

Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М.
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПЕРИКАРДИТ – НОВОЕ ОРФАННОЕ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ? РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ИДИОПАТИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПЕРИКАРДИТА И ПЛАН РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ БЛОКАТОРА ИЛ-1 (RPH-104)

Цель	Анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита (ИРП) в структуре заболеваний перикарда различного генеза по обращаемости в многопрофильный федеральный центр.
Материал и методы	Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» за период с 1 января 2015 года по 1 января 2020 года с выпотом в полость перикарда различной этиологии.
Результаты	За обозначенный период выявлен 4 981 новый случай поражения перикарда различной этиологии, среди которых на постперикардиотомный синдром приходилось 4 360 всех случаев, а на долю перикардитов – 621 случай. ИРП выявлен в 34 случаях, что составило 5,4%. С учетом полученных данных расчетный показатель распространенности ИРП в Российской Федерации может составлять 1,1 случая на 100 тыс. населения.
Заключение	ИРП следует рассматривать, как новое аутовоспалительное заболевание, распространенность которого граничит с таковой при болезни Стилла взрослых и должна рассматриваться в концепции орфанных патологий. Современные знания о патогенезе и данные последних исследований демонстрируют высокую значимость блокады интерлейкина-1 в качестве ведущего механизма достижения ремиссии, что стало обоснованием к проведению рандомизированного клинического исследования на базе Центра.
Ключевые слова	Идиопатический рецидивирующий перикардит; эпидемиология; патогенез; орфанные заболевания; аутовоспалительные заболевания; инфламасома; интерлейкин-1; клиническое исследование; блокатор интерлейкина 1 бета
Для цитирования	Myachikova V. Yu, Maslyanskiy A. L., Moiseeva O. M. Idiopathic recurrent pericarditis – a new orphan autoinflammatory disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and a design of a double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of RPH-104 treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(1):72–77. [Russian: Мячикова В. Ю., Маслянский А. Л., Моисеева О. М. Идиопатический рецидивирующий перикардит – новое орфанное аутовоспалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-104). <i>Кардиология</i> . 2021;61(1):72–77]
Автор для переписки	Мячикова Валентина Юрьевна. E-mail: myachikova_vyu@almazovcentre.ru

Введение

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют собой большую и неоднородную группу, в их основе лежит нарушение врожденного звена иммунной системы (ИС) [1]. Все АВЗ, независимо от нозологической принадлежности, характеризуются рядом общих проявлений: циклическим течением (рецидивирующими эпизодами обострения различной длительности, нередко провоцируемыми неспецифическими триггерами), склонностью к самолимитирующему течению, эпизодами фебрильной лихорадки, длительность которой зависит от нозологической принадлежности,

лабораторными признаками системной воспалительной реакции (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, повышением уровней острофазовых белков) [2]. В основе АВЗ лежит патология врожденного звена ИС, приводящая к рецидивирующему течению «стерильных», локальных или генерализованных воспалительных процессов, как правило, провоцируемых влиянием неспецифических факторов. Развитие ряда АВЗ связано с активацией инфламасомы. Инфламасома – внутриклеточная сборная органелла, представленная в клетках моноцитарного ряда, в состав которой входят инактивированные цитозольные белки, собирающиеся

в единый макромолекулярный комплекс в ответ на патологический стимул [3]. Основная функция инфламмасомы – запуск воспалительной реакции в ответ на опосредованный рецепторами «сигнал тревоги», к которому относят 2 вида триггеров: патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (PAMPs) и молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением (DAMPs) [4].

Прорывом в лечении АВЗ было установление высокой клинической эффективности препаратов, блокирующих эффект интерлейкина-1 (IL-1). На данный момент в мире зарегистрирован целый ряд блокаторов IL-1 и его рецептора (анакинра [5, 6], канакинумаб [7, 8], рилонацепт [9]) для лечения ассоциированных с криопирином периодических синдромов, периодического синдрома, связанного с рецептором фактора некроза опухоли-альфа, синдрома гипериммуноглобулина D, семейной средиземноморской лихорадки, болезни Стилла взрослых, системного ювенильного идиопатического артрита и васкулита Кавасаки [10–12]. Следует отметить, что перечень заболеваний неуклонно растет [13].

Высокая клиническая эффективность блокаторов IL-1 в лечении АВЗ, патогенетически связанных с активацией инфламмасомы, привела к формированию представлений об интерлейкин-1 зависимых заболеваниях («IL-1 driven diseases») [14]. В частности, одним из авторов подобной концепции предлагается диагностическое *ex juvantibus* использование короткодействующих блокаторов IL-1 (анакинра) в качестве финального этапа верификации диагноза в сложных случаях [15].

Аутовоспалительные заболевания характеризуются низкими показателями заболеваемости и распространенности, и в связи с этим они входят в международные реестры орфанных заболеваний [16]. Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) – не исключение. Данная патология внесена в реестр редких патологий в Европе *orpha.net* под кодом ORPHA: 251 307 в разделе системные и ревматические заболевания взрослых и детей [17]. Как известно, понятие орфанности определяется распространенностью нозологической формы в популяции. К орфанным заболеваниям относятся нозологические формы, встречаемость которых крайне мала [18]. В Европейском Союзе порогом для отнесения патологии к орфанной является распространенность менее 5 на 10 тыс. населения, тогда как Всемирная Организация Здравоохранения дает определение этому понятию как 6,5–10 на 10 тыс. населения. В США орфанным считается заболевание, поражающее не более 200 тыс. граждан страны.

В Российской Федерации на законодательном уровне для орфанных заболеваний регламентирована частота не более 10 на 10 тыс. населения. Определение дано в статье 44 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Данному критерию удовлетворяет множество патологий, тем не менее в перечень «редких нозологий» входит лишь малая

их часть. Выделение заболевания в группу орфанных связано с необходимостью учета пациентов как для обеспечения их дорогостоящей терапией, так и для поиска новых эффективных методов терапевтического воздействия. Этим целям служит Государственный регистр заболевания. Актуальность его создания резко повышается в условиях внедрения в практику высокоэффективных методов терапии.

Идиопатический рецидивирующий перикардит в настоящее время все чаще рассматривается с позиции редких аутовоспалительных заболеваний. Однако номенклатура заболевания, его место в международной классификации болезней и определение вслед за новой концепцией патогенеза изменений не претерпели.

Определение ИРП, которое предлагает Европейское общество кардиологов (ЕОК), тесно связано с понятием острого перикардита и строгой ассоциацией со светлым (бессимптомным) промежутком, длительность которого должна быть не менее 4 недель [19]. При таком подходе есть риск пропустить второе обострение заболевания в течение месяца, ошибочно отнеся его в структуру первого эпизода. Следует отметить, что в первом клиническом исследовании CORE-1 2005–2011 гг., в котором оценивалась эффективность колхицина в профилактике рецидивирующего перикардита, отбор больных проводился на основе данных клинико-инструментальных обследований, при этом не учитывалось время до возникновения обострения [20]. Появление временного промежутка, как обязательного критерия диагностики ИРП, впервые упомянуто в исследовании CORP-2 (2014 г.), где данные параметры использовались в качестве критериев отбора пациентов и светлый период был равен 6 неделям, что не подлежало изменению даже после более детального изучения патогенеза ИРП [21]. С учетом новых представлений о патогенезе ИРП и роли аутовоспаления в его развитии важна не длительность бессимптомного периода, а длительность обострения, что нашло отражение в критериях других аутовоспалительных заболеваний [19]. В соответствии с этим современное определение ИРП может звучать следующим образом: идиопатический рецидивирующий перикардит – редкое, спорадически возникающее аутовоспалительное заболевание, вовлекающее в патологический процесс серозные оболочки, преимущественно перикарда. Рассмотрение ИРП в спектре АВЗ позволяет не трактовать данную патологию, как осложнение острого перикардита, как считалось ранее некоторыми авторами [19]. Рецидивное течение – закономерная особенность хронического по своей патофизиологии аутовоспалительного процесса, что сближает ИРП с другими АВЗ, тесно связанными с активацией инфламмасомы [22].

Говоря об эпидемиологии ИРП, необходимо указать, что 0,1% всех госпитализаций в связи с болью в грудной клетке приходится на различные варианты перикардитов. По данным ЕОК, рецидивы перикардита в течение 18 ме-

Таблица 1. Структура поражения перикарда у пациентов, госпитализированных в период с 1 января 2015 г. по 1 января 2020 г. в «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Показатели	n
Общее число пациентов, n	4981
ПКТС (ранний, поздний, рецидивирующий), n	4360
Поражение перикарда различного генеза, n (%)	621 (100)
Гемоперикард, n (%)	113 (18,2)
Гидроперикард, n (%)	224 (36)
Ранний лучевой перикардит, n (%)	5 (0,8)
Констриктивный перикардит, n (%)	14 (2,3)
Метастатическое поражение перикарда и первичное злокачественное новообразование перикарда, n (%)	63 (10)
Доброкачественное образование перикарда, n (%)	30 (4,8)
Идиопатический рецидивирующий перикардит, n (%)	34 (5,4)
Перикардит на фоне ревматического заболевания, n (%)	112 (18)
Лекарственно-индуцированные поражения перикарда, n (%)	5 (0,8)
Хронический перикардит, n (%)	14 (2,3)
Специфический перикардит, n (%)	7 (1,1)

ПКТС – постперикардиотомный синдром.

сцев после первого эпизода возникают в 20–30% случаев. По данным итальянских исследователей, распространенность острого перикардита в странах Евросоюза составляет 27,7 на 100 тыс. населения [19]. Расчетное же число пациентов с ИРП в Европе не превышает 5,4–8,1 на 100 тыс. населения. Распространенность ИРП в российской популяции на сегодняшний день неизвестна. Ввиду отсутствия единой базы данных определить число пациентов с такой редкой нозологической формой не представляется возможным. Однако можно рассчитать предполагаемое число пациентов, используя уровень госпитализации на круглосуточные койки в течение года [23], процент госпитализации из-за болей в грудной клетке, приходящийся на перикардиты [19], и процент ИРП из общего числа перикардитов.

Нами проведено ретроспективное исследование с целью проанализировать все случаи экссудативного перикардита в структуре обращаемости в многопрофильный Федеральный центр для уточнения реальной частоты ИРП среди них.

Материал и методы

На единой информационной медицинской базе данных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» за период с 1 января 2015 года по 1 января 2020 года проанализированы все случаи госпитализации с выпотом в полость перикарда различной этиологии у пациентов, достигших возраста 18 лет. Больные, перенесшие трансплантацию сердца, были исключены из исследования. В зависимости от причины поражения перикарда пациенты были разделены на 13 групп. Исследование проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации.

Результаты

При ретроспективном анализе более 6000 историй болезни за указанный период выявлено 4981 новый случай поражения перикарда различной этиологии, среди которых на постперикардиотомный синдром (ПКТС) приходится 4360 всех случаев. На долю же перикардитов приходился 621 случай. Структура различных по этиологии перикардитов представлена в таблице 1.

Обсуждение

На долю ИРП по результатам госпитализации в НМИЦ приходилось 5% поражения перикарда (n=34). Такая низкая встречаемость может быть обусловлена несколькими причинами:

1. Применением комплексного и мультидисциплинарного подхода с выявлением этиологического фактора перикардита, отличного от ИРП, который, как известно, является заболеванием-исключением.
2. Исключением из анализа пациентов с ПКТС после операций на открытом сердце, включая его рецидивные формы, поскольку в настоящее время считается, что вклад гуморального (приобретенного) иммунитета при этой нозологической форме играет ведущую роль. Другими словами, развитие ПКТС идет в основном по пути аутоиммунной реакции, в отличие от ИРП, где несостоятельность первичного звена иммунитета (аутовоспаления) рассматривается в качестве основного патогенетического механизма. Более того, причиной госпитализации служила необходимость выполнения кардиохирургического лечения, тогда как ранний или поздний ПКТС были следствием данного вмешательства, а не причиной.
3. Представлением о том, что развитие ИРП в соответствии с новой концепцией связано с аутовоспалением, при наличии которого практически все заболевания имеют черты орфанных.

Попробуем экстраполировать полученные данные на общую популяцию взрослого населения. По данным на 2016 год, число госпитализаций в России составило 29 351 395, а численность населения 146 544 710 человек. Тогда число пациентов с поражением перикарда расчетным методом составит 29 351. Используя данные, полученные при анализе госпитализаций всех случаев поражения перикарда, число пациентов с ИРП (5,4%) в России должно быть около 1585 человек. Таким образом, расчетная распространенность ИРП в Российской Федерации может составлять 1,1 случая на 100 тыс. населения. Бесспорно, этот расчетный показатель нельзя рассматривать как истинный, который можно получить только созданием всероссийского реестра. Тем не менее, эти данные могут служить ориентиром для дальнейшего изучения заболевания и определяют необходимость включения ИРП в группу орфанной патологии в Российской Федерации.

Диагноз ИРП требует проведения дифференциального поиска для исключения других известных причин перикардита из числа ревматологических патологий: диффузных заболеваний соединительной ткани, васкулитов, группу воспалительных артропатий, а также других АВЗ. В первую очередь среди немонотонных АВЗ с учетом сходства симптомов (как клинических, так и лабораторных) исключения требует болезнь Стилла взрослых, характеризующаяся, как и ИРП, нейтрофильным лейкоцитозом, значительным повышением острофазовых показателей, в том числе ферритина [24]. Необходимо отметить, что существующие классификационные критерии ИРП и болезни Стилла взрослых часто не позволяют провести окончательный дифференциальный диагноз, если болезнь Стилла протекает с явлениями перикардита [25]. Среди монотонных АВЗ в первую очередь требуют исключения 3 заболевания, протекающие с клиникой рецидивирующего перикардита: средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с мутацией ФНО-альфа, периодический синдром, ассоциированный с дефицитом мевалонаткиназы. Исключить данные заболевания позволяет генетическое обследование. Отсутствие полноценно проведенного дифференциального поиска приведет к завышенным показателям встречаемости ИРП в общей популяции населения.

Лечение ИРП, подобно другим АВЗ, основывается на применении противовоспалительной терапии. В настоящее время широко применяется комбинация НПВП в сочетании с колхицином, что в ряде случаев дает хороший результат [19]. Однако данная стратегия имеет ряд ограничений: попытку отмены вышеуказанной терапии, согласно существующим рекомендациям, можно предпринимать только через 6 месяцев от начала терапии, что в большинстве случаев приводит к рецидиву заболевания и требует возобновления терапии. В свою очередь, длительная терапия НПВП ассоциирована с неминуемым ростом сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений [26]. Длительная терапия колхицином также связана с развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, что ограничивает прием данной группы лекарственных препаратов [27]. Нередко имеются и абсолютные противопоказания, связанные с нарушением функционального состояния почек. В 20–30% случаев выявляется резистентность к колхицину, что требует назначения длительной терапии глюкокортикостероидами в средних и высоких дозах с формированием стероид-зависимости и стероид-резистентности, ассоциированных с сердечно-сосудистыми осложнениями, инфекциями, остеопорозом, дисэлектролитными нарушениями, стероидным диабетом и развитием вторичного синдрома Кушинга [28].

Преодоление этих препятствий стало реальным благодаря внедрению в клиническую практику антицитокино-



Коронавир

(МНН: Фавипиравир)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200мг N50

Противовирусный препарат для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, который **борется** не с осложнениями от SARS-CoV-2, а непосредственно с **самим вирусом**^{1,3}

- Коронавир зарегистрирован в России для применения в амбулаторных условиях у пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19³
- Лечение пациентов в амбулаторном режиме потенциально снизит нагрузку на коечный фонд специализированных стационаров²
- Упаковка Коронавира содержит 50 таблеток, что позволяет пациентам с массой тела свыше 75 кг провести курс лечения с использованием 2-х упаковок препарата⁴

Применение Коронавира на ранней стадии COVID-19 способствует сокращению сроков **элиминации вируса** и более быстрому **наступлению клинического улучшения**, чем в группе сравнения*²:

- При применении Коронавира **элиминация** вируса наступала на **3-й день** у 7 из 10 пациентов
- У амбулаторных пациентов **клиническое улучшение** наблюдалось на **8 дней раньше**, чем в группе сравнения*



Ответ на любой вопрос по препарату Коронавир можно получить по адресу: covid-19@rpharm.ru

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КОРОНАВИР:

КОРОНАВИР (фавипиравир), 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Способ применения и дозы: Внутрь, за 30 минут до еды. Для лечения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), рекомендуется следующий режим дозирования: * для пациентов с массой тела <75 кг: по 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в день в 1-й день терапии, далее по 600 мг (3 таблетки) 2 раза в день со 2-го по 10-й день терапии соответственно; * для пациентов с массой тела ≥75 кг: по 1800 мг (9 таблеток) 2 раза в день в 1-й день терапии, далее по 800 мг (4 таблетки) 2 раза в день со 2-го по 10-й день терапии соответственно. Прием препарата должен осуществляться после лабораторного подтверждения диагноза и/или при наличии характерной клинической симптоматики. Общая продолжительность курса лечения составляет 10 дней или до подтверждения элиминации вируса, если наступил ранее (2 последовательных отрицательных результата

ПЦР-исследования, полученных с интервалом не менее 24 часов). Противопоказания: Повышенная чувствительность к фавипиравiru или к любому компоненту препарата КОРОНАВИР. Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс C по шкале Чайлд-Пью). Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ <30 мл/мин). Беременность или планирование беременности. Период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. С осторожностью: У пациентов с подагрой и гиперурикемией в анамнезе (возможно повышение уровня мочевой кислоты в крови и обострение симптомов), у пожилых пациентов, у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы A и B по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥30 мл/мин). Побочное действие (полный список приведен в полной инструкции по медицинскому применению): Часто: нейтропения, лейкопения, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, диарея, повышение

активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности глутамилтрансаминазы (ГПТ); Нечасто: головокружение, сыпь, тошнота, рвота, боль в животе. Особые указания: При развитии побочного действия при применении препарата необходимо сообщить об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору. Поскольку в исследованиях фавипиравира на животных наблюдалась смерть эмбрионов и тератогенность, препарат КОРОНАВИР нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам. При распределении в организме человека препарат КОРОНАВИР попадает в грудное молоко. При назначении препарата кормящим женщинам необходимо в полной мере объяснить риски и тщательно проработать прекращение грудного вскармливания на время приема препарата и в течение 7 дней после его окончания. Срок годности: 1,5 года. Условия отпуска: Отпускают по рецепту.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению препарата КОРОНАВИР. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата КОРОНАВИР.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Коронавир, просьба обращаться в отдел лекарственных средств АО «Р-Фарм»: тел. +7(495) 956-79-37, доб.1126, 1506. Факс: +7(495) 956-79-38. E-mail: safety@rpharm.ru

*Стандартная терапия: монотерапия уифеновиром или в комбинации с интерфероном альфа интерферонизировано, либо препараты группы гидроксихлорокина

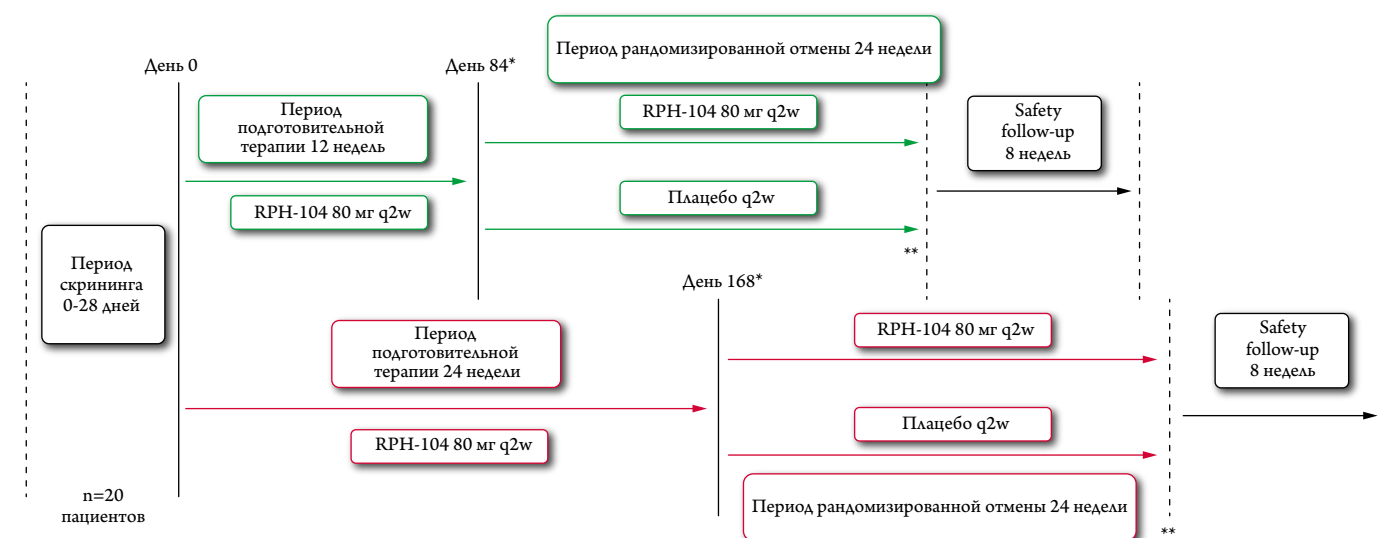
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коронавир РУ ЛП-006323 от 17.09.20

2. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкой и средней тяжести течения // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. (принтер) <http://infec-dis-journal.ru>

3. Временные методические рекомендации МЗ РФ версия 8.1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

4. <http://gifs.rosminzdrav.ru/gifs.aspx?&m=nn> (в поле «МНН / группировочное (химическое) наименование» введите «фавипиравир»)

Рисунок 1. Дизайн исследования



* – рандомизация; ** – переход в открытое длительное исследование безопасности и эффективности RPH-104 при согласии пациента – 50 недель. День 0 – первое введение RPH-104. q2W – один раз в 2 недели.
 -> – предшествующая терапия НПВП и/или колхицином (монотерапия или комбинация).
 -> – предшествующая терапия ГКС (монотерапия или комбинация с НПВП и/или колхицином).

вой терапии. В 2015 году завершилось клиническое исследование AIRTRIP «Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование для оценки эффективности, переносимости и безопасности анакинры у взрослых и детей с идиопатическим рецидивирующим перикардитом с отменой стандартной противовоспалительной терапии», которое не только подтвердило высокую эффективность и безопасность данной терапии, но и обосновало возможность включения ИРП в группу АВЗ [29]. В июне 2020 года завершилась третья фаза исследования RHAPSODY «Международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование для оценки эффективности и безопасности лечения рилонацептом у пациентов с рецидивирующим перикардитом с отменой стандартной противовоспалительной терапии», препарат рилонацепт планировался к регистрации в США в конце 2020 г. по показанию ИРП [13].

Это создало предпосылки для разработки отечественного препарата, блокирующего ИЛ-1 β – RPH-104 и проведения подобных клинических исследований у больных с ИРП в России. Разработанная молекула является рекомбинантным гетеродимерным гибридным белком, который избирательно связывает и инактивирует ИЛ-1 β . Его молекулярная масса почти вдвое меньше аналогов данного класса, что предполагает лучшее проникновение в ткани. Препарат прошел полный спектр доклинических исследований in vitro и in vivo и перешел в фазу клинических исследований.

Дизайн клинического исследования представляет собой двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование длительностью до 60 недель, целью которого служит оценка эффективности и безо-

пасности препарата RPH-104 для лечения пациентов с ИРП в дозе 80 мг подкожно 1 раз в 2 недели. Клиническое исследование состоит из 2-х частей: начального периода, задачей которого является унификация проводимой терапии (отмена колхицина и/или НПВП, отмена ГКС), индукция клинико-лабораторной ремиссии на монотерапии исследуемым препаратом, и период рандомизационной отмены. Нужно отметить, что пациенты, рандомизированные в группу плацебо и столкнувшиеся с рецидивом перикардита, имеют возможность вновь перейти на прием препарата до завершения данного периода. После окончания периода рандомизированной отмены пациентам будет предложено продолжить участие в открытом исследовании длительной безопасности и эффективности RPH-104 в течение 50 недель. При отказе от дальнейшего участия пациенты продолжают наблюдение с последующим завершением программы (рис. 1).

Первичная конечная точка исследования – время (количество дней) до развития рецидива в течение 24 недель после рандомизации при применении препарата RPH-104 в сравнении с плацебо у пациентов с ИРП. Исследование стартовало в конце января 2020 года на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». По результатам исследования ожидается регистрация первого отечественного биологического препарата по показаниям ИРП.

Клиническое исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под идентификационным номером NCT04692766.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 24.11.2020

- Kastner DL. Autoinflammation: Past, Present, and Future. In: Textbook of Autoinflammation. P. 3-15 [DOI: 10.1007/978-3-319-98605-0_1]. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A, editors - Cham: Springer International Publishing; 2019. ISBN 978-3-319-98604-3
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror Autoinflammation: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. *Annual Review of Immunology*. 2009;27(1):621-68. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627
- Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2003;4(2):95-104. DOI: 10.1038/nrm1019
- Sutterwala FS, Haasken S, Cassel SL. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation: Mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1319(1):82-95. DOI: 10.1111/nyas.12458
- U.S. Food and Drug Administration. Kineret - FDA prescribing information, side effects and uses. 2018. [Internet] Available at: <https://www.drugs.com/pro/kineret.html>
- European Medicines Agency. Kineret (anakinra) European public assessment reports summary. 2018. [Internet] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret>
- U.S. Food and Drug Administration. Ilaris (canakinumab) full prescribing information. 2016. Av. at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/BLA125319_858687bl.pdf
- European Medicines Agency. Ilaris (canakinumab) European public assessment reports summary. 2017. [Internet] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilaris>
- U.S. Food and Drug Administration. Arcalyst (rilonacept) full prescribing information. 2008. Av. at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/125249bl.pdf
- Kuemerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open*. 2020;6(2):e001227. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001227
- Castañeda S, Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Serra López-Matencio JM, González-Gay MA. Anakinra for the treatment of adult-onset Still's disease. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2018;14(12):979-92. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1536548
- De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(20):1908-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1706314
- Tombetti E, Mulè A, Tamanini S, Matteucci L, Negro E, Brucato A et al. Novel Pharmacotherapies for Recurrent Pericarditis: Current Options in 2020. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(8):59. DOI: 10.1007/s11886-020-01308-y
- Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Current Rheumatology Reports*. 2018;20(7):40. DOI: 10.1007/s11926-018-0750-4
- Milchert M, Makowska J, Brzezińska O, Brzosko M, Wiśnik-Szewczyk E. Monogenic autoinflammatory diseases in adults – a challenge to rheumatologic practice at the onset of the Polish national programme of interleukin 1 inhibitor treatment. *Rheumatologia/Rheumatology*. 2019;57(6):326-35. DOI: 10.5114/reum.2019.91298
- Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(8):1025-32. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215048
- Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. [Internet] Available at: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- Aronson JK. Rare diseases and orphan drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;61(3):243-5. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02617.x
- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquívias G, Bogaert J et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2015;36(42):2921-64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
- Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M et al. Colchicine as First-Choice Therapy for Recurrent Pericarditis: Results of the CORE (Colchicine for REcurrent pericarditis) Trial. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(17):1987-91. DOI: 10.1001/archinte.165.17.1987
- Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet*. 2014;383(9936):2232-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62709-9
- Cacoub P, Marques C. Acute recurrent pericarditis: from pathophysiology towards new treatment strategy. *Heart*. 2020;106(14):1046-51. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316481
- Banteva M.N., Kuznetsova V.P., Rugol L.V. Main indicators of inpatient care in the Russian Federation in the dynamics for 2010-2016. *Journal of New Medical Technologies*. 2018; 5:90-7. [Russian: Бантьева М.Н., Кузнецова В. П., Руголь Л. В. Основные показатели стационарной помощи в Российской Федерации в динамике за 2010-2016 годы. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018; 5:90-7]. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16214
- Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *The Lancet*. 1987;329(8532):S62-3. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)90204-2
- Myachikova V.Yu., Maslyansky A.L., Gaydukova I.Z., Novikova A.N., Karpova D.V., Shlyakhto E.V. Difficulties in diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease concurrent with pericardial effusion as a leading clinical manifestation. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):31-6. [Russian: Мячикова В.Ю., Маслянский А.А., Гайдукова И.З., Новикова А.Н., Карпова Д.В., Шляхто Е.В. Трудности диагностики и лечения болезни Стилла взрослых, протекавшей с экссудативным перикардитом в качестве ведущего клинического проявления. Современная ревматология. 2016;10(1):31-6]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-1-31-36
- Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines "Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23. [Russian: Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Stewart S, Yang KCK, Atkins K, Dalbeth N, Robinson PC. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Research & Therapy*. 2020;22(1):28. DOI: 10.1186/s13075-020-2120-7
- Buchman AL. Side Effects of Corticosteroid Therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2001;33(4):289-94. DOI: 10.1097/00004836-200110000-00006
- Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients with Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(18):1906-12. DOI: 10.1001/jama.2016.15826