5. Posario PW, Silvia AL, Borqes MA et al. Is Doppler ultrasound of additional value to gray-scale ultrasound in differentiating malignant and benign thyroid nodules? Archives of Journal Endocrinology and Metabolism. 2015, 59 (1): 79-83.
6. Syed Z Ali, Edmund S Cibas, ed. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions. Criteria and explanatory notes. Springer. 2010; 171 p.
7. Salehi M, Nalaini F, Izadi B, et al. Gray-scale vs. color Doppler ultrasound in cold thyroid nodules. Global Journal of Health Science. 2014; 7 (3): 147-152.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Journal Thyroid. 2016; 26 (1): 1-133.
9. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. Otolaryngol Clin North Am. 2010; 43 (2): 229–238.
10. Chaudhary V, Bano S. Thyroid ultrasound. Ind J Endocr Metab. 2013; 17: 219–227.

© Е.С. Аронова, Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, 2019

УДК 616.72-002.772 DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).11-18

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНФЛИКСИМАБА: ОТ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ К СОБСТВЕННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

АРОНОВА ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВНА*, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а, тел. +7(968)507-12-10, e-mail: eugpozd@mail.ru*
ЛУКИНА ГАЛИНА ВИКТОРОВНА*, докт. мед. наук, профессор, зав. научно-исследовательским отделом ревматологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; ведущий научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а, тел. +7(499)614-44-59, e-mail: g.lukina@mknc.ru*
СИГИДИН ЯКОВ АЛЕКСАНДРОВИЧ*, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а, тел. +7(499) 614-44-59, e-mail: eugpozd@mail.ru*

Реферат. Широкий спектр высокоэффективных генно-инженерных биологических препаратов, введенных в клиническую ревматологию за последние годы, обусловливает особый интерес к их переносимости. ***Цель*** – оценка переносимости терапии инфликсимабом у больных ревматоидным артритом. ***Материал и методы.*** В статье представлен обзор зарубежной литературы, посвященной изучению нежелательных явлений, возникающих на фоне лечения инфликсимабом, представляющим собой химерное моноклональное антитело к ФНОα. Представлены собственные данные авторов, проанализировавших нежелательные эффекты инфликсимаба у 135 больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике. ***Результаты и их обсуждение.*** Общая переносимость инфликсимаба была удовлетворительной. Нежелательные явления отмечались в 28,1% случаев. Относительно частыми нежелательными явлениями были инфузионные реакции (снижение артериального давления на 10–20 мм рт.ст. от исходного, тахикардия, ощущение жара), наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 15 пациентов (11,1% случаев). У 19 пациентов (14,1%) наблюдались серьезные побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата. Среди серьезных нежелательных явлений наиболее часто встречались аллергические реакции (6%) и инфекционные осложнения (5,2%). Наилучшая переносимость отмечалась при лечении комбинацией инфликсимаба и метотрексата. ***Выводы.*** В большинстве случаев инфликсимаб безопасен для применения в реальной клинической практике. Перед назначением терапии следует информировать пациентов о риске возникновения нежелательных эффектов, а также перед каждым введением инфликсимаба необходим осмотр ревматологом.
Ключевые слова: биологическая терапия, генно-инженерные биологические препараты, инфликсимаб, ингибиторы ФНОα, неблагоприятные реакции, ревматоидный артрит.
Для ссылки: Аронова, Е.С. Нежелательные эффекты инфликсимаба: от литературных данных к собственным исследованиям / Е.С. Аронова, Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.11–18. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).11-18.

ADVERSE EVENTS OF INFLIXIMAB: FROM PUBLICATION ANALYSIS TO ORIGINAL STUDIES

ARONOVA EVGENIA S.*, C. Med. Sci., junior researcher of the safety monitoring laboratory for antirheumatic medicines of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34a, tel. +7(968)507-12-10, e-mail: eugpozd@mail.ru*
LUKINA GALINA V.*, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of the research in rheumatology of Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov; leading researcher of the safety monitoring laboratory for antirheumatic medicines of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34a, tel. +7(499)614-44-59, e-mail: g.lukina@mknc.ru*
SIGIDIN YAKOV A.*, D. Med. Sci., professor, leading researcher of the safety monitoring laboratory for antirheumatic medicines of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34a, tel. +7(499)614-44-59, e-mail: eugpozd@mail.ru*

Abstract. A wide range of highly effective genetically engineered biological medications have been introduced into clinical rheumatology in recent years, which arouses a special interest to their tolerability. ***Aim.*** The aim of the study was to evaluate the tolerability of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. ***Material and methods.*** Review of

foreign literature devoted to the study of adverse events that occur during treatment with infliximab, which is a chimeric monoclonal antibody against TNFα, was performed. The authors present their own data on the adverse effects of infliximab in 135 patients with rheumatoid arthritis in actual clinical practice. ***Results and discussion.*** The overall tolerability of infliximab was satisfactory. Adverse events were observed in 28,1% of cases. Relatively frequent adverse events were infusion reactions (decrease of the blood pressure by 10–20 mm Hg from the baseline, tachycardia, hot sensation), observed during the course of drug administration in 15 patients (11,1% of cases). 19 patients (14,1%) had serious side effects that required cessation of the drug therapy. Allergic reactions (6%) and infectious complications (5,2%) were the most common among the serious adverse events. The highest tolerability was observed in combined treatment with infliximab and methotrexate. ***Conclusion.*** In the majority of cases infliximab appears to be safe for application in actual clinical practice. The patients should be informed about the risks of adverse effects and about the need for a rheumatologist to examine each patient before initiation of infliximab therapy.
Key words: biological therapy, genetically engineered biological drugs, infliximab, TNFα blockers, adverse events, rheumatoid arthritis.
For reference: Aronova ES, Lukina GV, Sigidin YaA. Adverse events of infliximab: from publication analysis to original studies. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 11–18. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).11-18.

Введение. Основанием для создания и использования в клинической практике препарата инфликсимаб послужило установление важнейшей роли фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) в развитии иммуновоспалительных процессов. В связи с этим возникла и реализовалась идея создания ингибиторов этого провоспалительного цитокина для лечения заболеваний, основу которых составляет воспалительный процесс, вызванный иммунными и особенно аутоиммунными нарушениями. Одним из первых представителей ингибиторов ФНОα явился инфликсимаб. Он представляет собой химерное (состоящее на 75% из человеческого и 25% мышиного белка) антитело к ФНОα. Успех его применения доказал правильность исходных теоретических предпосылок и во многом обусловил создание других биологических препаратов, в том числе с иным механизмом лечебного действия.

Инфликсимаб применяется в мировой клинической практике с 1998 г. и является первым генно-инженерным биологическим препаратом, зарегистрированным в 2001 г. в нашей стране для лечения больных ревматическими заболеваниями. К настоящему моменту накоплен большой опыт успешного применения инфликсимаба у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазом и псориатическим артритом, при болезни Крона и язвенном колите у взрослых, детей и подростков.

Естественно, что введение в практику принципиально нового препарата с неизвестным ранее механизмом действия заставило уделить особое внимание изучению спектра нежелательных явлений, возникающих на фоне лечения инфликсимабом [1]. Это изучение имело важное значение не только для оценки переносимости данного препарата, но и для представления о безопасности всего класса ингибиторов ФНОα и их месте в современной антиревматической терапии.

Мы провели собственное исследование переносимости терапии инфликсимабом у 135 пациентов (114 женщин и 21 мужчина) с ревматоидным артритом, достоверным по критериям Американской коллегии ревматологов (1987). Всеми участниками подписано информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения. У всех больных до включения в исследование была неэффективной предшествующая терапия, состоявшая из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В качестве базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) 105 пациентов получали МТ 7,5–25 мг/нед (в среднем 10,8 мг/нед) и 23 пациента – другие БПВП, в том числе лефлуномид 20 мг/сут, сульфасалазин 2 г/сут, плаквенил 200 мг/сут, а также их комбинации. Семи больным ИНФ назначался без сопутствующих БПВП. 69 пациентов, помимо ИНФ, получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе (6,9±2,9) мг/сут в пересчете на преднизолон. 22,2% пациентов выбыли из исследования в связи с первичной или вторичной неэффективностью инфликсимаба.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 28,1% больных. Относительно частыми нежелательными явлениями были инфузионные реакции (снижение артериального давления на 10–20 мм рт.ст. от исходного, тахикардия, ощущение жара), наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 15 пациентов (11,1% случаев).

Нежелательные явления, не требовавшие отмены препарата, были зарегистрированы у 4 пациентов (2,9%). У одной из них на фоне лечения отмечались частые ОРЗ. У другой после 7-й инфузии развился бронхит, который сопровождался *herpes labialis*, а после 9-й инфузии инфликсимаба наблюдалась эритематозная сыпь и зуд в месте введения препарата. Еще у одной пациентки после 4-й инфузии развился кандидозный стоматит, в дальнейшем не рецидивировавший, несмотря на продолжение лечения инфликсимабом. В другом случае у больного в области шеи развился локализованный очаг разноцветного лишая, быстро регрессировавший на фоне местной терапии.

Только у 19 пациентов (14,1%) отмечались серьезные нежелательные эффекты, потребовавшие отмены инфликсимаба, и в одном случае зафиксирована гибель пациентки по причине, не связанной с лечением инфликсимабом (хроническая почечная недостаточность вследствие вторичного амилоидоза). Среди серьезных нежелательных эффектов с наибольшей частотой встречались аллергические и анафилактоидные реакции (у 8 пациентов). У одной из них во время 4-й инфузии развился коллапс, выраженные боли в мышцах и усиление болей в суставах. Отек Квинке возник у одной больной во время 5-й инфузии. Еще в двух случая инфликсимаб был

отменен в связи с развитием крапивницы и выраженного кожного зуда. У одного пациента после 6-й инфузии инфликсимаба локально отмечался аллергический васкулит в области нижней трети правой голени. У двух пациентов инфликсимаб был отменен в связи с возникновением значительной одышки во время введения препарата. Еще у одной пациентки отмечалось развитие фиксированной токсидермии в подмышечных областях с последующим распространением на боковые стороны и субмаммарные складки с двух сторон.

Второе место по частоте возникновения занимали серьезные инфекционные осложнения на фоне терапии инфликсимабом, отмечавшиеся у 7 пациентов (5,2%). У двух больных наблюдалось развитие гнойного артрита (у одной после 6-й инфузии, у другой – после 8-й), в обоих случая потребовалась госпитализация и длительное лечение. У одной пациентки после первой инфузии инфликсимаба развился фурункулез. В других случаях мы наблюдали абсцедирующую пневмонию, гнойный бронхит и гнойный бурсит I плюснефалангового сустава. Еще у одной пациентки зафиксировано развитие гнойного артрита I плюснефалангового сустава справа и флегмоны правой стопы.

У двух пациенток (1,5%) мы наблюдали кардиологические симптомы на фоне инфузии инфликсимаба или вскоре после нее. У одной из них после первой инфузии возникла мерцательная аритмия. У другой также после первой инфузии появились боли в области сердца без признаков патологии по данным ЭКГ.

Еще в двух случаях (1,5%) отмена инфликсимаба была связана с кожным поражением. У одной больной после 7-й инфузии появились псориатические бляшки в области локтевых суставов, которые в дальнейшем не прогрессировали. У другой пациентки после 2-й инфузии развились симметричные язвы нижних третей голеней.

Мы отдельно рассмотрели частоту возникновения нежелательных явлений на фоне сочетания различных базисных противовоспалительных препаратов и инфликсимаба, а также на фоне монотерапии инфликсимабом. Из *таблицы* видно, что достоверно больший процент нежелательных явлений отмечался на фоне сочетанной терапии лефлуномидом и инфликсимабом (37,5%) как по сравнению с группой, получавшей комбинацию метотрексата и инфликсимаба (p=0,01), так и с группой монотерапии инфликсимабом (p=0,06). Между группами монотерапии инфликсимабом и сочетанной терапии (инфликсимаб+метотрексат) достоверных различий в частоте возникновения нежелательных явлений не выявлено (p=0,4).

Частота возникновения нежелательных явлений в зависимости от «фона» назначения инфликсимаба. Всего нежелательных явлений 23 (17,03%)

Сопутствующие БПВП	Частота нежелательных явлений
МТХ	15/105 (14,3%)
ЛЕФ	6/16 (37,5%)
Моно	2/14 (12,4%)

Ниже рассматриваются основные побочные эффекты инфликсимаба, по данным мировой литературы.

Инфузионные реакции. К этим реакциям относят нежелательные явления, возникающие во время введения препарата или в течение первых суток после инфузии. Они являются наиболее частым осложнением лечения инфликсимабом. К ним относятся озноб и повышение температуры тела (иногда до 40°С), головная боль, кожная сыпь (у части больных – с зудом), ощущение прилива крови к лицу и гиперемия лица, артралгии, боли в мышцах, артериальная гипертония или гипотония, тошнота, рвота, отеки, головокружение, дисфагия, одышка, боль в животе или в пояснице, стеснение в груди или горле, бронхоспазм, отек Квинке. У некоторых пациентов падение АД достигало степени глубокого коллапса. В отдельных случаях клиническая картина соответствовала развивающемуся анафилактическому шоку. Значительная часть инфузионных побочных явлений в случаях нерезкой выраженности не требует отмены лечения.

Истинные причины инфузионных реакций не вполне ясны. Их появление после первой инфузии предполагает неспецифическую реакцию на чужеродный белок. Реакции после последующих инфузий наиболее вероятно связаны с выработкой антител к инфликсимабу, тем более что по клиническим проявлениям многие из них полностью соответствуют аллергическим синдромам: отек Квинке, кожные зудящие сыпи и т.д. Такому представлению соответствуют также данные ряда авторов о более частом развитии подобных реакций у пациентов с повышенными титрами антител к инфликсимабу [2]. Однако A. Cheifetz et al. не обнаружили повышения иммуноглобулина Е у 11 больных с инфузионными реакциями на введение инфликсимаба, хотя повышение именно этого иммуноглобулина типично для немедленных аллергических реакций [3].

Инфекционные осложнения. Не удивительно, что среди побочных эффектов, возникающих в процессе лечения инфликсимабом (как и любым другим иммунодепрессивным препаратом), нередко наблюдается развитие инфекций, как правило, нетяжелых (носоглотки, придаточных пазух носа, мочевых путей) [4]. Описывались также более серьезные бактериальные заболевания: пневмония, эндокардит, сепсис, в том числе с летальными исходами [5, 6]. В 2017 г. Hongxing Liao et al. опубликовали результаты метаанализа 12 статей, посвященных оценке частоты возникновения инфекционных осложнений у больных ревматоидным артритом, получающих различные ингибиторы ФНОα [7]. В восьми исследованиях, включая три сравнительных исследования этенерцепта и инфликсимаба, одно – этанерцепта и адалимумаба и четыре – всех трех препаратов, сообщалось о повышении риска развития серьезных инфекций у больных, получавших инфликсимаб или адалимумаб, по сравнению с больными, получавшими этанерцепт. В шести исследованиях из двенадцати было показано, что лечение этанерцептом было сопряжено с меньшим риском развития туберкулезной инфекции по срав-

нению как с объединенной группой инфликсимаба и адалимумаба, так и с инфликсимабом отдельно (ОР 0.19 [0.06–0.56] p 0.003).

Туберкулез. Туберкулез привлекает особое внимание среди инфекционных осложнений, тем более что на экспериментальных моделях показана защитная роль ФНОα по отношению к этой инфекции. Риск развития туберкулеза у больных с ревматоидным артритом (РА) при лечении антагонистами ФНОα по сравнению с пациентами, не получавших эти препараты, составляет 4,35–8,5 [8]. J. Keane et al. [9] проанализировали сообщения о 70 случаях туберкулеза среди приблизительно 147 000 пациентов, лечившихся инфликсимабом. Такая частота существенно превышает фоновые показатели заболевания, тем более что 64 из 70 пациентов были из стран с низкой заболеваемостью туберкулезом. У 40 больных были внелегочные проявления болезни. У 48 больных заболевание развилось уже после 3-й инфузии инфликсимаба или раньше. Существенно, что на фоне терапии этим препаратом частота туберкулеза заметно выше, чем заболеваемость другими тяжелыми инфекциями [10]. Поэтому до начала лечения инфликсимабом необходимо оценить риск развития туберкулеза у каждого пациента.

Вирусные инфекции. При наличии признаков гепатита В инфликсимаб определенно не показан [11]. Так, R. Pérez-Alvarez показал, что реактивация гепатита В произошла у 35 из 89 (39%) HbSAg-позитивных пациентов, получавших ингибиторы ФНОα. Частота реактивации гепатита В у носителей HbSAg была в семь раз выше, чем у реконвалесцентов [12]. При этом процент реактивации был значительно ниже у пациентов, получавших профилактическую противовирусную терапию (23% vs 62%). Отдельно отмечалось, что по сравнению с этанерцептом инфликсимаб ассоциировался с более высокой частотой гепатотоксичности (около 5% пациентов погибли в результате развившейся печеночной недостаточности). Сходные данные получены другими исследователями [13]. В то же время существуют работы, иллюстрирующие безопасность применения инфликсимаба у HBsAg-негативных носителей anti-HBcor [14].

Представляют интерес также данные, касающиеся применения инфликсимаба у больных с гепатитом С. Maurizio Pompili et al. отмечают безопасность применения ингибиторов ФНОα у этой группы больных, за исключением больных с циррозом печени, однако перед назначением генно-инженерной терапии пациенты должны быть обследованы гепатологом для решения вопроса о необходимости назначения противовирусной терапии [15]. Имеются также другие указания на отсутствие активирования вирусной инфекции при гепатите С [16]. За последние годы созданы принципиально новые противовирусные препараты (ледипасвир, софосбувир, даклатасвир), применение которых позволяет практически в 100% случаев достичь выздоровления с нормализацией печеночных проб и отсутствием репликации вируса. Можно полагать, что использование таких препаратов значительно облегчит лечение гепатита С ингибиторами ФНОα.

Общим правилом на фоне терапии инфликсимабом оказывается необходимость сохранять настороженность в отношении возникновения любых инфекционных осложнений, а наличие сопутствующих клинически значимых инфекций является противопоказанием для назначения инфликсимаба [17].

Тяжелым, хотя и очень редким осложнением терапии инфликсимабом может быть прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, которая представляет собой демиелинизирующее заболевание, ассоциированное с реактивацией вируса JC у иммунологически скомпрометированных пациентов [18]. В клинике преобладают симптомы нарушения высших мозговых функций, очаговой корковой симптоматики (гемипарезы, нарушения зрения, афазия, дизартрия, дисфагия, расстройства чувствительности). Течение заболевания прогрессирующее, несмотря на прекращение иммуносупрессивной терапии, и заканчивается летальным исходом. Таким образом, представляется целесообразным динамический мониторинг неврологического статуса у пациентов, получающих инфликсимаб.

Онкологические заболевания. В ряде исследований в процессе лечения инфликсимабом у отдельных больных обнаруживались злокачественные новообразования [19]. В частности, ряд авторов отмечают увеличение риска развития лимфом на фоне применения инфликсимаба [20]. Однако другие работы не подтверждают эти данные. Chen et al. опубликовали результаты метаанализа 59 исследований, в которых сообщалось о развитии онкологических заболеваний на фоне лечения ингибиторами ФНОα у пациентов с аутоиммунными воспалительными заболеваниями [21]. Авторы отмечают достоверное увеличение частоты онкологических заболеваний у рассматриваемой группы больных по сравнению с общей популяцией независимо от характера терапии, и применение ингибиторов ФНОα в большинстве случаев не усугубляло эту ситуацию. Имеются лишь отдельные данные о небольшом увеличении риска развития немеланомного рака кожи у больных ревматоидным артритом [22]. В частности, Mercer et al. сообщили о повышении частоты развития базальноклеточной карциномы у больных ревматоидным артритом, получающих инфликсимаб [5.04 (59/11700) на 1000 человеко-лет] по сравнению с группой контроля (сОР 1,73; 95% ДИ 1,14–2,62) [23]. По данным ряда работ частота злокачественных новообразований статистически не превышала таковую среди больных РА [24].

Таким образом, ингибиторы ФНОα существенно не увеличивают у ревматологических больных риск развития онкологических заболеваний в целом, а также лимфомы и меланомы; для изучения взаимосвязи между ингибиторами ФНОα и первично возникшим немеланомным раком кожи необходимы дополнительные исследования.

Поражения кожи. A.N. Collamer и D.F. Battafarano описывают 207 случаев возникновения индуцированного инфликсимабом псориаза у пациентов с различными ревматическими болезнями (ревматоидный артрит, серонегативный спондилоартрит), а также болезнью Крона [25]. Другие примеры по-

ражения кожи на фоне терапии инфликсимабом приводятся в работе J. Borrás-Blasco et al. [26], причем обращается внимание на их значительную частоту. По данным ряда авторов, среди больных РА, длительно получавших ингибиторы ФНОα, дерматологические побочные эффекты встретились у 25%, а у четверти этих пациентов они послужили причиной отмены терапии. Наиболее часто регистрировались зудящие сыпи, кожные инфекции и экзема. Гораздо реже описывался кожный васкулит. Этот феномен, как и возникновение псориаза, является, по-видимому, результатом рассматриваемого ниже развития аутоиммунных реакций в результате торможения функций нормальных регулирующих лимфоцитов.

Кардиологические осложнения. После введения инфликсимаба в практику некоторые авторы предполагали, что он может вызывать положительный эффект при лечении сердечной недостаточности. Однако в действительности в двойном слепом исследовании при лечении этим препаратом было отмечено явное усугубление среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточности с нарастанием летальности [27]. Rodrigo Cardoso Santos et al. проанализировали гемодинамические показатели 14 больных ревматоидным артритом без сопутствующей сердечной патологии после введения инфликсимаба. При этом у всех пациентов отмечалось уменьшение ударного объема сердца и повышение артериального давления по сравнению с контрольным введением изотонического раствора этим же пациентам через 2 нед [28]. Таким образом, всем пациентам, получающим инфликсимаб, необходимо проводить мониторинг основных гемодинамических показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений) до и после инфузии препарата, а серьезная патология кровообращения является противопоказанием к назначению инфликсимаба.

Гематологические осложнения. У больных, получающих инфликсимаб, встречаются также гематологические нарушения. По данным Miehsler et al., в австрийской когорте пациентов, получавших инфликсимаб, в 0,5% случаев встречалась тромбоцитопения, тогда как в группе плацебо снижение уровня тромбоцитов ниже 150×10^9 зафиксировано в 0,2% случаев [29]. Суммируя данные литературы, можно сделать вывод, что тромбоцитопения является нечастым осложнением, при выявлении которого необходимо также исключение других этиологических причин.

По данным R. Hastings et al., из 367 больных у 18,8% был зафиксирован по крайней мере один эпизод нейтропении (количество лейкоцитов не превышало $2,0\times10^9$/л) на фоне лечения инфликсимабом, только у 6% из которых развились инфекционные осложнения [30]. Авторы отмечают, что наиболее часто нейтропения развивалась у пациентов, имевших в анамнезе эпизоды снижения нейтрофилов на фоне приема базисных противовоспалительных препаратов [ОР 4,85 (95% ДИ 3,29–7,05); $p<0,001$], а также в случаях нейтропении (менее 4×10^9), выявленных до начала лечения инфликсимабом [ОР 3,79 (95% ДИ 2,56–5,45)].

Имеются сообщения о случаях панцитопении и апластической анемии у пациентов, получавших инфликсимаб. Cancelliere et al. описали эпизод развития кожного зуда и эозинофилии у 80-летней женщины, получавшей инфликсимаб по поводу ревматоидного артрита [31]. На фоне применения инфликсимаба была описана также легочная эозинофилия, эозинофильный целлюлит, эозинофильный фасциит и атопический дерматит с эозинофилией [32–35].

Аутоиммуногенность. Своеобразными побочными эффектами ингибиторов ФНОα являются аутоиммунные реакции, проявляющиеся как появлением в сыворотке аутоантител, так и развитием характерных клинических синдромов. Парадоксальность этого феномена заключается в том, что основным общим показанием к применению данных препаратов являются именно заболевания, относящиеся к категории аутоиммунных (прежде всего РА). Наиболее часто при назначении антагонистов ФНОα обнаруживаются повышенные титры аутоантител к ядерным компонентам (антитела к ДНК, анти-РНП, анти-Ro, анти-Sm), гораздо реже – ревматоидного фактора. Аутоантитела могут появиться на разных этапах терапии, иногда они обнаруживаются уже после нескольких назначений препарата. Ингибиторы ФНОα способны также вызвать продукцию другого типа аутоантител – антикардиолипиновых, уровень которых иногда достоверно возрастал уже через 3 мес после начала терапии. Предикторами их появления оказались старший возраст, большее число применявшихся ранее базисных препаратов и более высокая активность болезни. Bobbio-Palaviccini et al. показали заметное увеличение анти-$ß_2$-гликопротеина 1 на фоне длительной (1–2 года) терапии инфликсимабом, которое не встречалось на фоне терапии другими ингибиторами ФНОα (этанерцепт, адалимумаб) [36]. Примечательно, что клинических проявлений антифосфолипидного синдрома у этих пациентов отмечено не было.

При назначении инфликсимаба появление антикардиолипиновых антител сочеталось с худшими клиническими результатами и более частыми серьезными инфузионными реакциями. У заметного количества пациентов при лечении инфликсимабом клиническое значение обнаруженных антител (в том числе антиядерных) пока остается неясным [37]. В единичных случаях развивался синдром лекарственной системной красной волчанки (СКВ) (в том числе с появлением антител к двуспиральной ДНК), претерпевавший обратное развитие после отмены препарата [38].

Редко встречающиеся неблагоприятные явления. Редким, но тяжелым осложнением терапии инфликсимабом может быть не связанная с вирусной инфекцией печеночная токсичность, проявляющаяся в разные сроки после начала терапии – от 2 нед до года. Она проявляется желтухой и значительным повышением активности трансаминаз [39]. В части подобных случаев диагностировался аутоиммунный гепатит [40]. Описывалось развитие печеночной недостаточности с летальными исходами или необходимостью трансплантации печени

[41]. Ravish Parekh et al. выделили две клинические формы инфликсимабиндуцированной патологии печени – печеночно-клеточный тип, протекающий с повышением трансаминаз, и аутоиммунный тип, ключевым механизмом патогенеза которого является образование аутоантител (АНФ, антитела к гладкой мускулатуре, антимитохондриальные антитела) [42]. Причины развития гепатотоксичности при назначении инфликсимаба больным без исходных признаков патологии печени пока неясны и требуют дополнительного изучения.

Среди очень редких осложнений описывались неврит зрительного нерва [43], саркоидоз [44], дерматомиозит [45] и перикардит [46].

Представляет большой интерес обобщенная сравнительная характеристика переносимости биологических препаратов с различными особенностями механизмов действия как при монотерапии, так и при сочетании с метотрексатом

В Кохрейновском обзоре 2011 г. Singh et al. провели оценку безопасности девяти генно-инженерных биологических препаратов, включая инфликсимаб, на основании данных 160 рандомизированных клинических исследований и 46 расширенных исследований с участием 60 тыс. больных. Было показано, что по сравнению с группой контроля биологические препараты ассоциируются с более высоким риском возникновения нежелательных эффектов [отношение шансов (ОШ) 1,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,09–1,50], а также с риском прекращения терапии вследствие развития нежелательных эффектов (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,20–1,86) и риском реактивации туберкулезной инфекции (ОШ 4,68; 95% ДИ 1,18–18,60) [47]. Аналогичные выводы представлены в Кохрейновском обзоре 2016 г. по эффективности и переносимости тофацитиниба и 9 генно-инженерных биологических препаратов (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, абатацепт, ритуксимаб, анакинра, голимумаб, цертолизумаб пегол, тоцилизумаб) [48]. В результате анализа 79 рандомизированных контролируемых исследований у пациентов, не ответивших на терапию метотрексатом или стандартными базисными противовоспалительными препаратами, было отмечено, что у пациентов, получавших большинство генно-инженерных биологических препаратов в стандартной или высокой дозе в сочетании с метотрексатом, досрочное прекращение исследования из-за развития нежелательных явлений выше, чем в группе плацебо. При изолированной оценке переносимости инфликсимаба авторы отметили высокую частоту инфузионных реакций, реактивации вирусного гепатита В, возникновения лимфомы *de novo*, а также усугубление сердечной недостаточности с нарастанием летальности.

Резюмируя сказанное, следует считать, что переносимость инфликсимаба в основном удовлетворительная. В исследуемой нами группе больных только у 19 пациентов (14,1%) отмечались нежелательные эффекты, потребовавшие отмены инфликсимаба, среди серьезных нежелательных явлений наиболее часто встречались аллергические реакции (6%) и инфекционные осложнения (5,2%). Не было отмечено ни одного случая развития туберкулезной инфекции или онкологического заболевания.

Выводы. Таким образом, в большинстве случаев инфликсимаб безопасен для применения в реальной клинической практике. Он остается одним из высокоэффективных современных биологических препаратов. Тем не менее перед назначением терапии следует информировать пациентов о риске возникновения нежелательных эффектов и необходимости осмотра ревматологом перед каждым введением инфликсимаба.

Прозрачность исследования. *Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. *Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

REFERENCES

1. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational Studies of Infections in Rheumatoid Arthritis: A Metaanalysis of Tumor Necrosis Factor Antagonists. J Rheumatol. 2010; 37 (5): 928-31.
2. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Parronchi P, Rossi O, Romagnani S, Maggi E. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. Allergy. 2009; 65: 657–661.
3. Cheifetz A, Smedley M, Martin S et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 1315-1324.
4. Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. Rheumatology (Oxford). 2010; 49 (1): 82-90.
5. Leombruno J. The challenges of quantifying the risk of serious infection with tumor necrosis factor antagonist therapy. J Rheumatol. 2010; 37 (5): 887-889.
6. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. J Rheumatol. 2010; 37 (5): 928-931.
7. Hongxing Liao, Zhixiong Zhong, Zhanliang Liu and Xuenong Zou. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. International Journal of Rheumatic Diseases. 2017; 20: 161–168.
8. Girlanda S, Mantegani P, Baldissera E, Aiello P, Ratti M, Sabbadini MG, Fortis C. ELISPOT-IFN-gamma assay instead of tuberculin skin test for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection in rheumatic patients candidate to anti-TNF-alpha treatment. Clin Rheumatol. 2010; 29 (10): 1135-1141.
9. Keane J, Gershon S, Wise R. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001; 345: 1098-1104.
10. Reenaers C, Belaiche J, Louis E. Should patients under long-term anti-TNF therapies be followed for tuberculosis contamination? Inflamm Bowel Dis. 2010; 16 (8): 1271-1272.
11. Jansen TL. When rheumatology meets hepatology: are anti-TNFs safe in hepatitis B virus carriers? Arthritis Research & Therapy. 2010, 12: 103.
12. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, Retamozo S, Bové A, Bosch X, Sanchez-Tapias JM et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor

necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. Medicine (Baltimore). 2011; 90 (6): 359–371.
13. Shunsuke Mori, Shigetoshi Fujiyama. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. World J Gastroenterol. 2015; 21 (36): 10274–10289.
14. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, Sakellariou G, Caprioli M, Montecucco C, Sarzi-Puttini P. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62 (6): 749-754.
15. Maurizio Pompili, Marco Biolato, Luca Miele, Antonio Grieco. Tumor necrosis factor-α inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11 (5): 558-564.
16. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. J Rheumatol. 2008; 35: 1944-1949.
17. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. Nat Rev Rheumatol. 2010; 6 (3): 165-174.
18. Summut L, Wallis D, Holroyd C. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with infliximab. J R Coll Physicians Edinb. 2016; 46 (3): 163–165.
19. Onel KB, Onel K. Anti-tumor necrosis factor therapy and cancer risk in patients with autoimmune disorders. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62 (7): 1024-1028.
20. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, Heresbach D, Martin A, Schaeverbeke T, Salmon D, Lemann M, Hermine O, Raphael M, Ravaud P. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. Ann Rheum Dis. 2010; 69 (2): 400-408.
21. Yuehong Chen, Marcia Friedman, Gang Liu, Atul Deodhar, Cong-Qiu Chu. Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? Cytokine. 2018; 101: 78-88.
22. Raaschou P, Simard JF, Hagelberg CA, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. BMJ. 2016; 28 (352): i262.
23. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2012; 71 (6): 869–874.
24. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP; British Society For Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62 (6): 755-763.
25. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic Skin Lesions Induced by Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy: Clinical Features and Possible Immunopathogenesis. Semin Arthritis Rheum. 2010; 40: 233–240.
26. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. South Med J. 2009; 102 (11): 1133-1140.
27. Chung ES, Packer M, Lo RH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure. Circulation. 2003; 107: 3133-3140.
28. Santos RC, Figuiredo VN, Martins LC, et al. Infliximab reduces cardiac output in rheumatoid arthritis patients without heart failure. Rev Assoc Med Bras. 2012; 58 (6): 698-702.
29. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, et al. Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. A decade of infliximab: the Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2010; 4: 221– 256.
30. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, Deighton C. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62 (6): 764-769.
31. Cancelliere N, Barranco P, Vidaurrázaga C, Benito DM, Quirce S. Subacute prurigo and eosinophilia in a patient with rheumatoid arthritis receiving infliximab and etanercept. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011; 21: 248–249.
32. Rubin DT, Sohi S, Shilling R, White S. Pulmonary eosinophilia associated with infliximab treatment of Crohn's disease. Ame J Gastroenterol. 2005; 100 (Suppl. S): 224–225.
33. Tugnet N, Youssef A, Whallett AJ. Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis) secondary to infliximab. Rheumatology (Oxford). 2012; 51: 195–196.
34. Poliak N, Orange JS, Pawel BR, Weiss PF. Eosinophilic fasciitis mimicking angioedema and treatment response to infliximab in a pediatric patient. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011; 106: 444–445.
35. Vestergaard C, Deleuran M, Kragballe K. Two cases of atopic dermatitis-like conditions induced in psoriasis patients treated with infliximab. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21 (9): 1272–1274.
36. Bobbio-Palavicini F, Atzeni F, Caporali R, Alpini C, Avalle S, Klersy C, et al. Anti-phospholipid antibodies induction by different TNF-alpha blocking agents in Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68 (Suppl.3): 238.
37. Saraceno R, Specchio F, Torres T, et al. The significance of the development of antinuclear antibodies during infliximab treatment. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013; 69 (2): 314.
38. Vaz JLP, Andrade CAF, Pereira AC, Martins MFM, Levy RA. Systematic review of infliximab-induced autoantibodies and systemic lupus erythematosus. Rev Bras Reumatol. 2013; 53 (4): 358-364.
39. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al. Liver injury from tumor necrosis factor-alpha antagonists: analysis of thirty-four cases. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013; 11 (5): 558-564.
40. Goujon C, Dahel K, Bérard F, Guillot I, Gunera-Saad N, Nicolas JF. Autoimmune hepatitis in two psoriasis patients treated with inflixmab. J Am Acad Dermatol. 2010; 63 (2): 43-44.
41. Kinnunen U, Fa ̈rkkila M, Ma ̈kisalo H. A case report: ulcerative colitis, treatment with an antibody against tumor necrosis factor (infliximab), and subsequent liver necrosis. Journal of Crohn's and Colitis. 2012; 6 (6): 724-727.
42. Parekh R, Kaur N. Liver Injury Secondary to Anti-TNF-Alpha Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Case Series and Review of the Literature. Case Rep Gastrointest Med. 2014; 2014: 956463.
43. Faillace C, de Almeida JR, de Carvalho JF. Optic neuritis after infliximab therapy. Rheumatol Int. 2013; 33 (4): 1101-1103.
44. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis Appearing During Anti-Tumor Necrosis Factor alpha Therapy: A New "Class Effect" Paradoxical Phenomenon. Two Case Reports and Literature Review. Semin Arthritis Rheum. 2010; 39 (4): 313-319.

45. Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, Kim B, Werth VP, Dunham J. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. Arch Dermatol. 2010; 146 (7): 780-784.
46. Dipasquale V, Gramaglia SMC, Catena MA, Romano C. Pericarditis during infliximab therapy in paediatric ulcerative colitis. J Clin Pharm Ther. 2018; 43 (1): 107–109.
47. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; 2: CD008794.
48. Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5; CD012183.

© А.Ж. Баялиева, Р.Я. Шпанер, 2019

УДК 616.831.94-005.1-082(470.41) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).18-24

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С НЕТРАВМАТИЧЕСКИМИ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

БАЯЛИЕВА АЙНАГУЛЬ ЖОЛДОШЕВНА*, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49*
ШПАНЕР РОМАН ЯКОВЛЕВИЧ*, канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии и реанимации № 3 ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Россия, 420104, Казань, ул. Карбышева, 12а; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8(917)927-85-28, e-mail: rshp@bk.ru*

Реферат. С 2006 г. на территории Российской Федерации действует программа по повышению качества медицинской помощи – национальный проект «Здоровье», одним из приоритетных направлений которого является снижение смертности от сосудистых заболеваний. Открытие сосудистых центров позволило улучшить качество лечения пациентов. ***Цель исследования*** – оценка эффективности работы сосудистых центров и их взаимосвязь с нейрохирургическими стационарами при оказании помощи пациентам с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями. ***Материал и методы.*** Проблема нетравматических субарахноидальных кровоизлияний является мультидисциплинарной и включает в себя помощь не только неврологов, но и нейрохирургов, и анестезиологов-реаниматологов. Именно правильная и грамотная логистика, отработанная маршрутизация позволяют добиться наилучших результатов в лечении больных с данной патологией. Оценивалась работа нейрохирургического отделения ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» с 2009 по 2017 г. ***Результаты и их обсуждение.*** На каждом этапе оказания помощи должен быть отработан алгоритм действий, который, с одной стороны, поможет врачу в своих действиях, а с другой – обеспечит наиболее благоприятный результат для пациента. Стационар, оказывающий нейрохирургическую помощь такой категории пациентов, должен отвечать всем требованиям для обеспечения комплексного подхода к лечению, включающему в себя круглосуточную работу приемного покоя, отделений неврологии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, лучевой диагностики, нейрохирургии, анестезиологии и реанимации, функциональной диагностики, клинико-диагностической лаборатории. ***Выводы.*** Организация правильной и грамотной логистики, маршрутизации пациентов привела к увеличению количества пациентов, оперированных в остром периоде при субарахноидальном кровоизлиянии, с 21,3 до 44,8%, хотя и эти цифры остаются на достаточно низком уровне.
Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, интенсивная терапия.
Для ссылки: Баялиева, А.Ж. Организация помощи пациентам с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями в Республике Татарстан / А.Ж. Баялиева, Р.Я. Шпанер // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.18–24. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).18-24.

MEDICAL CARE ESTABLISHMENT FOR THE PATIENTS WITH NONTRAUMATIC SUBARACHNOID HEMORRHAGE IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

BAYALIEVA AINAGUL ZH.*, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of anesthesiology, critical care and disaster medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49*
SHPANER ROMAN YA.*, C. Med. Sci., Head of the Department of anesthesiology and critical care № 3 of Interregional Clinical Diagnostic Center, 420104, Kazan, Karbyshev str., 12a; associate professor of the Department of anesthesiology, critical care and disaster medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8(917)927-85-28, e-mail: rshp@bk.ru*

Abstract. The program aiming to improve the quality of medical care has been operating in the Russian Federation since 2006, which is the National Project «Health». One of its priority areas is reduction of mortality from vascular diseases. Opening vascular centers has improved the quality of patient care. ***Aim.*** The aim of the study was to assess the effectiveness of vascular centers and their collaboration with neurosurgical hospitals in managing patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhages. ***Material and methods.*** The problem of non-traumatic subarachnoid hemorrhage is multidisciplinary and it requires participation of not only neurologists, but also neurosurgeons, anesthesiologists and intensive care specialists. It is proper logistics and proven routing that allows achieving the best results in the treatment