительных критериев нуждается в повторном анализе. Целью исследования была оценка актуальности STOPP/START-критериев в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

### Материал и методы

Для актуализации STOPP/START-критериев был проведен поиск научных публикаций по ключевым словам “пожилые”, “лекарственные средства”, “полипрагмазия”, “системы поддержки принятия решений”, “критерии STOPP/START”, а также по индивидуальным ключевым словам согласно каждому критерию в базах данных PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), а также Государственном реестре лекарственных средств и Федеральной электронной медицинской библиотеке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Результаты

При анализе актуальности STOPP/START-критериев было обнаружено, что среди 80 STOPP-критериев один утратил актуальность, а формулировка 11 критериев была уточнена. Среди 34 START-критериев один утратил актуальность, а формулировка 12 критериев была уточнена.

Критерии, утратившие актуальность: “Длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (более трех месяцев) для облегчения умеренной боли при остеоартрите (предпочтительнее использовать парацетамол, который, как правило, является эффективным для купирования боли)” (рекомендации Американской коллегии ревматологов 2020 г. по лечению остеоартрита) и “Ацетилсалициловая кислота (75–160 мг один раз в день) при фибрилляции предсердий, когда противопоказаны антагонисты витамина К или прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха” (рекомендации Европейского кардиологического общества 2020 г. по лечению фибрилляции предсердий). Результаты литературного поиска и предложенные нами уточненные формулировки приведены в табл. 1, 2.

### Обсуждение

Существует множество подходов к алгоритмизации борьбы с необоснованной полипрагмазией при помощи

систем поддержки принятия решений: STOPP/START-критерии, критерии Бирса, принцип ARIADNE, оценка приверженности пациента к лечению, активное обучение врача коррекции лекарственной терапии при полипрагмазии, сверка лекарственных назначений, оценка индекса рациональности назначений и шкалы антихолинергической нагрузки. Однако для наиболее эффективного и безопасного лечения пациента необходим комплексный подход, сочетающий несколько данных инструментов. Основной функцией систем поддержки принятия решений является упрощение работы практикующего врача, поэтому этот подход должен быть интуитивно понятным и нетрудоемким для врача. Такого сочетания можно достичь путем использования ограничительных перечней STOPP/START-критериев. Однако, в связи с постоянным обновлением клинических рекомендаций данный инструмент будет эффективным только при условии постоянного пересмотра критериев на предмет актуальности.

### Заключение

Проведенный анализ позволил уточнить актуальность STOPP/START-критериев, которые могут быть использованы для автоматизации системы поддержки принятия решения с целью повышения качества оказания медицинской помощи.

### Конфликт интересов: нет.

- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;17:230.
- Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(6):535.
- Avery AJ, Ghaleb M, Barber N, et al. The prevalence and nature of prescribing and monitoring errors in English general practice: a retrospective case note review. *Br J Gen Pract* 2013;63(613):e543-53.
- Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, et al. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(7):1432-1444.
- Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002;50(12):1962-8.
- Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):796-807.
- O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13(1):15-22.
- Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М. и др. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив* 2016;88(12):94-102.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44(2):213-8.
- Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации “Хроническая сердечная недостаточность”. 2020, 64 с.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-726.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;42(5):373-498.
- Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, МОО Объединение нейроанестезиологов и нейроанестезиологов. Союз реабилитологов России. Клинические рекомендации “Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых”. 2022, 215 с.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ME, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases. *Eur Heart J* 2018;39: 763-816.
- Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Ассоциация флебологов России, Всероссийское научное общество кардиологов, Российское научное общество рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. Клинические рекомендации “Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых”. 2016, 93 с.

**ТАБЛИЦА 1. Уточненные формулировки STOPP-критериев**

Старая формулировка	Новая формулировка
1 Дигоксин при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией желудочков (нет четких доказательств пользы)	У пациентов с сердечной недостаточностью необходимо взвешенно подходить к назначению дигоксина, который предпочтительно применять при наличии у пациента тяжелой сердечной недостаточности (III-IV ФК) с низкой фракцией выброса левого желудочка (<25%) в сочетании с склонностью к гипотонии [10,11]
2 Верапамил или дилтиазем при сердечной недостаточности III-IV функционального класса по NYHA (могут усугубить сердечную недостаточность)	Верапамил или дилтиазем при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка (могут усугубить сердечную недостаточность) [10,11]
3 Ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридамо, антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха при значительном риске кровотечения (неконтролируемая тяжелая гипертония, геморрагический диатез, недавнее спонтанное кровотечение) (высокий риск кровотечения)	Высокий риск кровотечения по шкале HAS-BLED (3 балла и более) не должен быть поводом для прекращения антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий (антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха), однако является основанием для динамического наблюдения за состоянием пациента и модификации предотвратимых факторов риска кровотечений [12,24]
4 Аспирин плюс клопидогрел для вторичной профилактики инсульта при условии, что у пациента нет коронарного стента(ов), установленного в предыдущие 12 месяцев, или сопутствующего острого коронарного синдрома, или клинически явного стеноза сонной артерии высокой степени (нет доказательств дополнительных преимуществ по сравнению с монотерапией клопидогрелом)	Двойная антитромбоцитарная терапия для вторичной профилактики ишемического инсульта проводится в течение не менее 21 суток (но не более 90 суток) с последующим переходом на монотерапию антиагрегантным препаратом ТОЛЬКО у пациентов с малым (≤3 баллов по NIHSS) некардиоэмболическим ишемическим инсультом или с высоким риском транзиторной ишемической атаки (оценка ABCD2 ≥3) [13]
5 Антиагрегантная терапия в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха у пациентов с ишемической болезнью сердца, заболеванием церебральных и периферических артерий без четких показаний к назначению антикоагулянтной терапии (нет дополнительной пользы от двойной терапии)	1. Антиагрегантная терапия в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха у пациентов с заболеванием церебральных и периферических артерий без четких показаний к назначению антикоагулянтной терапии (нет дополнительной пользы от двойной терапии) [14,15] 2. У пациентов со стабильной ИБС, высоким риском тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений рекомендуется рассмотреть возможность длительного использования ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки для профилактики развития атеротромботических сердечно-сосудистых событий [16,17]
6 Антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха для лечения первого эпизода тромбоза глубоких вен более 6 месяцев в тех случаях, когда отсутствуют факторы риска рецидива (нет доказательств дополнительной пользы)	1. Антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха для лечения первого эпизода неспровоцированного тромбоза глубоких вен более 3 мес у пациентов с высоким риском кровотечения [18] 2. Антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха для лечения первого эпизода неспровоцированного тромбоза глубоких вен менее 3 мес у пациентов со средним и низким риском кровотечения [18]
7 Антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха для лечения первого эпизода тромбоза легочной артерии более 12 мес, когда отсутствуют факторы риска рецидива (нет доказательств дополнительной пользы)	1. Антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха для лечения первого эпизода неспровоцированной тромбоза легочной артерии более 3 месяцев у пациентов с высоким риском кровотечения [18] 2. Антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха для лечения первого эпизода неспровоцированной тромбоза легочной артерии менее 3 месяцев у пациентов со средним и низким риском кровотечения [18]
8 Прямые ингибиторы тромбина (например, дабигатран) у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Прямой ингибитор тромбина дабигатран у пациентов с клиренсом креатинина (КК)<30 мл/мин [19,20]
9 Ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) у пациентов с СКФ <15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (риск кровотечения)	Ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) у пациентов с КК <15 мл/мин [19,21,22]
10 Не рекомендуется применять нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП) при СКФ<30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (риск ухудшения функции почек)	Не рекомендуется применять НПВП при СКФ<30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , а при СКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> не рекомендуется применять НПВП длительно (риск ухудшения функции почек) [23]
11 НПВП при установленной артериальной гипертонии (риск обострения артериальной гипертонии) или сердечной недостаточности (риск обострения сердечной недостаточности)	Рекомендуется тщательный мониторинг АД у пациентов с артериальной гипертонией даже при назначении НПВП коротким курсом. При резистентной артериальной гипертонии рекомендуется избегать приема НПВП [24,36]
12 Длительный прием НПВП (более 3-х мес) для облегчения умеренной боли при остеоартрите (предпочтительнее использовать парацетамол, который, как правило, является эффективным для купирования боли)	Данный критерий больше не актуален, так как, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов, ацетаминофен не рекомендуется назначать пациентам с остеоартритом (за исключением тех случаев, когда назначение НПВП невозможно) [25]

**ТАБЛИЦА 2. Уточненные формулировки START-критериев**

Старая формулировка	Новая формулировка
1 Антагонисты витамина К или прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха при фибрилляции предсердий	<p>1. Пациентам с клапанной фибрилляцией предсердий (митральным стенозом средней или тяжелой степени или механическими протезами клапанов сердца) необходимо назначить антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К и дать рекомендации по контролю МНО в заданном диапазоне [12,26]</p> <p>2. При неклапанной фибрилляции предсердий следует рассмотреть назначение оральной антикоагулянтной терапии у мужчин с 1 баллом по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и у женщин с 2 баллами по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациента [12,26]</p> <p>3. У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (<math>\geq 3</math> баллов у женщин и <math>\geq 2</math> баллов у мужчин) необходимо назначить антикоагулянтную терапию: пероральные антикоагулянты с обоснованием дозы или антагонисты витамина К с указанием необходимости подбора дозы под контролем МНО [12,26]</p>
2 Ацетилсалициловая кислота (75–160 мг один раз в день) при фибрилляции предсердий, когда противопоказаны антагонисты витамина К или прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха	Критерий утратил актуальность, так как согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества 2020 года монотерапия аспирином оказалась неэффективной для профилактики инсульта по сравнению с отсутствием антитромботической терапии [12]
3 Антиагрегантная терапия (аспирин, клопидогрел или прасутрел) при ишемической болезни сердца, церебральных или периферических сосудистых заболеваниях	<p>1. Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам со стабильной ИБС в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг/сут [27]</p> <p>2. Антиагрегантная терапия показана в случае клинически явного поражения артерий нижних конечностей при отсутствии показаний для назначения антикоагулянтной терапии [14,28]</p> <p>3. Необходимо назначение антиагрегантной терапии пациентам с клинически явным церебральным атеросклерозом [29]</p>
4 Статины при поражении коронарных, мозговых или периферических артерий в анамнезе при ожидаемой продолжительности жизни более 5 лет.	<p>1. Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам со стабильной ИБС рекомендуется назначать статины в максимальной переносимой дозе до достижения целевого уровня ХС-ЛНП (<math>&lt; 1,4</math> ммоль/л) или его снижения на 50% от исходного [27]</p> <p>2. Лечение статинами показано всем пациентам с заболеваниями артерий нижних конечностей [28]</p> <p>3. Необходимо назначение статинов пациентам с церебральным атеросклерозом [29]</p>
5 Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии	<p>При стабильной стенокардии I–II функционального класса и частоте сердечных сокращений <math>&gt; 60</math> в минуту рекомендуется назначить бета-адреноблокатор, верапамил или дилтиазем.</p> <p>При стабильной стенокардии III–IV функционального класса рекомендуется назначить комбинацию бета-адреноблокаторов с дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов [27]</p>
6 Регулярный прием ингаляционных $\beta_2$ -адреномиметиков и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести	<p>Согласно клиническим рекомендациям по лечению бронхиальной астмы 2021 года этот START-критерий не является актуальным [30]</p> <p>Новая формулировка: Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначать короткодействующие бронходилататоры по потребности (<math>\beta_2</math>-агонисты и антихолинергические препараты) [31]</p>
7 Регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при средне-тяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ <sub>1</sub> $< 50\%$ от должного и повторяются обострения, требующие лечения пероральными кортикостероидами	<p>1. Всем пациентам с бронхиальной астмой рекомендуется назначать ингаляционные кортикостероиды в качестве базисной терапии [30]</p> <p>2. Рекомендуется назначать ингаляционные кортикостероиды в дополнение к проводимой терапии длительно действующими <math>\beta_2</math>-агонистами больным ХОБЛ с бронхиальной астмой в анамнезе и эозинофилией крови (вне обострения более 300 клеток в мкл), а также пациентам с ХОБЛ и частыми обострениями (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) [31]</p>
8 Нетрициклический антидепрессант при наличии стойких симптомов большой депрессии	<p>В качестве терапии первой линии при депрессивном эпизоде легкой и умеренной степени тяжести рекомендуется назначать препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [32]</p>
9 Агонисты дофамина (ропинирол, прамипексол или ротигодин) при синдроме беспокойных ног после исключения дефицита железа и тяжелой почечной недостаточности.	<p>Новая формулировка: Необходимо применять прамипексол, ротигодин, каберголин или габапентин энакарбил (уровень А), а также ропинирол или прегабалин (Уровень В) при синдроме беспокойных ног [33]</p>



**ТАБЛИЦА 2. Уточненные формулировки START-критериев (продолжение)**

Старая формулировка	Новая формулировка
10 Ингибиторы протонной помпы при тяжелой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пептической стриктуре пищевода, требующей дилатации	1. Пациентам с классическими симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога и регургитация), у которых нет снижения массы тела или признаков желудочно-кишечного кровотечения, рекомендован 8-недельный курс лечения ингибиторами протонной помпы один раз в день перед едой [34] 2. Ингибиторы протонной помпы при пептической стриктуре пищевода, требующей дилатации [35]
11 Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов при диабетической нефропатии (протеинурия или микроальбуминурия >30 мг/сут) ± СКФ <50 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Всем пациентам с артериальной гипертензией и сахарным диабетом рекомендуется начинать лечение с комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с антагонистами кальция или тиазидным /тиазидоподобным диуретиком [36]
12 α <sub>1</sub> -Адреноблокаторы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	α <sub>1</sub> -Адреноблокаторы при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, когда простатэктомия не представляется необходимой [37, 38]
13 Ингибиторы 5α-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	Рекомендуется назначать ингибиторы 5α-редуктазы пациентам с умеренными и тяжелыми симптомами со стороны нижних мочевых путей и увеличенным объемом простаты (>40 см <sup>3</sup> ) или повышенным значением простатспецифического антигена (>1,4–1,6 нг/мл) для уменьшения объема предстательной железы и снижения риска оперативного вмешательства [38]
16. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41(3):407-77.	symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I-Initial Work-up and Medical Management. J Urol 2021;206(4):806-17.
17. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации “Стабильная ишемическая болезнь сердца”. 2020, 50 с.	38. Российское общество урологов. Клинические рекомендации “Доброкачественная гиперплазия предстательной железы”. 2022, 54 с.
18. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149(2):315-52.	
19. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace 2021;23(10):1612-76.	
20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса®. 2020, 33 с.	
21. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто®. 2019, 33 с.	
22. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эликвис®. 2018, 30 с.	
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.	
24. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. Gut 2020;69(4):617-29.	
25. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Rheumatol 2020;72(2):220-33.	
26. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации “Фибрилляция и трепетание предсердий”. 2020, 185 с.	
27. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации “Стабильная ишемическая болезнь сердца”. 2020, 114 с.	
28. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Российское общество хирургов, Российское кардиологическое общество, Российская ассоциация эндокринологов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. 2019, 89 с.	
29. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, et al. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg 2018;55(1):3-81.	
30. Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. Клинические рекомендации “Бронхиальная астма”. 2021, 114 с.	
31. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации “Хроническая обструктивная болезнь легких”. 2018, 76 с.	
32. Российское общество психиатров. Клинические рекомендации “Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство”. 2021, 88 с.	
33. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016;87(24):2585-93.	
34. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2022;117(1):27-56.	
35. Sami SS, Naboubi HN, Ang Y, et al. UK guidelines on oesophageal dilatation in clinical practice. Gut 2018;67(6):1000-23.	
36. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации “Артериальная гипертензия”. 2020, 136 с.	
37. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, et al. Management of lower urinary tract	

**Relevance of STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in the elderly**

**O. Konova, E. Kleymenova, M. Nigmatkulova, V. Otdelenov, L. Yashina, S. Payushik, D. Sytchev**

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**Aim.** To assess the relevance of STOPP/START-criteria in accordance with current clinical guidelines.

**Material and methods.** A literature search was conducted in PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), National Register of Medicines and Federal Electronic Medical Library of the Ministry of Health of the Russian Federation. The following keywords were used: elderly, drugs, polypharmacy, decision support systems, STOPP/START criteria.

**Results.** Among 80 STOPP criteria, one is no longer relevant, and the wording of 11 criteria has been clarified. Among the 34 START criteria, one is no longer relevant, and the wording of 12 criteria has been clarified. We used these data to propose the revised formulations of the criteria.

**Conclusion.** The revised formulations of STOPP/START-criteria can be used for developing computerized decision support systems and to improve the quality of medical care.

**Keywords.** Elderly, drugs, decision support system, polypharmacy, STOPP/START criteria.

**Correspondence to:** O. Konova. Barrikadnaya, 2/1-1, Moscow, 125993, Russia. konovaolly@mail.ru.

**To cite:** Konova O, Kleymenova E, Nigmatkulova M, et al. Relevance of STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in the elderly. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(2):80-84 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-80-84.