

Лекарственная энцефалопатия с нарушением когнитивных функций на фоне применения тоцилизумаба

Шестерня П.А., Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Гриценко О.Д., Тупаева Т.В., Курц Е.М.

ФГБОУ ВО
«Красноярский
государственный
медицинский
университет им. проф.
В.Ф. Войно-
Ясенецкого»
Минздрава России,
Красноярск, Россия
660022, Красноярск,
ул. Партизана
Железняка, 1

Prof. V.F. Voino-
Yasenetsky Krasnoyarsk
State Medical University,
Ministry of Health of
Russia, Ministry of
Health of Russia,
Krasnoyarsk, Russia
1, Partisan Zheleznyak
St., Krasnoyarsk 660022

Контакты:

Павел Анатольевич
Шестерня;
shesternya75@mail.ru

Contact:

Pavel Shesternya;
shesternya75@mail.ru

Поступила 09.01.19

Блокада интерлейкина 6 (ИЛ6) является одним из наиболее перспективных направлений в лечении целого ряда иммуновоспалительных заболеваний. Тоцилизумаб (ТЦЗ) – первое зарегистрированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ6 – эффективно используется ревматологами с 2010 г. За этот период спектр неблагоприятных реакций (НР) ТЦЗ определен достаточно четко. Однако многогранность биологических эффектов ИЛ6 предопределяет вероятность развития непредвиденных НР. В статье приведен клинический случай лекарственной энцефалопатии с когнитивной дисфункцией на фоне лечения ТЦЗ.

Ключевые слова: тоцилизумаб; ревматоидный артрит; интерлейкин 6; неблагоприятная реакция; когнитивная дисфункция; тофацитиниб.

Для ссылки: Шестерня ПА, Прокопенко СВ, Можейко ЕЮ и др. Лекарственная энцефалопатия с нарушением когнитивных функций на фоне применения тоцилизумаба. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):482-485.

DRUG-INDUCED ENCEPHALOPATHY WITH IMPAIRED COGNITIVE FUNCTIONS DURING TOCILIZUMAB USE

Shesternya P.A., Prokopenko S.V., Mozheiko E.Yu., Gritsenko O.D., Tupaeva T.V., Kurts E.M.

Blockade of interleukin-6 (IL-6) is one of the most promising areas in the treatment of a number of immunoinflammatory diseases. Tocilizumab (TCZ), the first registered anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, has been used effectively by rheumatologists since 2010. During this period, the spectrum of adverse reactions (ARs) of TCZ has been clearly defined. However, the multifaceted biological effects of IL-6 determine the probability of unexpected ARs. The article describes a clinical case of drug-induced encephalopathy with cognitive dysfunction during TCZ therapy.

Keywords: tocilizumab; rheumatoid arthritis; interleukin-6; adverse reaction; cognitive dysfunction; tofacitinib.

For reference: Shesternya PA, Prokopenko SV, Mozheiko EYu, et al. Drug-induced encephalopathy with impaired cognitive functions during tocilizumab use. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):482-485 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-482-485

Опыт применения первого моноклонального антитела – блокатора рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаба (ТЦЗ) в лечении ревматических заболеваний (РЗ) не слишком велик. Однако накопленные начиная с 2010 г. данные позволили расширить показания к его назначению, включив в их число ревматоидный артрит (РА) у взрослых и ювенильные формы полиартикулярного и системного идиопатического артрита у детей старше 2 лет (в Российской Федерации) [1]. В 2017 г. Food and Drug Administration (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами правительства США) дополнительно разрешило использование ТЦЗ в лечении гигантоклеточного артериита и синдрома высвобождения цитокинов (cytokine-release syndrome) [2]. Имеются серьезные основания предполагать, что в ближайшей перспективе будет разрешено применение ТЦЗ при болезни Такаюсу и ревматической полимиалгии [3, 4].

В настоящее время ингибция ИЛ6 рассматривается как наиболее перспективное направление в лечении целого ряда иммуновоспалительных заболеваний [5]. Бло-

каторы рецепторов ИЛ6 позволяют достигать быстрого и устойчивого продолжительного подавления аутоиммунного процесса. При этом изначально с пристальным вниманием рассматривались вопросы безопасности. Наиболее частыми и объяснимыми неблагоприятными реакциями (НР) на фоне применения ТЦЗ являются инфекции (преимущественно кожи и верхних дыхательных путей), нейтропения, нарушения липидного спектра (гиперхолестеринемия и повышение концентрации липопротеидов низкой плотности), повышение уровней печеночных аминотрансфераз. Согласно опубликованным результатам российских и международных постмаркетинговых исследований, при длительном использовании ТЦЗ спектр НР соответствует заявленным на предрегистрационном этапе [6–9].

В официальной инструкции к препарату Актема® (ТЦЗ; Roche) содержится информация о НР со стороны нервной системы, включая головную боль и головокружение с возможной частотой 1–10%. Там же присутствует рекомендация отказаться от управления транспортным средством в случае развития головокружения. Способность

ТЦЗ вызывать демиелинизирующие заболевания неизвестна [1, 2].

В центральной нервной системе продуцировать цитокины способны не только нейроны, но и астроциты и глиальные клетки. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что поддержание баланса между про- и противовоспалительными цитокинами необходимо для регуляции синаптической пластичности и формирования памяти как на уровне отдельных нейронов, так и на уровне мозга в целом [10].

ИЛ6 — чрезвычайно мультифункциональный цитокин с большим количеством плейотропных эффектов. Участие в регуляции как нормальных, так и патологических биологических процессов реализуется посредством двух механизмов: транс-сигнализации (активации клеток, не экспрессирующих мембранные рецепторы к ИЛ6, через систему gp130—JAK—STAT) и классической цис-сигнализации при взаимодействии ИЛ6 с мембранным рецептором. Классический путь сигнализации ИЛ6 играет существенную роль в модуляции синаптической пластичности, процессах обучения и памяти, нейрогенерации [11, 12]. Поскольку вклад этих путей в некоторой степени разнонаправленный, можно предположить взаимосвязь клинических эффектов блокады ИЛ6 с превалированием путей сигнализации данного цитокина у конкретного пациента. При этом гиперпродукция ИЛ6 играет несомненную роль в прогрессировании нейровоспаления. В настоящее время проводится активный поиск «точки приложения» ТЦЗ в лечении больных рассеянным склерозом, шизофренией, болезнью Альцгеймера и т. д. [13].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Ч., 45 лет, страдает РА более 10 лет. В 2007 г. — дебют суставного синдрома (полиартрит с персистирующей высокой активностью, торпидной к проводимой терапии). Выявлены в высоком титре ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Сложность случая была обусловлена невозможностью использования основных базисных противовоспалительных препаратов — метотрексата и лефлуномида, которые отменялись из-за развития лекарственного гепатита. Длительное время пациентка получала циклоспорин А в комбинации с глюкокортикоидами. В 2010—2012 гг. к лечению был добавлен ритуксимаб в дозировке 2 г на курс каждые 6 мес — практически без эффекта, клиничко-лабораторная активность после инфузии снижалась незначительно на период 2—3 мес. В июне 2012 г. развился острый флеботромбоз подколенно-бедренного сегмента справа, лечение консервативное. Ритуксимаб был отменен, к циклоспорину А в дозе 200 мг/сут добавлен гидроксилорохин 200 мг/сут, прием метилпреднизолон в суточных дозировках 6—12 мг продолжался постоянно.

Учитывая сохраняющуюся высокую активность РА (DAS28=5,6—6,2), в июне 2017 г. к лечению подключили препарат ТЦЗ (Актемра®, Roche) в дозировке 480 мг (8 мг/кг) каждые 4 нед. Всего в тот период было проведено три инфузии (июнь—август 2017 г.). После первой инфузии (26.06.2017) отмечались выраженная заторможенность, афазия. Со слов пациентки, была осмотрена неврологом, исключали мозговой инсульт, симптомастика постепенно уменьшилась в течение нескольких часов. Медицинской документации об этом не сохранилось. Последующие два ве-

дения ТЦЗ такой выраженной реакции не вызывали, однако после каждой инфузии в течение нескольких дней выявлялись «непонятная» рассеянность, заторможенность. Пациентка отмечала прогрессирующее снижение памяти, ухудшение воспроизведения ранее известной информации. Никогда ранее проблем с памятью и вниманием пациентка не испытывала, социально и в семье адаптирована. Улучшение по суставному синдрому и снижение лабораторной воспалительной активности было быстрым и значимым. Достигнута низкая активность заболевания (DAS28 = 2,9, CDAI = 3,6), циклоспорин был отменен. Пациентка продолжала прием метилпреднизолон 4 мг/сут, нестероидные противовоспалительные препараты крайне редко, по требованию.

В последующий период (сентябрь—октябрь 2017 г.) инфузии ТЦЗ были приостановлены в связи с планированием оперативного лечения. 13.11.2017 — лапароскопическое удаление стриктуры и перегиба мочеточника. В этот период пациентка отмечала полное обратное развитие нарушений мнестических функций и «прояснение в голове». В декабре 2017 г. лечение ТЦЗ было возобновлено, в течение полугода (декабрь 2017 г. — май 2018 г.) инфузии ТЦЗ проводились ежемесячно в прежней дозировке — 480 мг, последнее введение — 17.05.2018, прогрессировало снижение когнитивных функций («пробелы» в памяти, рассеянность, медлительность мышления).

В июне 2018 г. пациентка была осмотрена неврологом-нейропсихологом. В неврологическом статусе: обоняние не нарушено; глазные щели, зрачки симметричны, горизонтальный нистагм, диплопии нет; лицо симметрично; язык по средней линии; глотание, фонация без патологии; глоточный рефлекс оживлен; мягкое небо симметрично, подвижно при фонации. Мышечная сила не снижена, сухожильные рефлексы симметричны. Патологических рефлексов не выявлено. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не отмечалось. В координаторной сфере: динамические координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга — легкая шаткость. Походка не изменена.

Проведено развернутое нейропсихологическое обследование по методу А.Р. Лурии, выявлены: легкое снижение нейродинамического и регуляторного компонентов высшей психической деятельности в виде недостаточности общего внимания, снижения темпа деятельности, замедленности, истощаемости при выполнении счетных операций, снижение кинетического мануального праксиса, фонематической речевой активности.

Количественная оценка когнитивных нарушений с использованием психометрических шкал выявила признаки умеренной когнитивной дисфункции преимущественно подкорково-лобного типа: увеличение времени выполнения таблиц Шульте до 63 с (при возрастной норме 40 с); общий счет шкалы Mini Mental State Examination (MMSE) — 28 баллов (норма), счет по шкале Frontal Assessment Battery (FAB) — 14 баллов (умеренная лобная дисфункция), тест рисования часов — 10 баллов (норма), тест запоминания 5 слов с кодирующей подсказкой — 10 баллов (норма), легкое снижение семантической речевой активности — 17 слов (в норме — не менее 21 слова для испытуемых моложе 50 лет и не менее 15 слов для испытуемых старше 50 лет), значительное снижение фонематической речевой активности — 6 слов (норма — более 14). Исследование эмоционально-волевой сферы с использованием Госпитальной шкалы тревоги

и депрессии свидетельствовало об отсутствии признаков тревоги или депрессии (по шкале депрессии – 1 балл, по шкале тревоги – 0 баллов), а также исключало «депрессивную псевдодеменцию».

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с ангиографией выявлено кистовидное образование в правой височно-затылочной области, вероятно, обусловленное гипертрофированной пахионовоу грануляцией.

С учетом четкой хронологической связи выявленной когнитивной дисфункции с инфузиями ТЦЗ, отсутствия в анамнезе когнитивных жалоб, а также клинических и инструментальных признаков первичной или вторичной когнитивной патологии иной природы, исключения депрессивной псевдодеменции, была диагностирована токсическая (лекарственная) энцефалопатия с преимущественным нарушением когнитивных функций по лобно-подкорковому типу.

Инфузии ТЦЗ были прекращены. С целью коррекции лекарственной когнитивной дисфункции неврологом рекомендован прием перибедила в дозе 50 мг в день в течение 2 нед с последующим увеличением дозы до 50 мг 2 раза в день, цитофлавин по 10,0 мл внутривенно капельно на 200,0 мл физиологического раствора с последующим назначением цитофлавина внутрь по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

После отмены ТЦЗ в течение 2 мес активность заболевания постепенно нарастала до прежнего уровня, появились длительная утренняя скованность, полиартрит. При этом пациентка субъективно не испытывала никакого дискомфорта со стороны когнитивных функций. При повторном осмотре через 2 мес в неврологическом статусе регрессировал горизонтальный нистагм, пациентка стала устойчивее при проведении статолокомо-торных проб. Повторная количественная оценка когнитивных нарушений по нейropsychологическим шкалам выявила значительный регресс симптомов: таблица Шульце выполнена за 45 с (при возрастной норме 40 с); общий счет шкалы MMSE – 28 баллов (норма), счет шкалы FAB – 16 баллов (соответствует нормальной лобной функции), тест рисования часов – 10 баллов (норма), тест запоминания 5 слов с кодирующей подсказкой – 10 баллов (норма), легкое снижение семантической речевой активности – 18 слов (в норме – не менее 21 слова для испытуемых моложе 50 лет), снижение фонематической речевой активности – 9 слов (норма – более 14).

Учитывая, что реализация эффектов ИЛ6 происходит через внутриклеточный сигнальный путь в системе киназа JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator transcription), в качестве препарата второй линии терапии был выбран «таргетный» ингибитор JAK – тофацитиниб (Яквинус®, «Пфайзер») в дозировке 10 мг/сут. Через месяц после начала лечения тофацитинибом полностью купирован суставной синдром – достигнут уровень медикаментозной ремиссии (DAS28 = 2,4, CDAI = 2,6). Острофазовые показатели в пределах нормы: СОЭ – 6 мм/ч, уровень С-реактивного белка – 0,5 мг/л.

Обсуждение

В российской научной электронной библиотеке e-library.ru нами не найдено описаний случаев применения ТЦЗ с развитием непредвиденной НР (ННР), сущность

и тяжесть которой не согласуются с известной информацией о препарате. Степень связи возникшей ННР с препаратом мы расцениваем как достоверную, поскольку проявления когнитивной дисфункции регрессировали после отмены ТЦЗ и возникали вновь при повторном назначении, а также не могли быть объяснены наличием предшествовавших заболеваний и влиянием других факторов [14]. Описанная ННР была зарегистрирована в автоматизированной системе «Фармаконадзор».

В PubMed найдено описание случая развития лейкоэнцефалопатии с выраженным снижением когнитивных функций у 72-летней больной РА, у которой признаки деменции стали развиваться после 4 мес лечения ТЦЗ еще до его регистрации [15]. Единичные случаи нарушения психики, включающие паническую атаку, психотическое расстройство, отмечались у больных, получавших ТЦЗ в рамках клинических исследований [7].

По нашему мнению, описанный клинический случай представляет интерес по нескольким причинам. Во-первых, он свидетельствует о необходимости оценивать эмоциональный фон, поведенческие реакции, сохранность когнитивных функций при динамическом наблюдении больных, получающих антицикиновые генно-инженерные биологические препараты. В случае появления отклонений пациент должен быть консультирован неврологом, показано углубленное обследование, включающее тестирование и МРТ.

Представляет интерес также изучение связи состояния когнитивных функций с РА. В имеющейся литературе в основном сообщается о преобладании у больных РА психических расстройств тревожно-депрессивного спектра. Вместе с тем отмечается и наличие у данной категории пациентов когнитивных нарушений, при этом частота их развития колеблется в разных источниках от 16,9 до 73% [16, 17]. Возможно, именно эти пациенты имеют более высокий риск развития лекарственных реакций в виде переходящих мнестико-интеллектуальных нарушений. Механизм возникновения и потенциальную роль различных факторов риска развития когнитивного дефицита (иммуновоспалительные реакции, снижение двигательной активности, артериальная гипертензия, воздействие глюкокортикоидов и других препаратов для лечения РА) требует дальнейшего изучения.

Тофацитиниб может рассматриваться в качестве «условного ингибитора ИЛ6» при невозможности использования ТЦЗ [5]. Представленный клинический пример наглядно демонстрирует возможность эффективного использования тофацитиниба при вынужденной отмене ТЦЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fbdd2232-bb05-43cf-b788-c3a1d696170c&t
2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf
3. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):536-48 [Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):536-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
4. Новиков ПИ, Моисеев СВ. Некоторые аспекты анти-интерлейкин-6 терапии при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(3):53-8 [Novikov PI, Moiseev SV. Anti-interleukin-6 therapy in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2016;25(3):53-8 (In Russ.)].
5. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
6. Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Feb;44(4):381-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.07.006
7. Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Мазуров ВИ и др. Долгосрочная безопасность и эффективность препарата тоцилизумаб у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML28124). Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):280-5 [Nasonov EL, Stanislav ML, Mazurov VI, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with early rheumatoid arthritis of moderate or high activity (results of Phase III multicenter extension clinical study ML28124). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):280-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-280-285
8. Jones G, Panova E. New insights and long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2018;10(10):195-9. doi: 10.1177/1759720X18798462
9. Iannone F, Ferraccioli G, Sinigaglia L, et al. Real-world experience of tocilizumab in rheumatoid arthritis: sub-analysis of data from the Italian biologics' register GISEA. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):315-21. doi: 10.1007/s10067-017-3846-8
10. McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:355-66.
11. Gruol DL. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. *Neuropharmacology*. 2015 Sep;96:42-54. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.023
12. Левин СГ, Годухин ОВ. Модулирующее действие цитокинов на механизмы синаптической пластичности в мозге. Биохимия. 2017;82(3):397-409 [Levin SG, Godukhin OV. Modulating effect of cytokines on mechanisms of synaptic plasticity in the brain. *Biokhimiya = Biochemistry*. 2017;82(3):397-409 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S000629791703004X
13. Pranzatelli MR. Advances in biomarker-guided therapy for pediatric- and adult-onset neuroinflammatory disorders: targeting chemokines/cytokines. *Front Immunol*. 2018 Apr;4(9):557. doi: 10.3389/fimmu.2018.00557
14. Мурашко МА, Костенко ВВ, Глаголев СВ, и др. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов в вопросах и ответах. Брошюра для специалистов здравоохранения. 2014. Доступно по ссылке: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2014/12/2/1417522012.38688-1-10261.pdf> [Murashko MA, Kostenko VV, Glagolev SV, et al. *Monitoring bezopasnosti lekarstvennykh preparatov v voprosakh i ovetakh. Broshyura dlya spetsialistov zdavoookhraneniya* [Monitoring drug safety in questions and answers. Health Care Brochure]. 2014. Available from: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2014/12/2/1417522012.38688-1-10261.pdf> (In Russ.)].
15. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Inter Med*. 2009;48:1307-9. doi: 10.2169/internalmedicine.48.192
16. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Насонов ЕЛ. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):98-103 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Nasonov EL. Stressors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):98-103 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-634
17. Yoon B, Lee JH, Shin SY. Discrepancy between subjective and objective measures of cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(10):1635-41. doi: 10.1007/s00296-017-3806-2