

Длительное лечение гофликицептом пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом: данные промежуточного анализа открытого продленного исследования

В.Ю. Мячикова^{1,2}, А.А. Маслянский^{1,3,4}, О.М. Моисеева¹, М.А. Шедрова⁵, А.Н. Егорова⁵, Е.Г. Пономарь⁵, М.Ю. Самсонов⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²НЦМУ «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

⁵АО «Р-Фарм», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить безопасность и эффективность гофликицепта при длительном применении у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом (ИРП).

Материалы и методы. Оценивали промежуточные результаты открытого продленного (open-label extension – OLE) исследования гофликицепта у пациентов с ИРП (NCT05673902), являющегося продолжением основного исследования NCT04692766. Изучали частоту рецидивов и время до рецидива через 12 и 60 нед терапии гофликицептом, динамику С-реактивного белка, интенсивность боли в грудной клетке, размер перикардального выпота, а также нежелательные явления (НЯ).

Результаты. У всех пациентов на фоне длительной 60-недельной терапии гофликицептом сохранялась клинико-лабораторная ремиссия. Частота рецидивов после отмены терапии, по завершении 60 нед терапии гофликицептом, в OLE-исследовании составила 31,3% ($n=5/16$), в то время как после 12 нед лечения рецидивы возникли у 90% пациентов ($n=9/10$); $p<0,001$. У 16 (94,1%) пациентов зарегистрировано 64 НЯ, в большинстве случаев легкой и умеренной тяжести, наиболее частыми НЯ стали инфекции – у 11 (64,7%) человек. У 5 пациентов зарегистрировано 9 серьезных НЯ. Все серьезные НЯ расценивали как не связанные с препаратом. Смертельных случаев не выявлено.

Заключение. Длительная терапия гофликицептом приводила к снижению риска рецидива и увеличению длительности ремиссии, а также не ассоциировалась с увеличением частоты НЯ.

Ключевые слова: идиопатический рецидивирующий перикардит, ингибиторы интерлейкина-1, RPH-104, гофликицепт

Для цитирования: Мячикова В.Ю., Маслянский А.А., Моисеева О.М., Шедрова М.А., Егорова А.Н., Пономарь Е.Г., Самсонов М.Ю. Длительное лечение гофликицептом пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом: данные промежуточного анализа открытого продленного исследования. Терапевтический архив. 2024;96(9):892–900. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202984

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) – редкое заболевание неизвестной этиологии, вовлекающее в патологический процесс серозные оболочки, преимущественно перикарда [1]. В настоящее время на основании клинико-экспериментальных исследований доказана роль инфламмосомы NLRP3, приводящей к избыточной продукции воспалительных цитокинов: интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α), высвобождаемого поврежденными клетками перикарда, и ИЛ-1 β , высвобождаемого моноцитами и макрофагами, в

патогенезе ИРП [1–4]. ИРП остается значимой медицинской и социальной проблемой.

ИРП входит в перечень орфанных аутовоспалительных заболеваний Минздрава России [5], а его предполагаемая распространенность оценивается как 1,1 случая на 100 тыс. населения [1].

По данным ретроспективного анализа базы данных медицинского страхования США распространенность рецидивирующего перикардита достигает 11,2 случая на 100 тыс. населения [6]. Вероятность повторного рецидива,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мячикова Валентина Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-ревматолог, ассистент каф. факультетской терапии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», науч. сотр. Научно-исследовательской лаб. аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины». E-mail: v.myachikova@gmail.com

Маслянский Алексей Леонидович – д-р мед. наук, зав. Научно-исследовательской лаб. ревматологии и иммунопатологии, проф. каф. факультетской терапии, врач-ревматолог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. научно-клинического и образовательного Центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ, науч. консультант лаб. редких ревматических заболеваний и болезни Шегрена ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Моисеева Ольга Михайловна – д-р мед. наук, проф., рук., гл. науч. сотр. отд. некоронарогенных заболеваний сердца, дир. Института сердца и сосудов, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

✉ **Valentina Yu. Myachikova** – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine. E-mail: v.myachikova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7590-742X

Alexey L. Maslyanskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg State University, Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0003-2427-4148

Olga M. Moiseeva – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0002-7817-3847

Long-term goflkicept therapy for patients with idiopathic recurrent pericarditis: results of the interim analysis of an ongoing open-label extension study

Valentina Yu. Myachikova^{1,2}, Alexey L. Maslyanskiy^{1,3,4}, Olga M. Moiseeva¹, Margarita L. Schedrova⁵, Alina N. Egorova⁵, Ekaterina G. Ponomar⁵, Mikhail Yu. Samsonov⁵

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

⁵R-Pharm JSC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the long-term safety and efficacy of goflkicept treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis (IRP).

Materials and methods. This report presents the interim analysis of an ongoing open-label extension (OLE) clinical trial of goflkicept in patients with IRP (NCT 05673902), as a continuation of the core study (NCT04692766). The study assessed the frequency of pericarditis recurrence, time to recurrence after 12 and 60 weeks of goflkicept therapy, changes in C-reactive protein level, chest pain intensity, pericardial effusion size, and adverse events (AEs).

Results. All patients remained in clinical-laboratory remission during the 60 weeks of goflkicept treatment. The recurrence frequency was 31.3% (5/16) after 60 weeks and 90% (9/10) after 12 weeks of goflkicept treatment ($p < 0.001$). A total of 64 AEs were reported in 16 patients (94.1%), mostly of mild to moderate severity. The most common AEs were infections, occurring in 11 patients (64.7%). Nine serious adverse events were reported in 5 patients, none of which were considered drug-related. There were no deaths.

Conclusion. Long-term goflkicept therapy resulted in a significant reduction in the risk of recurrence and prolonged remission without an increase in adverse events.

Keywords: idiopathic recurrent pericarditis, interleukin-1 inhibitors, RPH-104, goflkicept

For citation: Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM, Schedrova ML, Egorova AN, Ponomar EG, Samsonov MYu. Long-term goflkicept therapy for patients with idiopathic recurrent pericarditis: results of the interim analysis of an ongoing open-label extension study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(9):892–900. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202984

согласно данным авторов, увеличивается с каждым последующим эпизодом, при этом время между рецидивами сокращается. Следует отметить, что каждый рецидив может стать причиной такого неотложного, жизнеугрожающего состояния, как тампонада сердца, и значительно увеличить риск развития констриктивного перикардита. Кроме того, рецидивы оказывают негативное влияние на качество жизни пациента, что связано с ограничением привычной физической активности, снижением качества сна, появлением тревоги в ожидании очередного приступа [7]. Бремя болезни негативно сказывается и на обществе: общее снижение производительности пациентов может достигать 50% [7].

Основой лечения рецидивирующего перикардита остаются высокие дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и колхицин, применяемые в монотерапии или в комбинации, а в качестве препаратов терапии 2-й линии рассматриваются глюкокортикостероиды (ГК) [8, 9].

Применение НПВП ассоциировано с возможными осложнениями: со стороны желудочно-кишечного тракта – с появлением язв, желудочно-кишечных кровотече-

ний, ухудшением течения воспалительных заболеваний кишечника; со стороны сердечно-сосудистой системы – с дестабилизацией артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, повышением риска инфаркта миокарда, ишемического инсульта; со стороны функции почек – с задержкой жидкости и развитием отеков [10, 11]. Таким образом, у некоторых больных применение НПВП в адекватных дозах на протяжении длительного периода времени не представляется возможным. В целом терапия колхицином хорошо переносится, однако вследствие узкого «терапевтического окна» при его применении могут возникать побочные эффекты. Наиболее часто упоминаются желудочно-кишечные расстройства, что приводит к прекращению лечения в 5–10% случаев. Необходимо помнить о таких нежелательных явлениях (НЯ), как миелотоксичность (влияет в основном на миелоцитарный росток), гепатотоксичность (цитоллиз) и миотоксичность (мышечная слабость, боли в мышцах), нейропатии. Несмотря на отсутствие точных статистических данных о частоте этих явлений, считается, что они возникают редко. Требуется особая осторожность при применении у пациентов с тяжелыми почечной и печеночной недостаточностью, а также при сочетании

Информация об авторах / Information about the authors

Шедрова Маргарита Леонидовна – науч. советник департамента клинической разработки и медицинской экспертизы аутоиммунных заболеваний медицинского отд. АО «Р-Фарм»

Егорова Алина Николаевна – специалист по биостатистике медицинского отд. АО «Р-Фарм»

Пonomарь Екатерина Геннадьевна – канд. мед. наук, науч. советник департамента клинической разработки и медицинской экспертизы аутоиммунных заболеваний медицинского отд. АО «Р-Фарм»

Самсонов Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, мед. дир. медицинского отд. АО «Р-Фарм»

Margarita L. Schedrova – scientific adviser, R-Pharm JSC. ORCID: 0009-0002-4660-913X

Alina N. Egorova – specialist in biostatistics, R-Pharm JSC. ORCID: 0000-0002-0405-9590

Ekaterina G. Ponomar – Cand. Sci. (Med.), R-Pharm JSC. ORCID: 0009-0009-9779-0507

Mikhail Yu. Samsonov – Cand. Sci. (Med.), R-Pharm JSC. ORCID: 0000-0003-2685-1623

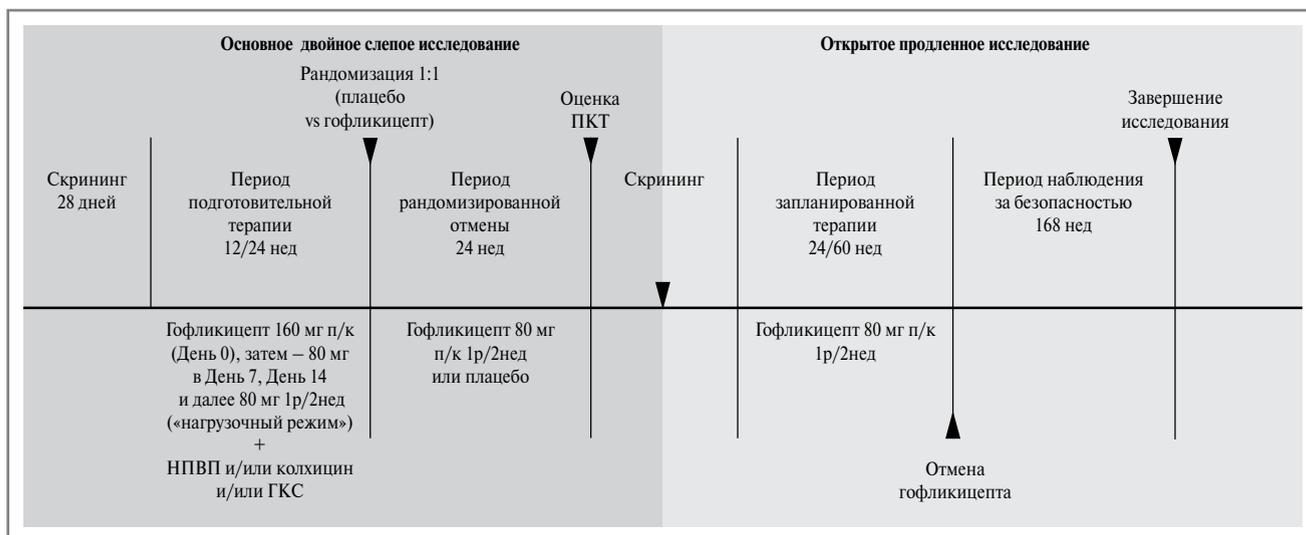


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание. ПКТ – первичная конечная точка исследования (время до рецидива перикардита в период рандомизированной отмены), нед – неделя, п/к 1р/2нед – подкожно 1 раз в 2 недели.

Fig. 1. Study design.

с ингибиторами цитохрома Р3А4 или Р-гликопротеина из-за возможного накопления и увеличения токсичности колхицина [10, 12–15].

При неэффективности терапии колхицином и НПВП применяют ГК, а некоторым пациентам требуется назначение средних и высоких доз, которые хотя и обеспечивают контроль симптомов заболевания, часто способствуют хронизации процесса, ассоциированы с формированием стероидозависимости и стероидорезистентности, долгосрочными побочными эффектами, такими как остеопороз, инфекции и сердечно-сосудистые осложнения [1, 9, 16, 17].

Около 5–10% пациентов с ИРП не отвечают на терапию НПВП, колхицином или ГК или их комбинацией [18, 19].

Учитывая ключевую роль ИЛ-1 в патогенезе ИРП, ингибирование ИЛ-1 в настоящее время является одной из наиболее перспективных стратегий его лечения [20].

Гофликицепт (RPH-104) – новый отечественный препарат, являющийся ингибитором ИЛ-1, эффективность и безопасность которого продемонстрированы в основном плацебо-контролируемом исследовании фазы II/III у пациентов с ИРП [21].

В настоящее время продолжается открытое продленное исследование (open-label extension – OLE) с целью оценки безопасности и эффективности длительного применения гофликицепта у пациентов с ИРП, завершивших основное исследование.

В данной статье мы представляем результаты промежуточного анализа OLE-исследования.

Материалы и методы

Протокол OLE-исследования одобрен Советом по этике Минздрава России, локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

В OLE-исследование перешли пациенты, у которых достигнута ремиссия в основном исследовании. Под ремиссией понималось отсутствие новых рецидивов перикардита, а именно наличия следующих 3 признаков одновременно: балл интенсивности боли в грудной клетке по цифровой

рейтинговой шкале (ЦРШ) ≤ 3 , уровень С-реактивного белка (СРБ) ≤ 5 мг/л, отсутствие или малый (< 10 мм) выпот в полость перикарда в диастолу по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Другие причины увеличения уровня СРБ, интенсивности боли в грудной клетке исключались.

OLE-исследование включало период скрининга в течение одного дня через 2 нед после окончания периода рандомизированной отмены основного исследования. Продолжительность периода запланированной терапии гофликицептом составляла 24 нед для пациентов, сохранивших статус ремиссии в периоде рандомизированной отмены, или максимально 60 нед от момента рецидива перикардита у пациентов из группы плацебо, переведенных на терапию гофликицептом в периоде рандомизированной отмены основного исследования. Продолжительность периода наблюдения за безопасностью составляла 168 нед после завершения периода запланированной терапии, когда в случае возникновения рецидива перикардита было возможным возобновить терапию гофликицептом длительностью 60 нед (рис. 1).

Критерием рецидива перикардита считалось наличие как минимум двух из следующих признаков: интенсивность боли в грудной клетке по ЦРШ > 3 , уровень СРБ > 5 мг/л, появление нового или прогрессирование имевшегося выпота в полости перикарда по данным ЭхоКГ.

Схема и режим дозирования гофликицепта

Гофликицепт вводили в виде подкожных инъекций в дозе 80 мг 1 раз в 2 нед в течение 24 или 60 нед, в зависимости от наличия или отсутствия рецидива в периоде рандомизированной отмены препарата в ходе основного исследования.

При развитии рецидива перикардита в течение периода наблюдения за безопасностью терапия гофликицептом возобновлялась по схеме: 160 мг однократно с последующим введением в дозе 80 мг через 7 дней, через 14 дней после первой инъекции, далее – в дозе 80 мг 1 раз в 2 нед на протяжении 60 нед. По решению исследователя для купирования рецидива применяли НПВП и/или колхицин, ГК были запрещены.

Статистический анализ

Данные представлены при помощи методов описательной статистики. Время до рецидива оценивали методом Каплана–Мейера. Лог-ранговый тест использовали для межгруппового сравнения времени до рецидива. Все статистические тесты были двусторонними, значение $p < 0,050$ считалось статистически значимым. Анализ проведен с использованием программного обеспечения системы R версии 4.3.1.

Оценки эффективности и безопасности

Проведена оценка эффективности и безопасности длительного применения гофликицепта на момент среза базы данных 1 октября 2023 г.

Сравнивали частоту рецидивов и время до развития рецидива через 12 нед терапии гофликицептом во время основного исследования и через 60 нед терапии в период OLE-исследования, а также динамику СРБ, интенсивность боли в грудной клетке и размер перикардального выпота.

Уровень СРБ в сыворотке крови оценивали иммуно-турбидиметрическим методом на анализаторах Beckman Coulter AU-400, референсные значения составили $< 5,0$ мг/л. Интенсивность боли в грудной клетке оценивали по ЦРШ, содержащей 11 значений – 0–10 баллов, где 0 – очень хорошее состояние, 10 – очень плохое состояние. Размер перикардального выпота оценивали методом ЭхоКГ.

Проводили регистрацию и анализ НЯ по критериям шкалы токсичности CTCAE v5.0 [22], данных физикального обследования и лабораторных исследований.

Результаты

На момент среза данных из 22 пациентов, включенных в основное исследование, 17 перешли в протокол OLE.

Из 17 пациентов, перешедших в OLE-исследование, 16 (94,1%) завершили 60-недельную терапию гофликицептом и перешли в период наблюдения за безопасностью (рис. 2). Медиана (межквартильный диапазон) возраста пациентов, перешедших в OLE-исследование, составила 47,0 (37,0–55,0) года, 76,5% больных ($n=13$) – женщины, медиана длительности заболевания составила 0,50 (0,17–1,99) года.

В связи с необходимостью проведения трансплантации сердца по жизненным показаниям у одной пациентки из-за сопутствующей патологии – рестриктивной кардиомиопатии постлучевой и антрациклиновой (терапия лимфо-гранулематоза в анамнезе), естественное течение которой привело к ухудшению ее состояния, зарегистрировано серьезное НЯ (СНЯ). Пациентка досрочно завершила период наблюдения. До трансплантации сердца она находилась в ремиссии в течение 10 мес после завершения терапии гофликицептом.

Вторая пациентка досрочно завершила исследование по причине наступления беременности и пропуска 2 визитов из-за СНЯ (отслойка сетчатки). Продолжают принимать участие в OLE-исследовании 13 (76,5%) пациентов.

У 29,4% пациентов ($n=5$) в периоде наблюдения после отмены терапии гофликицептом возник рецидив, в связи с чем возобновлена терапия гофликицептом. Десять пациентов находятся в периоде наблюдения за безопасностью (рис. 2).

Эффективность

Медиана длительности участия пациентов в OLE-исследовании на момент среза данных составила 95,8 нед. После завершения 60 нед лечения гофликицептом и его отмены согласно протоколу частота рецидивов в OLE-ис-

следовании составила 31,3% ($n=5/16$) по сравнению с частотой рецидивов 90% ($n=9/10$) после 12 нед лечения в основном исследовании (отношение рисков 0,045, $p < 0,001$). Медиана времени [95% доверительный интервал – ДИ] до рецидива перикардита после 12 нед терапии гофликицептом в основном исследовании составила 49,5 дня [6,0; 84,0] [21]. После 60 нед лечения гофликицептом в OLE-исследовании не удалось рассчитать медиану времени до рецидива из-за малого количества рецидивов (минимальное время до рецидива составило 114 дней, максимальное – 374 дня); рис. 3.

На протяжении длительной 60-недельной терапии гофликицептом отмечалась клиничко-лабораторная ремиссия: рецидивов во время терапии не было, сохранялся нормальный средний уровень СРБ, низкие средние уровни интенсивности боли в грудной клетке и перикардального выпота (рис. 4).

Для купирования рецидива, возникшего в периоде наблюдения за безопасностью OLE-исследования, 4 из 5 пациентов назначали терапию НПВП и/или колхицином на протяжении 13–14 дней от даты подтверждения рецидива и возобновления терапии гофликицептом, после чего НПВП и колхицин отменяли, а больные продолжали терапию только гофликицептом.

Безопасность

За период наблюдения у 16 (94,1%) пациентов возникло в общей сложности 64 НЯ, которые в большинстве случаев были легкой и умеренной степени тяжести. Самыми частыми НЯ стали инфекции – у 11 (64,7%) пациентов. У 5 (29,4%) человек возникло 9 СНЯ, не связанных с исследуемым препаратом:

- 1) фибрилляция предсердий, новая коронавирусная инфекция;
- 2) ухудшение течения железодефицитной анемии (2 события);
- 3) отслойка сетчатки;
- 4) протрузия межпозвоночного диска;
- 5) сердечная недостаточность, рестриктивная кардиомиопатия, трансплантация сердца.

Смертельных случаев не зарегистрировано (табл. 1).

У одной пациентки наступила беременность, терапия и исследование досрочно прекращены, беременность завершилась преждевременным прерыванием.

Следует отметить, что при анализе НЯ за период непрерывной 60-недельной терапии гофликицептом не отмечено нарастание числа НЯ с увеличением длительности терапии (рис. 5).

По данным анализа жизненно важных показателей и данных электрокардиограммы в большинстве случаев не отмечено клинически значимых отклонений. В лабораторных данных обращали на себя внимание повышение медианных уровней показателей липопротеинов низкой плотности и удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, а также снижение липопротеинов высокой плотности. У 4 пациентов отмечены клинически значимые повышения холестерина и триглицеридов, которые ассоциировались с 6 НЯ дислипидемии или повышения уровня холестерина. Все отклонения активированного частичного тромбопластинового времени расценивали как клинически незначимые.

Обсуждение

Проблема лечения рецидивирующего перикардита по-прежнему окончательно не решена. Не все пациенты

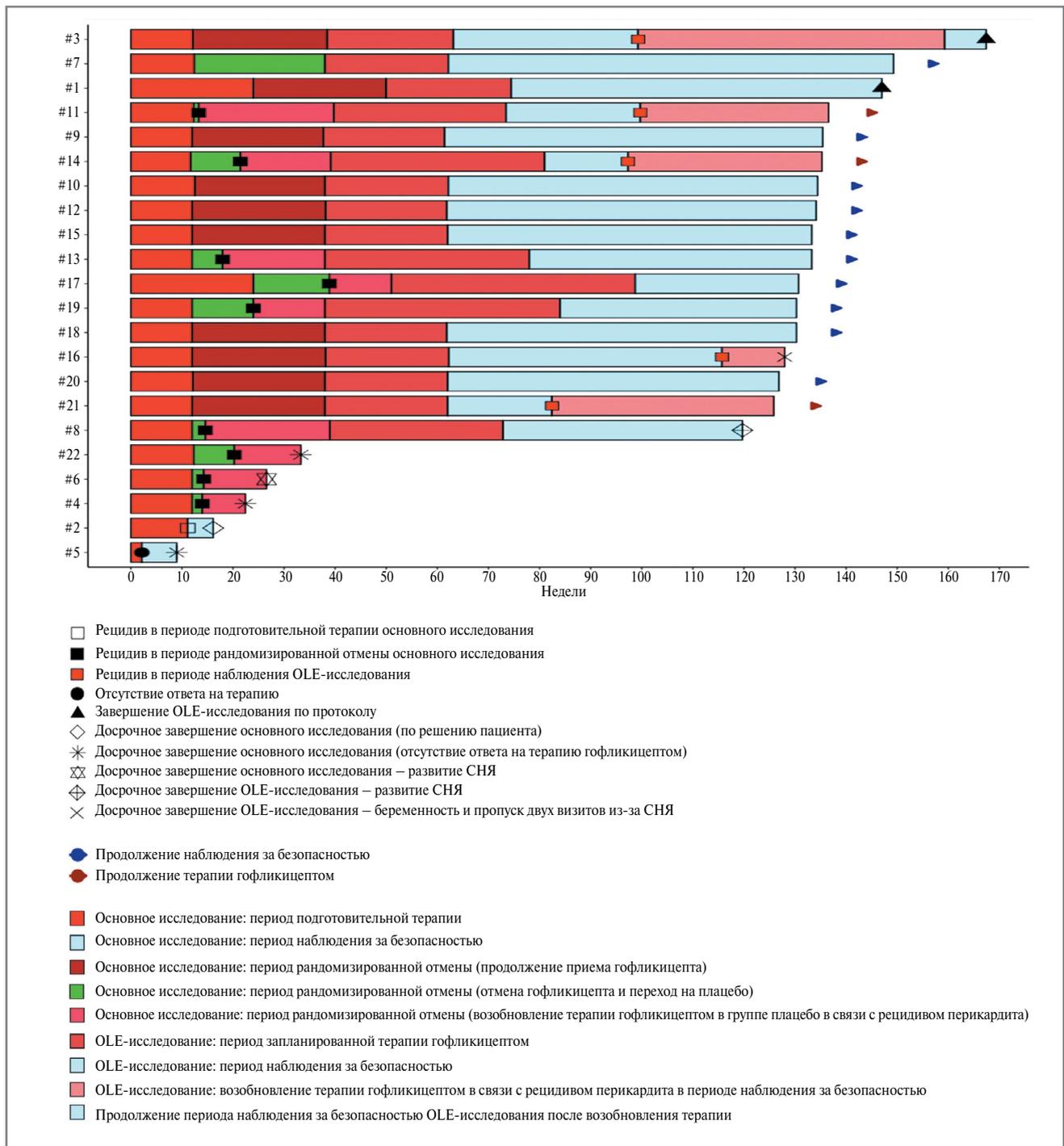


Рис. 2. Статус пациентов.

Примечание. Статус пациентов представлен от включения в основное исследование до даты среза 1 октября 2023 г.

Fig. 2. Status of patients.

отвечают на препараты терапии 1-й линии, а у ряда из них имеются противопоказания к ним. К сожалению, ГК, которые относятся к терапии 2-й линии, достаточно часто необоснованно применяют в 1-й линии. В соответствии с существующими рекомендациями применение ГК может быть рассмотрено у исходно тяжелых больных с рецидивирующим фенотипом [23]. Однако ГК, согласно некоторым данным, способны ухудшать течение заболевания, приводя к увеличению числа рецидивов [16, 24] и ухудшая отдаленный

прогноз за счет риска возникновения констрикции перикарда [24]. Использование ГК во многих случаях приводит к формированию стероидрезистентности, когда течение заболевания не контролируется приемом низких доз (<5 мг/сут в эквиваленте преднизолона) [25], и стероидозависимости, когда попытка отмены ГК вызывает рецидив [16, 18, 26]. Систематических эпидемиологических данных, посвященных этому вопросу, не представлено. Согласно опубликованным результатам 48% пациентов испытывали рецидив перикар-

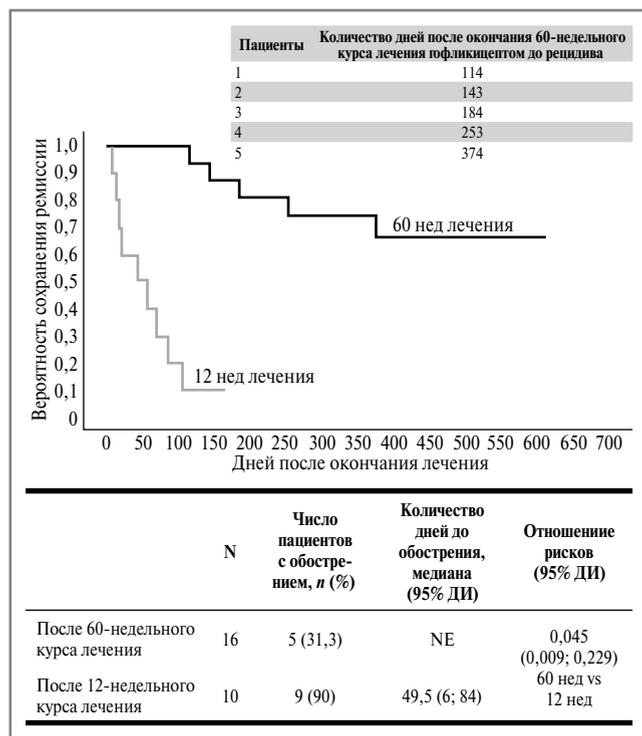


Рис. 3. Время до рецидива перикардита.

Fig. 3. Time to pericarditis recurrence.

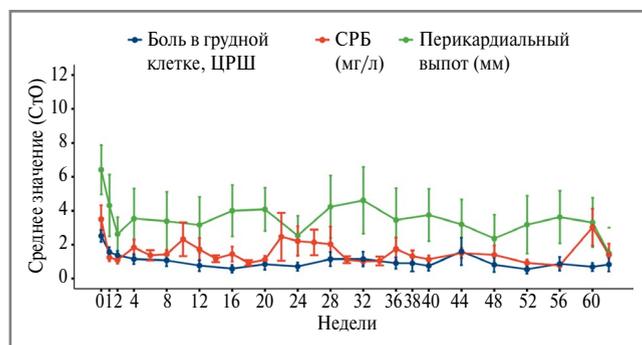


Рис. 4. СРБ, боль в грудной клетке и перикардиальный выпот в течение 60-недельной терапии гофликицептом.

Примечание. Повышение уровня СРБ (60-я неделя) обусловлено НЯ у 2 пациентов; у одного пациента зарегистрирован бурсит, у второго – ринит. СтО – стандартная ошибка.

Fig. 4. C-reactive protein, chest pain and pericardial effusion during 60 weeks of goflিকেпт therapy.

дита, несмотря на прием ГК [27, 28], а также 39% находились на терапии ГК перед применением ингибитора ИЛ-1 [29]. Результаты регистрационного исследования гофликицепта показали, что все пациенты на терапии ГК (n=2) успешно отменили их прием на фоне терапии гофликицептом, а также ни у одного из участников (n=20) не возникло необходимости назначения ГК *de novo* [21]. Таким образом, использование гофликицепта, ингибитора ИЛ-1, в лечении ИРП обладает стероид-сберегающим действием, способствует преодолению стероидорезистентности и стероидозависимости, позволяет отменить ГК. В этой связи, вероятно, может быть рассмотрено более раннее назначение гофликицепта как альтернативы ГК, во всяком случае у пациентов, имеющих

Таблица 1. НЯ в течение OLE-исследования

Table 1. Adverse events (AEs) during the OLE study

	абс. (%)	НЯ
НЯ, всего	16 (94,1)	64
Легкие	14 (82,4)	35
Умеренные	10 (58,8)	19
Тяжелые	5 (29,4)	9
Жизнеугрожающие	1 (5,9)	1
НЯ, связанное с приемом препарата	9 (52,9)	24
По крайней мере одно СНЯ	5 (29,4)	9
СНЯ, связанное с приемом препарата	0	0
НЯ, приведшее к смерти	0	0
НЯ, приведшее к преждевременной отмене препарата	1 (5,9)	1
Инфекции и инвазии	11 (64,7)	17
Бронхит	1 (5,9)	1
Пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией (COVID-19)	1 (5,9)	1
Назофарингит	6 (35,3)	8
Инфекция дыхательных путей	2 (11,8)	2
Ринит	3 (17,6)	3
Трахеобронхит	1 (5,9)	1
Инфекция мочевыводящих путей	1 (5,9)	1
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	1 (5,9)	2
Новообразование желудочно-кишечного тракта	1 (5,9)	2
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	2 (11,8)	3
Железодефицитная анемия	1 (5,9)	2
Нейтропения	1 (5,9)	1
Нарушения метаболизма и питания	3 (17,6)	3
Дислипидемия	3 (17,6)	3
Нарушения со стороны нервной системы	0 (0,0)	0
Нарушения со стороны органа зрения	2 (11,8)	3
Конъюнктивит аллергический	1 (5,9)	1
Миопия	1 (5,9)	1
Разрыв сетчатки	1 (5,9)	1
Нарушения со стороны сердца	3 (17,6)	4
Фибрилляция предсердий	1 (5,9)	1
Хроническая сердечная недостаточность	1 (5,9)	1
Рестриктивная кардиомиопатия	1 (5,9)	1
Экстрасистолы желудочков	1 (5,9)	1
Нарушения со стороны сосудов	1 (5,9)	1
Гипертензия	1 (5,9)	1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	1 (5,9)	1

Таблица 1 (Окончание). НЯ в течение OLE-исследования
Table 1 (End). Adverse events (AEs) during the OLE study

	абс. (%)	НЯ
Ринорея	1 (5,9)	1
Желудочно-кишечные нарушения	2 (11,8)	2
Геморрой	2 (11,8)	2
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	3 (17,6)	3
Сыпь	1 (5,9)	1
Крапивница	2 (11,8)	2
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	6 (35,3)	7
Артралгия	5 (29,4)	5
Бурсит	1 (5,9)	1
Протрузия межпозвоночного диска	1 (5,9)	1
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	1 (5,9)	2
Хроническая болезнь почек	1 (5,9)	1
Почечная киста	1 (5,9)	1
Общие нарушения и реакции в месте введения	1 (5,9)	12
Реакция в месте введения	1 (5,9)	12
Лабораторные и инструментальные данные	1 (5,9)	3
Повышение уровня холестерина в крови	1 (5,9)	3
Хирургические и медицинские процедуры	1 (5,9)	1
Трансплантат сердца	1 (5,9)	1

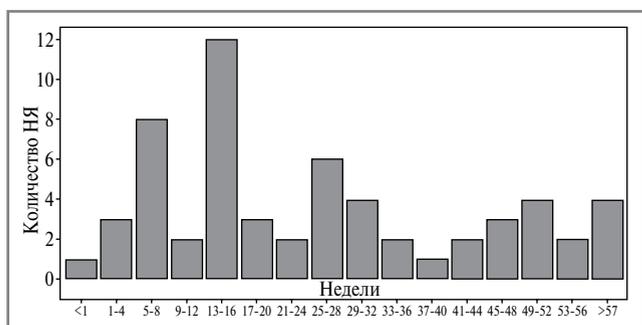


Рис. 5. Количество НЯ за период непрерывной 60-недельной терапии гофликицептом.

Примечание. В анализ вошли пациенты ($n=10$) которые получали гофликицепт непрерывно от начала основного исследования.

Fig. 5. Number of AEs during the period of continuous 60-week therapy with goflubiccept.

противопоказания к ГК и высокие риски развития побочных эффектов.

В настоящее время зарегистрировано только 2 препарата для лечения рецидивирующего перикардита, в част-

ности ингибиторы ИЛ-1: рилонацепт – в США, гофликицепт, который в июне 2024 г. Минздрав России одобрил для лечения ИРП у взрослых пациентов [30].

Гофликицепт и рилонацепт относятся к семейству «белков слияния», представляющих собой «ловушку» для ИЛ-1¹ [28, 31]. Гофликицепт селективно связывает и инактивирует как ИЛ-1 β , так и ИЛ-1 α , имеет меньшую молекулярную массу по сравнению с рилонацептом (~150 кДа vs ~250 кДа), что потенциально может способствовать лучшему проникновению в ткани [31]. Гофликицепт по сравнению с рилонацептом обладает более длительным периодом полувыведения (10 дней vs 7 дней соответственно) [2, 21, 28, 32], что создает фармакокинетические преимущества и позволяет вводить его реже, чем рилонацепт.

В целом данные по гофликицепту, полученные в OLE-исследовании, согласуются с результатами длительного применения рилонацепта [33]. Несмотря на различную продолжительность лечения рилонацептом (>18 мес vs <18 мес) [33] и гофликицептом (60 нед vs 12 нед, что соответствует 15 мес vs 3 мес), результаты обоих исследований подтверждают эффективность и безопасность длительного лечения ингибиторами ИЛ-1 для снижения риска рецидива. Учитывая, что по мере увеличения продолжительности терапии гофликицептом повышается длительность безлекарственной ремиссии, можно рассмотреть такую схему лечения препаратом для некоторых пациентов, когда он может быть отменен в течение длительного времени с сохранением статуса ремиссии.

НЯ, возникшие в ходе OLE-исследования гофликицепта, были сопоставимы с таковыми для рилонацепта [33]. В исследовании RHAPSODY в открытом продленном периоде НЯ зарегистрированы у 83,8% ($n=62/74$) пациентов, смертельных исходов и злокачественных новообразований не выявлено. У 6 (8,1%) пациентов возникло 14 СНЯ, у 2 СНЯ расценивались как возможно связанные с препаратом. Наиболее частыми НЯ стали инфекции, которые отмечены у 31 (41,9%) пациента. Реакции в месте инъекции зарегистрированы у 5 (6,8%) человек [33].

В обоих исследованиях наиболее часто отмечались инфекции верхних дыхательных путей [33]. В исследовании гофликицепта все инфекции расценены как интеркуррентные, а случаев оппортунистических инфекций не выявлено. Важно отметить, что с увеличением длительности терапии в нашем исследовании не выявлено кумулятивного эффекта препарата.

Мы наблюдали по мере стихания воспаления увеличение концентрации липопротеинов низкой плотности, общего холестерина. Данный универсальный феномен описан ранее и характеризуется более низким уровнем липидов при воспалительном процессе до терапии и повышением их уровня при применении разных активных противовоспалительных препаратов и уменьшения воспаления [28, 34–36].

При приеме рилонацепта рекомендованы контроль уровня липопротеинов и назначение гиполипидемической терапии при необходимости [28], что может быть применимо и к гофликицепту.

Ограничения

Несравнительный дизайн и малый размер выборки в силу орфанности заболевания служат ограничениями данного исследования.

¹Препарат Арцерикс® (МНН – гофликицепт) 80 мг, раствор для подкожного введения. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5eac7f2d-c716-43ef-9411-787645aca4da. Ссылка активна на 01.08.2024.

Заключение

Результаты промежуточного анализа OLE-исследования свидетельствуют в пользу длительной 60-недельной терапии гофликцептом для продолжения ответа на лечение и профилактики рецидива, а также подтверждают данные об эффективности и безопасности, полученные в ходе основного плацебо-контролируемого исследования фазы II/III у пациентов с ИРП [21].

Раскрытие интересов. Авторы М.Л. Щедрова, А.Н. Егорова, Е.Г. Пономарь, М.Ю. Самсонов являются сотрудниками АО «Р-Фарм».

Disclosure of interest. Authors Schedrova, Egorova, Ponomar, and Samsonov are employees of JSC R-Pharm.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (протокол №11-20-02С от 30.11.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Almazov National Medical Research Centre (Protocol №11-20-02C, 30.11.2020). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность пациентам, которые принимали и принимают участие в клиническом исследовании, и всем сотрудникам ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», вовлеченным в проведение исследования. Авторы благодарят клиническую команду АО «Р-Фарм» за проведение клинического исследования, сбор и проверку данных для промежуточного анализа.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the patients who took and are taking part in the clinical trial and to all employees of the Almazov National Medical Research Centre involved in the study. The authors thank the clinical team of R-Pharm JSC for conducting the clinical trial, collecting and checking data for the interim analysis.

Источник финансирования. Спонсором исследования является ООО «Р-Фарм Интернешнл».

Funding source. R-Pharm International is the Sponsor of the study.

Список сокращений

ГК – глюкокортикоиды

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

ИРП – идиопатический рецидивирующий перикардит

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательное явление

СНЯ – серьезное нежелательное явление

СРБ – скорость реактивного белка

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала

ЭхоКГ – эхокардиография

OLE (open-label extension) – открытое продленное исследование

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит – новое орфанное ауто-воспалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-104). *Кардиология*. 2021;61(1):72-7 [Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis – a new orphan autoinflammatory disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and 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. *Kardiologiya*. 2021;61(1):72-7 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.1.n1475
2. Imazio M, Lazaros G, Gattorno M, et al. Anti-interleukin-1 agents for pericarditis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J*. 2022;43(31):2946-97. DOI:10.1093/eurheartj/ehab452
3. Peet CJ, Rowczenio D, Omoyinmi E, et al. Pericarditis and Autoinflammation: A Clinical and Genetic Analysis of Patients With Idiopathic Recurrent Pericarditis and Monogenic Autoinflammatory Diseases at a National Referral Center. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e024931. DOI:10.1161/JAHA.121.024931
4. Feldman JM, Frishman WH, Aronow WS. Goflikcept and Related IL-1 Inhibitors in the Treatment of Recurrent Pericarditis. *Cardiol Rev*. 2024. DOI:10.1097/CRD.0000000000000704
5. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9773-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>. Ссылка активна на 25.07.2024 [Perechen' redkikh (orfannykh) zabolevaniy. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9773-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>. Accessed: 25.07.2024 (in Russian)].
6. Klein A, Cremer P, Kontzias A, et al. US Database Study of Clinical Burden and Unmet Need in Recurrent Pericarditis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(15):e018950. DOI:10.1161/JAHA.120.018950
7. LeWinter M, Kontzias A, Lin D, et al. Burden of Recurrent Pericarditis on Health-Related Quality of Life. *Am J Cardiol*. 2021;141:113-1. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.11.018
8. Adler Ye, Charron P, Imazio M, и др. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(5):117-62 [Adler Ye, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(5):117-62 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-5-117-162
9. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Тарловская Е.И., и др. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5398 [Arutyunov GP, Paleev FN, Tarlovskaya EI, et al. Pericarditis. Clinical Guidelines 2022. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5398 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5398

10. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of Acute and Recurrent Pericarditis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(1):76-92. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.021
11. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
12. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):183-90 [Alekbberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):183-90 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-183-90
13. Колесова Е.П., Маслянский А.Л., Ротарь О.П., и др. Новые подходы к патогенетической противовоспалительной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2023;15(2):19-32 [Kolesova EP, Maslyanskiy AL, Rotar OP, et al. New approaches to pathogenetic anti-inflammatory therapy of cardiovascular diseases. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(2):19-32 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov296331
14. Stamp LK, Horsley C, Te Karu L, et al. Colchicine: the good, the bad, the ugly and how to minimize the risks. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(4):936-44. DOI:10.1093/rheumatology/kead625
15. Özen S, Sag E, Ben-Chetrit E, et al. Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3799-808. DOI:10.1093/rheumatology/keaa863
16. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118(6):667-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.761064
17. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(4):289-94. DOI:10.1097/00004836-200110000-00006
18. Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. Recurrent pericarditis: new and emerging therapeutic options. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(2):99-105. DOI:10.1038/nrcardio.2015.115
19. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. *Circulation*. 1998;97(21):2183-5. DOI:10.1161/01.cir.97.21.2183
20. Lazaros G, Antonatou K, Vassilopoulos D. The Therapeutic Role of Interleukin-1 Inhibition in Idiopathic Recurrent Pericarditis: Current Evidence and Future Challenges. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:78. DOI:10.3389/fmed.2017.00078
21. Myachikova VY, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM, et al. Treatment of Idiopathic Recurrent Pericarditis With Goflikicept: Phase II/III Study Results. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(1):30-40. DOI:10.1016/j.jacc.2023.04.046
22. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Accessed: 24.07.2024.
23. Imazio M, Lazaros G. Corticosteroids for pericarditis: a warning but don't throw the baby out with the bathwater. *Hellenic J Cardiol*. 2019;60(6):364-6. DOI:10.1016/j.hjc.2019.04.002
24. Imazio M, Andreis A, Lubian M, et al. The Torino Pericarditis Score: a new-risk stratification tool to predict complicated pericarditis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(7):1921-96. DOI:10.1007/s11739-021-02803-y
25. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1905-3. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203249
26. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(9):956-64. DOI:10.1177/2047487319879534
27. Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. *N Engl J Med*. 2021;384(1):31-41. DOI:10.1056/NEJMoa2027892
28. Highlights of prescribing information. ARCALYST® (rilonacept) for injection, for subcutaneous use. Initial U.S. Approval. 2008. Available at: https://www.arcalyst.com/sites/arcalyst.com/files/2023-11/PI_IFU.pdf. Accessed: 03.06.2024.
29. Luis S, Cremer P, Raisinghani A, et al. Rilonacept utilization in a steroid-sparing paradigm for recurrent pericarditis: real world evidence demonstrating increased adoption. *JACC*. 2024;83 (Suppl. 13):408. DOI:10.1016/S0735-1097(24)02398-2
30. FDA approves first treatment for disease that causes recurrent inflammation in sac surrounding heart. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-disease-causes-recurrent-inflammation-sac-surrounding-heart>. Accessed: 03.06.2024.
31. Samsonov M, Bogin V, Van Tassel BW, Abbate A. Interleukin-1 blockade with RPH-104 in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: study design and rationale. *J Transl Med*. 2021;19(1):169. DOI:10.1186/s12967-021-02828-z
32. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RPH-104 in Healthy Subjects. Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02667639?term=RPH-104&draw=2&rank=8>. Accessed: 03.06.2024.
33. Imazio M, Klein AL, Brucato A, et al. Sustained Pericarditis Recurrence Risk Reduction With Long-Term Rilonacept. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(6):e032516. DOI:10.1161/JAHA.123.032516
34. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1503-7. DOI:10.1136/ard.2006.066191
35. Kawashiri SY, Kawakami A, Yamasaki S, et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(4):451-6. DOI:10.1007/s00296-009-1303-y
36. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):71-80. DOI:10.1016/j.semarthrit.2016.03.004

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2024



OMNIDOCTOR.RU