

Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите

Н.В. Чичасова, Е.Л. Насонов

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Представлен обзор современных исследований, посвященных безопасности применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных ревматоидным артритом. Указывается, что терапия ГИБП требует тщательного скрининга больных до начала лечения для исключения инфекционных заболеваний (в том числе туберкулеза) или высокого риска развития инфекции (хронические язвы голени, сахарный диабет тяжелого течения, персистирующая легочная инфекция, наличие мочевого катетера), а также онкологической патологии, тяжелых заболеваний внутренних органов. Следует учитывать также исходное состояние печени, кардиоваскулярный риск, наличие нейтропении в ответ на использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Отмечено, что при правильном отборе больных и мониторинге возможных нежелательных явлений терапия ГИБП переносится не хуже, чем лечение БПВП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова kafedraRheum@yandex.ru

Safety of using genetic engineering biological agents in rheumatoid arthritis

N.V. Chichasova, E.L. Nasonov

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper reviews the current trials of the safety of using genetic engineering biological agents (GEBA) in patients with rheumatoid arthritis. It is stated that before its start, GEBA therapy calls for thorough screening of patients to rule out communicable diseases (including tuberculosis) or a high risk for infections (chronic shin ulcers, severe diabetes mellitus, persistent lung infection, and the presence of a urinary catheter), cancer, and severe visceral diseases. The baseline liver status, a cardiovascular risk, neutropenia in response to basic anti-inflammatory drugs (BAID) should be also borne in mind. It is noted that when patients are correctly selected and possible adverse reactions are monitored, GEBA therapy is not worse tolerated than is BAID therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, genetic engineering biological agents.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova kafedraRheum@yandex.ru

Ревматоидный артрит (РА) — одно из самых тяжелых хронических заболеваний. Развитие устойчивого воспаления синовиальной оболочки с последующим разрушением суставного хряща и головок костей, поражение периартикулярных тканей с развитием стойких деформаций, поражение внутренних органов и систем, осложнения активного воспаления (атеросклероз, амилоидоз) приводят к быстрой инвалидизации больных и уменьшению продолжительности жизни [1–3]. Определенные успехи в лечении РА достигнуты после широкого внедрения в практику раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Но и начало терапии в очень ранний период болезни (1–2 мес) не во всех случаях позволяет добиться выраженного эффекта (клинической ремиссии или минимальной субклинической активности РА). Во-первых, больной может не ответить на БПВП; во-вторых, во многих случаях эффективность БПВП уменьшается через 1–2 года терапии, у части больных необходима последовательная смена БПВП из-за симптомов непереносимости. При неэффективности и/или непереносимости последовательно назначаемых БПВП и формируется тяжелый вариант РА. Наиболее важными параметрами для определения тяжести РА являются выраженность деструктивных изменений в суставах и степень стойкой утраты их функции вплоть до полной неспособности к самообслуживанию. Также хорошо известно, что подбор эф-

фективного БПВП у конкретного больного подчас занимает длительное время (месяцы) и за этот период могут появляться новые эрозии головок костей мелких суставов кистей и стоп, нарастать сужения суставной щели и другие признаки прогрессирования болезни. Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволяет подавить активность РА до минимальной или полностью купировать и остановить прогрессирование деструктивного артрита у больных РА с недостаточным эффектом БПВП или его отсутствием. Обычно ГИБП назначают пациентам, у которых отмечена неэффективность 2 последовательно используемых БПВП. Однако существуют и другие факторы риска быстрого прогрессирования болезни в ранние сроки:

- начало РА в молодом возрасте;
- сохранение на фоне приема БПВП более 4 припухших суставов;
- счет DAS $\geq 4,21$;
- выявление эрозий на рентгенограммах или при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в первые месяцы болезни;
- повышение уровня СРБ $> 0,6$ мг/дл;
- повышение СОЭ > 28 мм/ч.

Было показано, что при применении метотрексата (МТ) у больных с исходно высоким уровнем и СОЭ, и СРБ сохраняется очень высокий риск прогрессирования, при

повышении уровня одного из этих двух параметров сохраняется высокий риск прогрессирования, а при снижении их активности до нормальной все равно остается средний риск прогрессирования. И только при присоединении ГИБП он становится низким [4].

В настоящее время в России зарегистрированы 6 ГИБП: 3 ингибитора фактора некроза опухоли α — ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт), анти-В-клеточный препарат ритуксимаб, ингибитор интерлейкина 6 (ИЛ 6) тоцилизумаб и препарат, ингибирующий активацию Т-клеток, — Абатацепт. Их эффективность доказана в многочисленных клинических исследованиях [4–11].

ГИБП назначают (часто в комбинации с глюкокортикоидами — ГК) больным, резистентным к лечению БПВП, т.е. больным, получающим длительную иммуносупрессивную терапию. Поэтому при отборе больных для терапии ГИБП проводят тщательное обследование для исключения возможной латентной или клинически стертой инфекции, в том числе специфической (туберкулез, инфекционный гепатит), а также банальные инфекции дыхательной и мочевыводящей систем). Дальнейший успех терапии ГИБП во многом зависит от знания спектра их побочных проявлений.

Наиболее частые нежелательные явления (НЯ), возникающие при использовании ГИБП, — инфекции, инфузионные реакции, реакции гиперчувствительности; на фоне лечения этими препаратами выявлялись злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания. У ряда препаратов имеются НЯ, связанные с их фармакодинамическими особенностями. Сравнение частоты того или иного НЯ при использовании различных ГИБП — трудная задача. Мы провели сравнительный анализ частоты возникновения реакций непереносимости, основываясь на данных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и национальных регистров разных стран.

Инфузионные реакции

В качестве инфузионных реакций расцениваются любые НЯ, возникающие во время инфузии или в течение 1–2 ч после нее. Обычно они слабо или умеренно выражены, но в

редких случаях могут быть серьезными (категория доказательности А) [9, 12–14].

Частота развития инфузионных реакций, по данным клинических исследований, представлена в табл. 1. Обычно они слабо или умеренно выражены и проявляются в основном артериальной гипертензией, ознобом, небольшим повышением температуры, редко одышкой. В таких случаях следует либо уменьшить скорость инфузии препарата, либо прекратить ее. Учитывая, что все ГИБП представляют собой крупные молекулы, возможна сенсibilизация к ним, что чаще всего наблюдается после 3–4-й инфузии. При наличии факторов риска можно провести премедикацию в виде внутривенного введения небольших доз ГК, если это не предусмотрено протоколом введения препарата. При лечении Мабтерой (ритуксимаб) премедикация проводится в соответствии с протоколом введения препарата — 100 мг метилпреднизолона внутривенно перед каждой инфузией. По данным табл. 1, меньше всего инфузионных реакций отмечено при лечении тоцилизумабом. В реальной клинической практике сообщения о частоте инфузионных реакций сильно разнятся: так, в нидерландском регистре частота инфузионных реакций при введении инфликсимаба составила 3,7% [14], а в исследовании Г.В. Лукиной и соавт. — 45% [15].

Если препарат вводится подкожно (адалимумаб, этанерцепт), то возможно развитие реакции в месте инъекции (эритема и/или зуд, геморрагии, боль, припухлость). Эти реакции, как правило, выражены слабо и редко требуют лечения. По данным Е.С. Keystone и соавт. [17], при подкожном введении адалимумаба в дозе 40 мг/нед такие реакции развились у 26% больных, а в дозе 20 мг/нед — у 22,2%, в группе получавших плацебо — у 24%. Частота возникновения реакций в месте введения этанерцепта составляла 37%, и в инструкции по его применению упоминается, что частота реакций в месте введения этанерцепта достоверно отличалась от таковой при использовании плацебо [18].

Инфекции

Инфекционные осложнения неизбежны при лечении любым ГИБП, поскольку все эти препараты в подавляющем

Таблица 1. Частота (в %) инфузионных реакций при использовании ГИБП по данным клинических испытаний

		Инфликсимаб			
основная группа	исследование ATTRACT [47]	отмена препарата	основная группа	все завершённые исследования [28]	отмена препарата
	контрольная группа		контрольная группа		
20 (n=362)	10 (n=86)	3	4,0 (n=5706)	1,6 (n=3722)	0,2
Ритуксимаб [9]					
1-й курс (n=1053)		2-й курс (n=684)		3-й курс (n=400)	
		Инфузия		4-й курс (n=142)	
1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я
26	9	14	5	10	2
				11	2
Тоцилизумаб					
исследование RADIATE [68]		исследование OPTION [13]			
доза 4 мг/кг (n=161)	доза 8 мг/кг (n=170)	контрольная группа (n=158)	доза 4 мг/кг (n=212)	доза 8 мг/кг (n=206)	контрольная группа (n=204)
9,8	9,1	6,3	2	1	0,5
Абатацепт [21]					
абатацепт + МТ (n=256)		placebo + МТ (n=253)			
6,3		2,0			

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Таблица 2. Инфекционные осложнения, зарегистрированные у больных РА при лечении ГИБП

Осложнения	ГИБП + БПВП		Плацебо + БПВП	<i>p</i>		
			Инфликсимаб [29]			
Все инфекции (клинические исследования, <i>n</i> =3263)*	36		25	Н.д.		
Тяжелые инфекции в плацебо-контролируемых исследованиях (<i>n</i> =924)*	5,3		3,4	Н.д.		
			Адалimumаб [17]			
	40 мг/нед	20 мг/нед				
Все инфекции*	27	33,1	21	Н.д.		
			Этанерцепт [8]			
Все инфекции*	52,2		45,6			
Серьезные инфекции*	2		3	Н.д.		
			Тоцилизумаб [10]			
	4 мг/кг (<i>n</i> =212)	8 мг/кг (<i>n</i> =206)	<i>n</i> =204			
Любая инфекция*	31	32	27			
Тяжелые инфекции*	1	3	1			
			Ритуксимаб [16]			
	Контрольная группа (<i>n</i> =819)	1-й курс (<i>n</i> =1039)	2-й курс (<i>n</i> =570)	3-й курс (<i>n</i> =191)	4-й курс (<i>n</i> =497)	Все пациенты (<i>n</i> =3095)
Любая инфекция*		91,8	60,9	37,2	86,2	
Серьезные инфекции*		5,7	3,3	3,7	3,6	
Число пациентов-лет	832					7198
Число инфекций/100 пациентов-лет (95% CI)	103,7 (97—110,9)					97,4 (95,14—99,7)
Число серьезных инфекций/100 пациентов-лет (95% CI)	4,33 (3,1—6)					4,25 (3,8—4,75)
			Абатацепт [21, 22]			
Все инфекции*	51,6/35,7		54,9/39,3			
Серьезные инфекции*	2/0		2/0			

Примечание. *— показатели в %.

большинстве случаев применяются в комбинации с МТ. Теоретически, учитывая биологические эффекты ФНО α, предполагалось, что применение ингибиторов ФНО α будет сопряжено с повышением риска развития инфекционных осложнений. При клинических испытаниях ингибиторов ФНО α инфекции были зарегистрированы как «очень частое» НЯ, т.е. >10% случаев [19, 20]. Однако, по данным РКИ, частота инфекционных НЯ при лечении другими ГИБП также была высокой (табл. 2): для тоцилизумаба — около 30%, для ритуксимаба — >90% при первом применении, для абатацепта — >50%, однако она не отличалась от таковой в группах больных, получавших плацебо и МТ. Частота развития серьезных инфекций была низкой и варьировала от 2 до 5,7%; преимущественно регистрировались пневмонии, требующие госпитализации (см. табл. 2). При этом не только по результатам РКИ, но и в клинической практике различий в частоте развития серьезной пневмонии между группами больных, получающих ингибиторы ФНО α или только БПВП, не отмечено. В National DATABASE [23] приведены данные о 16 788 пациентах с РА, которые наблюдались в течение 3,5 года и были включены в долгосрочную программу по изучению исходов РА — National Data Bank for Rheumatic Diseases (NDB, США). В этом исследовании оценивался риск развития пневмоний, требовавших госпитализации. За 1 принимался риск развития пневмоний у пациентов, не получающих

преднизолон. Отмечен дозозависимый эффект между назначением преднизолона и риском развития пневмонии при РА. У пациентов, получавших блокаторы ФНО α или МТ, увеличения данного риска не отмечено (табл. 3).

Отмечается, что риск развития серьезных инфекций максимален в первые 6 мес лечения (рис. 1, табл. 4) [24]. По данным национальных регистров и метаанализа, риск развития любого серьезного инфекционного осложнения (включая сепсис, абсцессы, остеомиелит и др.) при использовании различных ингибиторов ФНО α не различался (табл. 5) [25].

Наиболее частыми серьезными инфекциями при использовании тоцилизумаба были пневмония — у 16 (0,6%) больных в пилотных исследованиях и у 35 (1,4%) в длительных исследованиях, а также целлюлит — соответственно у 11 (0,4%) и 21 (0,8%) [26]. Увеличение частоты случаев Herpes zoster отмечено при терапии тоцилизумабом (0,2—0,3%; в контроле — 0%) [26]; этанерцептом (0,9%), инфликсимабом/адалimumабом (1,1%; в контроле — 0,55%) [27—29]. Несколько случаев тяжелой герпетической инфекции (CMV, VZV и HSV) зарегистрировано на фоне лечения ритуксимабом. Выявление признаков Herpes zoster должно служить поводом к отмене не только ГИБП, но и МТ, так как только на фоне приема МТ описаны случаи резкой генерализации герпетической инфекции со смертельным исходом.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Таблица 3. Многофакторный анализ предикторов пневмоний, требующих госпитализации [23]

Показатель	HR	I p	95% CI	HR	II p	95% CI
Преднизолон, мг/сут:						
<5	1,7	<0,001	1,4–2,1	1,4	<0,001	1,1–1,6
5–10	2,9	<0,001	2,3–2,7	2,1	<0,001	1,7–2,7
>10	3,1	<0,001	2,2–4,3	2,3	<0,001	1,6–3,2
все дозы	2,3	<0,001	1,9–2,7	1,7	<0,001	1,5–2,1
Без преднизолона	1,0			1,0		
МТ	1,0	0,951	0,9–1,2	1,0	0,884	0,8–1,2
Лефлуномид	1,3	0,003	1,1–1,6	1,3	0,036	1,0–1,5
Сульфасалазин	1,3	0,027	0,4–1,0	0,7	0,053	0,4–1,0
Инфликсимаб	1,5	<0,001	1,3–1,7	1,2	0,182	0,9–1,4
Этанерцепт	0,7	0,013	0,5–0,8	0,8	0,051	0,6–1,0
Адалимуаб	1,4	0,257	0,8–2,3	1,1	0,816	0,6–1,8

Примечание. Данные представлены без учета (I) и с учетом (II) возраста, пола, значений НАQ, сопутствующих легочных заболеваний, сахарного диабета, инфаркта миокарда, числа использованных БПВП или ГИБП, продолжительности РА, курения, образования, участия в регистрах.

Таблица 4. Риск развития серьезных инфекций в первые 90 дней лечения препаратом [24]

Показатель	БПВП (n=2170)	Этанерцепт (n=3844)	Инфликсимаб (n=2944)	Адалимуаб (n=1871)	Все ингибиторы ФНО α (n=8659)
Число пациентов-лет	532	917	723	451	2091
Число инфекций	13	55	69	27	151
Число инфекций на 1000 пациентов-лет (95% CI)	24,4 (13,1–41,4)	60,0 (45,5–77,4)	95,4 (75,0–119,2)	59,9 (39,8–85,9)	72,2 (61,5–84,2)
RR* (95% CI)	Referent	4,1 (1,5–10,8)	5,6 (2,1–15,1)	3,9 (1,3–11,2)	4,6 (1,8–11,9)

Примечание. *RR — относительная величина в зависимости от возраста, пола, длительности и тяжести болезни, внесуставных проявлений РА, применения ГК, наличия сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), курения.

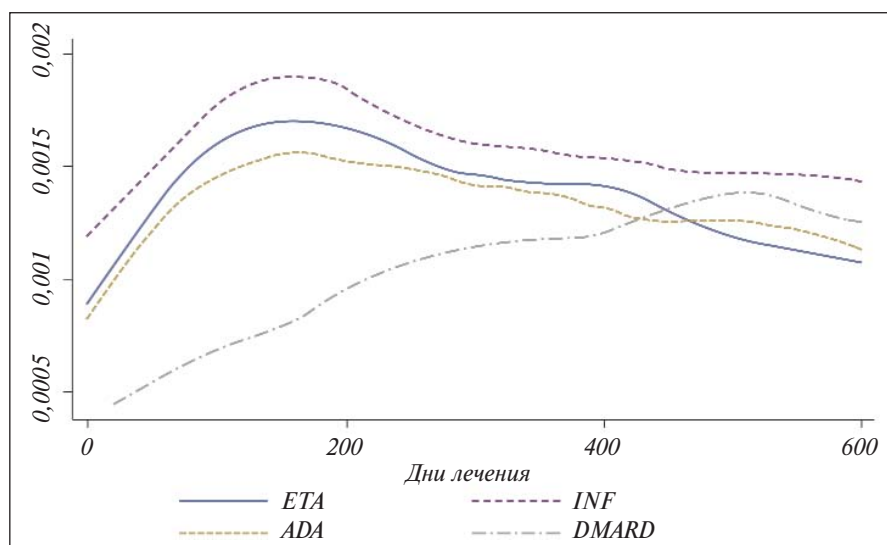


Рис. 1. Риск серьезных инфекций [24]

При лечении ритуксимабом к маю 2009 г. описаны 57 случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) [30], вызываемой JC-вирусом. 90% из них были фатальными. Из этих 57 больных у 2 была системная красная волчанка (СКВ), у 1 — РА и у 1 — иммунная тромбоцитопения. Эта вирусная инфекция была описана и до внедрения ГИБП и чаще всего отмечалась при СКВ, причем даже у пациентов, не получавших массивную иммуносупрессивную терапию, и это дает основание предполагать, что СКВ способствует развитию ПМЛ [31, 32].

Таким образом, применение ГИБП увеличивает риск развития бактериальных и вирусных инфекций, поэтому до назначения любого препарата этой группы следует проводить тщательное обследование пациентов для исключения латентной инфекции и наблюдать больных во время лечения. В США проанализировали факторы, увеличивающие риск госпита-

лизации по поводу бактериальных инфекций (табл. 6) [33]. Оказалось, что применение ингибиторов ФНО α увеличивает риск госпитализации в 2 раза, но в такой же степени увеличивают риск госпитализации и сопутствующие заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ/астма), и прием преднизолона в суточной дозе >10 мг, и еще в большей степени — наличие пролежней и болезни почек. Эти данные следует учитывать при отборе больных для терапии ГИБП.

Уже в первых РКИ ингибиторов ФНО α были выявлены случаи туберкулеза (ТБ), хотя и единичные: 14 при лечении инфликсимабом, 13 — адалимуабом и ни одного случая у 3280 больных при использовании этанер-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Таблица 5. Риск развития серьезных инфекций на фоне использования ингибиторов ФНО α : данные метаанализа и национальных регистров [25]

Когорта	Число больных	Тип анти-ФНО α	Серьезные инфекции, OR (95% CI)
Метаанализ	3493	Инфликсимаб и адалимумаб	2,0 (1,3–3,1)
Германия (RABBIT)	346 512	Инфликсимаб Этанерцепт	2,1 (0,8–5,5) 2,2 (0,9–5,4)
Швеция (ARTIS)	4167	3 ингибитора ФНО α	1,3 (1,2–1,5)
Великобритания (BSRBR)	7664 2878 1190 3596	3 ингибитора ФНО α Инфликсимаб Адалимумаб Этанерцепт	1,0 (0,7–1,6) 1,0 (0,7–1,6) 1,1 (0,7–1,7) 1,0 (0,6–1,5)
США (Unitedhealth)	2393	3 ингибитора ФНО α	1,9 (1,3–2,8)
США (Medicare)	469	3 ингибитора ФНО α	1,0 (0,6–1,7)
США (NDBRD)	6195 749 2149	Инфликсимаб Адалимумаб Этанерцепт	1,1 (0,9–1,4) 1,1 (0,6–1,9) 0,8 (0,6–1,1)

Таблица 6. Риск госпитализации по поводу бактериальных инфекций у больных РА [33]

Показатель	HR	95% CI
Использование ингибиторов ФНО α	2,0	1,3–2,9
Возраст	1,1	1,0–1,2
Инфекции в анамнезе	1,5	0,9–2,5
ХОБЛ/астма	1,9	1,2–3,1
Болезни почек	3,3	1,4–7,9
Пролежни	3,0	1,5–6,1
Сахарный диабет	1,8	1,1–2,8
Преднизолон, мг/сут:		
<5	1,5	0,8–2,7
5–10	1,5	0,9–2,6
>10	2,1	1,4–3,2

цепта [27]. Однако с учетом того, что ФНО α играет ключевую роль в образовании гранулемы путем индукции апоптоза инфицированных клеток и в ее сохранении, можно предположить, что подавление этого цитокина способно привести к активации латентного ТБ или облегчить его возникновение. Поэтому при отборе пациентов для терапии ГИБП проводится обязательный скрининг для выявления латентного ТБ и постоянное наблюдение больных для выявления случаев его активации или развития активного ТБ.

Скрининг включает [69]:

А. Выявление подозрительных на активный ТБ симптомов.

1. Симптомы воспалительного заболевания органов дыхания (респираторные симптомы):

продолжительный кашель (>2–3 нед) с выделением мокроты;

кровохарканье или легочное кровотечение.

2. Симптомы интоксикации (>2–3 нед):

повышение температуры;

слабость;

повышенная потливость, особенно ночная; потеря массы тела (>10% от идеальной) и др.

При наличии хотя бы одного из этих симптомов проводят обследование для полного исключения предположения о ТБ.

Б. Выявление факторов риска развития активного ТБ:

ВИЧ-инфекция;

сахарный диабет;

силикоз (или иные пневмокониозы);

наркомания/токсикомания;

рождение в регионах с высоким распространением ТБ;

наличие ТБ у кровных родственников или у лиц из семейного окружения;

наличие ТБ в анамнезе;

контакт с больным ТБ (в настоящем или в недавнем прошлом);

проживание или работа в тесном контакте с лицами группы высокого риска развития ТБ.

При наличии хотя бы одного из этих факторов двукратно проводят туберкулиновую пробу.

В. Туберкулиновая проба:

если проба отрицательная (отсутствует папула диаметром ≥ 5 мм) — повторно проводят пробу не менее чем через 7 дней и не более чем через 21 день (в расчете на так называемый эффект усиления, когда первое введение туберкулина стимулирует обеспечивающие иммунную память Т-клетки).

Г. Рентгенологическое исследование:

подозрение на латентный ТБ должно возникнуть при обнаружении четко очерченных очагов (так называемых плотных), а также при сочетании с очагами участков фиброза и/или утолщения плевральных листков, плевральных наслоений.

Единичные кальцинаты, плевральные изменения не являются основанием для лечения латентного ТБ. Схема скрининга больных для исключения ТБ представлена на рис. 2.

Внедрение скринингового обследования для выявления латентного ТБ привело к значительному уменьшению числа новых случаев инфекции (рис. 3, 4). Даже в Румынии на фоне высокого риска заболеваемости ТБ в 2001–2004 гг. (без скрининга на ТБ) среди 345 больных, получавших инфлик-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

симаб, выявлено 22 (6,37%) случая этой инфекции. Из них у 11 больных была легочная и у 11 – внелегочная локализация процесса. После введения скрининга в 2005–2006 гг. среди 945 больных, получающих инфликсимаб, выявлено только 5 (0,52%) случаев ТБ ($p < 0,01$) [34]. По данным испанского регистра [35], риск развития ТБ при использовании ингибиторов ФНО α до введения обязательного скрининга на ТБ составлял по сравнению с общей популяцией 19. При полном выполнении рекомендаций по скринингу на ТБ риск снизился до 1,8, а при неполном выполнении рекомендаций он составил 13, т.е. был почти в 7 раз выше. Среди ингибиторов ФНО α наибольшая частота случаев ТБ и по данным РКИ (табл. 7), и по данным национальных регистров (табл. 8) зарегистрирована при лечении инфликсимабом [35, 37]. При длительном использовании адалимумаба в клинической практике (до 7 лет – 5720 пациентов-лет; данные регистра DREAM, Нидерланды, и продленных открытых исследований DEO 19, DEO 05, DEO 37, STAR) зарегистрировано 0,27 случая ТБ на 100 пациентов-лет [38]. По данным анализа, включавшего 19 041 пациента, которые получали адалимумаб в 36 глобальных клинических исследованиях при псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, псориазе, ювенильном РА и болезни Крона в течение 10 лет, заболеваемость ТБ при РА составила 0,29 на 100 пациентов-лет [39]. В ряде стран наименьшая частота случаев ТБ отмечена при лечении этанерцептом [36].

Интересно, что при лечении тоцилизумабом 53 пациентов, имевших ТБ в анамнезе или положительную пробу Манту, зарегистрирован только 1 случай активного ТБ [40].

Несмотря на выраженную деплецию В-клеток, при лечении ритуксимабом не отмечено увеличения частоты банальных инфекций, долгое время не было и случаев ТБ [41]. В 2009 г. появилось сообщение о 3 случаях активного ТБ при длительном лечении ритуксимабом [42].

На фоне применения абатацепта выявлено 6 (0,06%) случаев ТБ, все больные проживали в эндемичных по ТБ регионах [43].

По данным японских авторов [44], отмечалось увеличение частоты развития ТБ при лечении инфликсимабом у пожилых больных: в возрасте <45 лет она составила 0,11%,

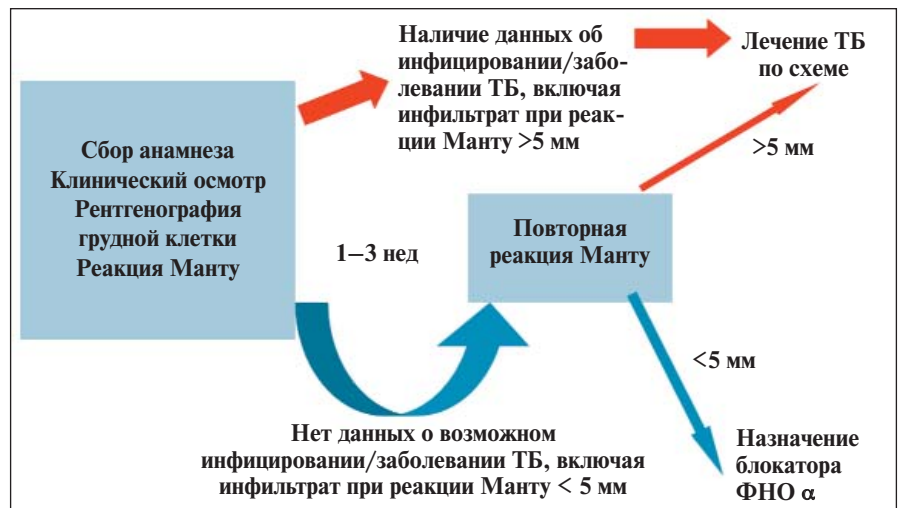


Рис. 2. Схема противотуберкулезного скрининга [69]

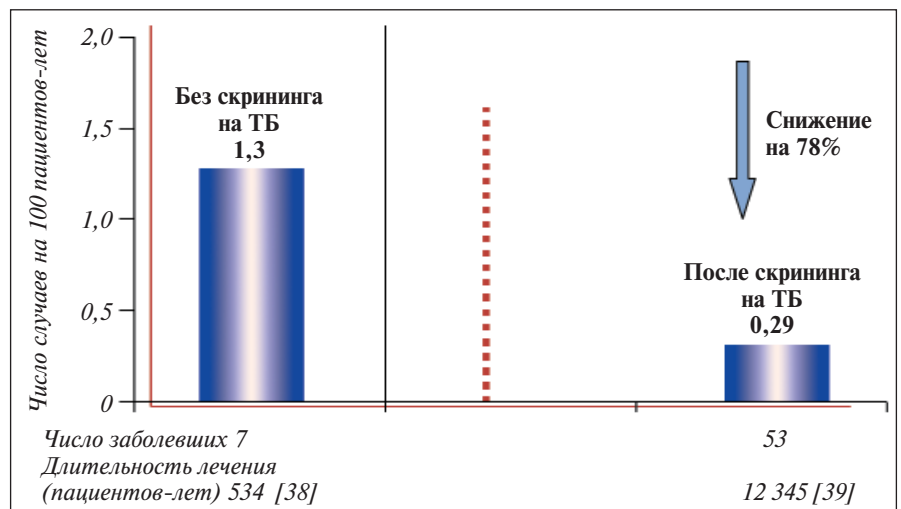


Рис. 3. Заболеваемость ТБ в клинических исследованиях адалимумаба (данные на 15.04.2007 г.)

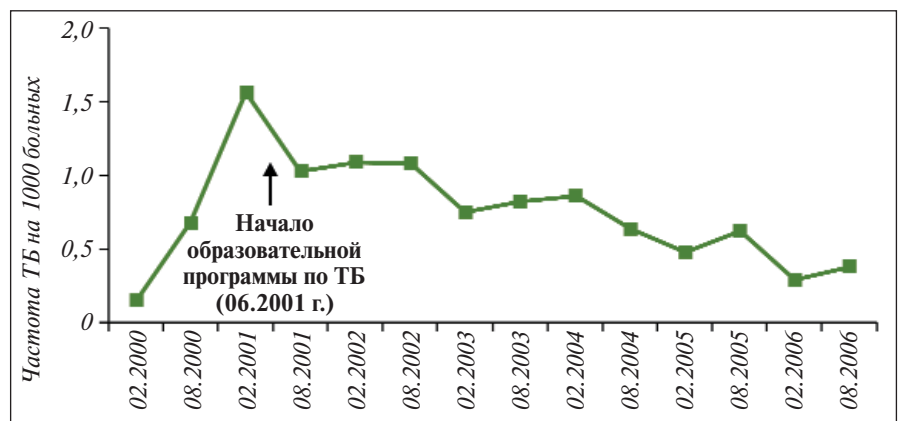


Рис. 4. Частота ТБ при лечении больных РА инфликсимабом (по данным европейских стран на 02.2000–08.2006)

45–54 лет – 0,08%, 55–64 лет – 0,12%, 65–74 лет – 0,90% и >75 лет – 0,55%.

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов риск развития активного ТБ или реактивации латентно-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 7. Сравнительная частота случаев ТБ при назначении ГИБП, по данным РКИ [14, 26, 29, 34, 39, 42, 43, 47]

Показатель	Этанерцепт	Инфликсимаб	Адалимуаб	Ритуксимаб	Тоцилизумаб	Абатацепт
Число пациентов-лет	4075	4618	18 248	1154 (1-й курс) 417,5 (2-й курс) 87,8 (3-й курс)	345 (4 мг/кг) 894 (8 мг/кг)	10 365
ТБ (RR/100 000 пациентов-лет)	0,49	1,52	0,29	3*	1*	6**

Примечание. *— число случаев ТБ; **— случаи ТБ, выявленные в эндемичных по ТБ регионах: 3 — в Мексике и по 1 — в Таиланде, Португалии и Бразилии [43].

Таблица 8. Частота ТБ при лечении ингибиторами ФНО α, по данным национальных регистров

Показатель	BIOBADASER (Испания) [35]			
	Все ингибиторы ФНО α пациентов-лет	Этанерцепт (n=1336; 1740) случаи ТБ пациентов-лет	Инфликсимаб (n=1137; 1303) пациентов-лет	Адалимуаб (n=615; 565) пациентов-лет
До внедрения скрининга	8671	41	Случаи ТБ	
После внедрения скрининга	8717	15	2	5
RR по сравнению с популяцией, до/после скрининга (95% CI)	19 (11–32)/7 (13–32)		IR на 100 000	
RR по сравнению с больными РА, не получавшими ингибиторы ФНО α, до/после скрининга	5,8 (2,5–154)/2,4 (0,8–7,2)		114 (28–459)	383 (159–921)
			176 (24–1254)	
	BSRBR (Великобритания)			
	БПВП (n=3106)	Все ингибиторы ФНО α (n=10 403)	Этанерцепт (n=5471)	Инфликсимаб (n=3714)
Число пациентов-лет	6519	31 303	13 974	9179
Случаи ТБ	0	35	7	12
Число случаев/100 000 пациентов-лет	0	111 (77–154)	50 (20–203)	131 (68–228)
		196 (112–319)		
	LOHREN (Италия) [37]			
	Все ингибиторы ФНО α	Этанерцепт (n=242)	Инфликсимаб (n=519)	Адалимуаб (n=303)
Случаи ТБ	5	1	3	1
IR на 1000 пациентов-лет (95% CI)	2,46 (0,30–4,61)	2,33 (0,00–6,88)	3,71 (0,07–7,34)	1,91 (0,00–5,65)
	RATIO (Франция) [36]			
	Общая популяция	Все ингибиторы ФНО α	Этанерцепт	Инфликсимаб
Число случаев/100 000 пациентов-лет	8,7	117 (11–223)	9,3 (0–29)	187 (0–274)
		215 (0–522)		
SIR	Referent	12,2 (10–16)	1,8 (0,7–4,3)	18,6 (13–26)
				29,3 (20–42)

	АТТРА (Чехия)			
	Все ингибиторы ФНО α	Этанерцепт (n=149)	Инфликсимаб (n=435)	Адалимумаб (n=297)
Число пациентов-лет	7366	611	1783,5	1871
Число случаев ТБ: абс. %	11 1,2	1 0,67	7 1,6	3 1,0

го ТБ отмечен для всех ингибиторов ФНО α. Поэтому и скрининг на эту инфекцию обязателен как до, так и в процессе лечения [45]. В Обновленном консенсусе EULAR по терапии ГИБП 2008 г. [46] указано, что риск развития активного (или реактивация латентного) ТБ отмечен при применении всех ингибиторов ФНО α. Этот риск увеличивается при терапии ГК. Внедрение жесткого скрининга на ТБ в клиническую практику позволяет снизить риск развития активного ТБ до общепопуляционной нормы [35].

Различия в частоте развития ТБ при использовании ингибиторов ФНО α не столь значимы, чтобы можно было выбрать один из них при наличии факторов риска развития или активации ТБ. А низкая частота выявления (или отсутствие) ТБ при использовании абатацепта, ритуксимаба и особенно тоцилизумаба требует проверки временем.

Малигнизация

Малигнизация включает все злокачественные новообразования за исключением немеланомного рака кожи. Об увеличении частоты развития новообразований у больных РА по сравнению с популяцией сообщалось и ранее [48, 49]. Большинство исследований показали, что общая частота солидного рака у больных РА незначительно отличается от таковой в общей популяции [50, 51], хотя пациенты с РА имеют более высокий риск развития лимфомы и рака легких [48].

В последнее время активно анализировалась частота развития новообразований на фоне терапии ГИБП. По данным метаанализа 9 клинических исследований инфликсимаба или адалимумаба [52], показано увеличение риска малигнизации при лечении этими ингибиторами ФНО α по сравнению с таковым у больных, получавших плацебо. Развитие злокачественных опухолей было отмечено у 24 (0,8%) из 3493 больных, получивших по крайней мере одну дозу ингибитора ФНО α, и у 2 (0,2%) из 1512 больных группы плацебо; таким образом, при лечении ингибиторами ФНО α риск увеличился в 3 раза (ОР 3,3, 95% ДИ 1,2–9,1) [52]. Риск в основном повышался у больных, по-

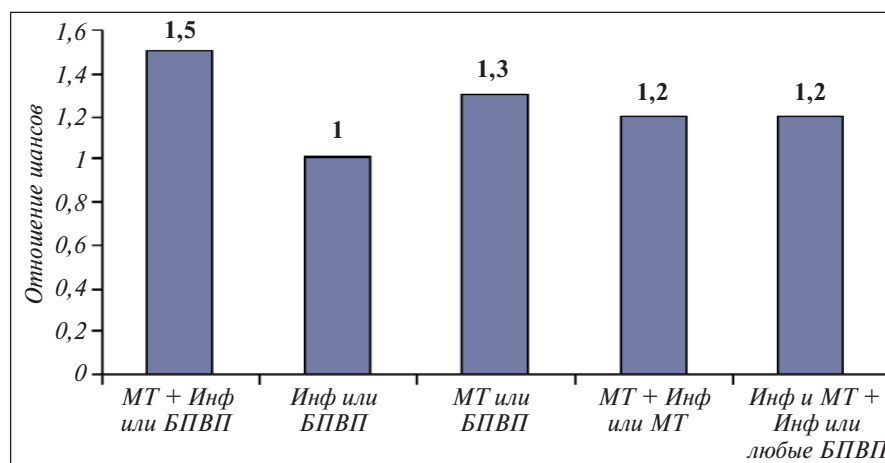


Рис. 5. Связь между лечением инфликсимабом или БПВП и развитием лимфом при РА [58].
Инф – инфликсимаб

Таблица 9. Риск развития новообразований при РА [54]

Показатель	Все больные РА, SIR (95% CI)	Больные РА, леченные ГИБП, OR (95% CI)
Все формы рака, кроме немеланомного рака кожи	1,0 (1,0–1,1)	1,0 (0,8–1,2)
Грудная клетка	0,8 (0,6–0,9)	0,9 (0,5–1,3)
Предстательная железа	0,8 (0,6–1,0)	0,9 (0,4–1,9)
Легкие	1,2 (1,0–1,4)	1,1 (0,7–1,8)
Мочевой пузырь	0,8 (0,5–1,0)	0,5 (0,1–1,5)
Неходжкинская лимфома	1,7 (1,3–2,2)	0,7 (0,3–1,5)
Лейкемия	1,7 (1,2–2,4)	1,2 (0,5–3,1)
Кишечник	0,5 (0,4–0,6)	0,8 (0,3–1,7)
Меланома	1,7 (1,3–2,3)	2,3 (0,9–5,4)

лучавших препараты в более высоких дозах, чем предусмотрено инструкцией; при применении их в более низких дозах увеличения риска развития злокачественных опухолей не выявлено [53]. При этом в ряде эпидемиологических исследований зарегистрировано отсутствие риска увеличения малигнизации в целом или частоты развития солидного рака при лечении ингибиторами ФНО α по сравнению с больными, не получающими эти препараты или получающими МТ [54–56]. При применении этанерцепта в течение 10 лет отмечено 8 случаев развития рака (0,11%; в контроле 0,11%): 3 случая ра-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Таблица 10. Частота развития лимфом, по данным национальных регистров

Показатель	Контроль без МТ и ГИБП	МТ	Все ингибиторы ФНО α	Этанерцепт	Инфликсимаб	Адалимуаб
Национальный банк данных ревматических болезней (США) [59]						
Число больных	3504	6396	8614	2149	5233	Н.д.
Число пациентов-лет	7122	12 147	10 012	3474	4913	Н.д.
Число случаев	5	10	14	5	6	Н.д.
SIR (95% CI)	1,3 (0,5–3,1)	1,5 (0,8–2,7)	2,9 (1,7–4,9)	3,5 (1,5–8,4)	2,2 (1,0–4,9)	Н.д.
Частота на 1000 пациентов-лет	0,70	0,82	1,39	1,44	1,22	Н.д.
RATIO (Франция) [25]						
Число случаев	74		31	6	17	8
SIR по отношению к больным РА	3,30 (1,17–9,30)		2,3 (1,6–3,3)	0,9 (0,4–1,8)	3,88 (2,41–6,23)	3,30 (1,65–6,59)
SIR по отношению к популяции			2,4 (1,7–3,2)	0,9 (0,4–1,8)	3,88 (2,41–6,23)	3,30 (1,65–6,59)
ARTIS (Швеция) [55]						
Число больных	53 067	4160				
Число пациентов-лет	297 102	9715				
Число случаев лимфом	319	9				
RR (95% CI)	1,0 reference	1,1 (0,6–2,1)				

ка груди и 1 — рака предстательной железы, по 1 случаю хронической лимфоцитарной лейкемии, плоскоклеточного рака языка, базальноклеточной карциномы, болезни Боуэна [57].

Большинство исследователей по данным РКИ отмечали, что лечение рядом ГИБП связано с увеличением риска развития лимфомы [52, 56], однако при проведении больших эпидемиологических исследований эти данные не подтвердились [57]. На рис. 5 показано, что соотношение шансов развития лимфом при лечении почти 20 000 больных РА практически одинаково при терапии БПВП, в том числе и МТ, и комбинацией инфликсимаба с БПВП [58]. В крупном когортном исследовании у больных РА оценивали независимые факторы риска развития лимфомы. Основным фактором риска была высокая воспалительная активность, а не лечение (ни один больной не получал ГИБП, так как исследование проводилось в 1964–1995 гг.) [59]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что нарушения иммунной функции при РА повышают риск развития лимфомы независимо от медикаментозной терапии. Таким образом, подавление активности воспаления при РА должно уменьшать или по крайней мере не увеличивать риск развития лимфомы, что подтверждается эпидемиологическими исследованиями и данными национальных регистров [55].

При лечении ингибиторами ФНО α в большинстве случаев развивались неходжкинские лимфомы в среднем через 10–21 мес. Чаше они выявлялись у мужчин в возрасте >65 лет. В клинической практике частота лимфомы при лечении ин-

гибиторами ФНО α составила 0,01–0,03 на 100 пациентов-лет, а в общей популяции >65 лет ожидаемая частота лимфомы достигает 0,07 на 100 пациентов-лет [база данных SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute (программа Национального института рака)] [60]. Данные о риске развития различных новообразований представлены в табл. 9 [54]. В целом за весь период использования инфликсимаба зарегистрирован 451 случай лимфомы на 2 565 567 пациентов-лет его применения. Эти сообщения поступили спонтанно в 358 случаях, зарегистрированы в клинических исследованиях — в 35 и в регистрах — в 59. Кумулятивная частота лимфомы при лечении инфликсимабом составила 0,18 на 1000 больных. По данным разных регистров, частота развития лимфом при лечении различными ингибиторами ФНО α отличается (табл. 10). По данным Национального банка ревматических болезней США, риск развития лимфомы был выше при использовании этанерцепта, а по данным французского регистра, — инфликсимаба. На фоне лечения больных РА ритуксимабом развития новообразований не зарегистрировано. В клиническом исследовании тоцилизумаба II фазы в Японии у 1 женщины зарегистрирована активация серьезной вирусной инфекции (вирус Эпштейна–Барр — ЭБВ), осложнившейся неходжкинской лимфомой со смертельным исходом. У больной до лечения отмечалось увеличение уровня ЭБВ ДНК в плазме, однако она была включена в исследование без дальнейшего контроля этого показателя. В крови еще нескольких пациентов выявлялось уве-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Таблица 11. Частота появления антинуклеарного фактора (АНФ), антител к ДНК (аДНК) и развития аутоиммунных состояний при лечении ГИБП [6, 7, 19, 21, 39, 66]

Показатель	Контроль	Инфликсимаб	Адалимуаб	Абатацепт
Число больных			12 345	
Число пациентов-лет			18 284	10 365
Демиелинизирующие заболевания	0	2*	0,05	0,01
СКВ/волчаночноподобный синдром	0	0,2%	0,07	0,05/0,01
Синдром Шегрена	—	—	—	0,19
АНФ	25–11,8	50%	16,1	—
аДНК	0	17%	12%	—

Примечание. * — число больных. СКВ — системная красная волчанка.

личение уровня ЭБВ ДНК, лечение тоцилизумабом более 1 года не вызывало у них серьезных НЯ. В РКИ при использовании тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг выявлено 9 случаев новообразований, в дозе 8 мг/кг — 8 случаев и в контроле — 6 случаев (отношение на 100 пациентов-лет соответственно 1,6; 0,7 и 0,7), что позволяет констатировать отсутствие увеличения риска малигнизации при использовании этого препарата. Не отмечено и увеличения частоты случаев новообразований в зависимости от длительности лечения тоцилизумабом [13]. Однако небольшое количество больных не позволяет сделать окончательный вывод о безопасности препарата в отношении развития новообразований.

Данные о частоте новообразований при использовании абатацепта базируются на данных РКИ, включивших 4150 больных, и сравниваются с данными базы данных рака в популяции. Стандартизированный относительный риск (SIR) составил для абатацепта 0,82 (95% CI 0,61–1,08) для всех новообразований (исключая немеланомный рак кожи); 0,41 (95% CI 0,17–0,85) для рака груди; 0,32 (95% CI 0,04–1,16) для колоректального рака; 1,51 (95% CI 0,80–2,59) для рака легких и 2,17 (95% CI 0,70–5,07) для лимфомы, что не превышает риска развития малигнизации у больных РА и в общей популяции [61]. Риск развития лимфом на фоне терапии абатацептом сравнивали с таковым у больных РА, леченных только БПВП в 5 когортах: популяция больных РА Британской Колумбии; данные Национального банка ревматических болезней США; база данных общей практики Великобритании (GPRD); база данных Норфолкского регистра Великобритании (NOAR) и база данных Шведского регистра раннего РА (Sweden ERA) [61]. Был вычислен SIR инцидентов лимфом при лечении абатацептом и инцидентов лимфом у когорт больных, получавших БПВП, который составил: 0,60 по сравнению с таковым в когорте Британской Колумбии ($n=12\ 337$); 0,85 — с когортой Национального банка ревматических болезней США ($n=10\ 499$); 1,17 — с когортой GPRD ($n=14\ 467$); 0,95 — с когортой NOAR ($n=523$); 1,23 — с когортой Sweden ERA ($n=3703$). Общий SIR составил 0,89 (95% CI 0,36–2,15) по сравнению со всеми когортами больных РА [62]. Эти

данные свидетельствуют об отсутствии увеличения риска развития лимфом на фоне лечения абатацептом.

Нежелательные эффекты ГИБП, связанные с особенностями фармакодинамики препаратов

Появление нейтрализующих антител связано преимущественно с применением моноклональных антител. В клинических исследованиях частота антител к инфликсимабу составила 14% у пациентов с сопутствующей иммуносупрессивной терапией и 24% у пациентов без сопутствующей иммуносупрессивной терапии [63]. У больных РА частота появления нейтрализующих антител уменьшалась при увеличении дозы препарата. При монотерапии инфликсимабом в дозе 1 мг/кг она составила 53%; 3 мг/кг — 18% и 10 мг/кг — 7%; а в комбинации с МТ — соответственно 15; 7 и 0%. Частота появления антител была в 2–3 раза выше при нерегулярном курсе терапии и развитии инфузионных реакций [63]. В пилотных исследованиях частота появления антител к адалимумабу составила 5,5% (по сравнению с 0,5% при использовании плацебо) [64]. При монотерапии адалимумабом антитела обнаруживались в 6–12% случаев, а при комбинации его с МТ — в 1% [65].

Развитие аутоиммунных состояний. В табл. 11 представлены данные, характеризующие частоту появления лабораторных маркеров аутоиммунных синдромов и аутоиммунных НЯ при использовании инфликсимаба, адалимумаба и абатацепта, которые указывают на незначительную распространенность этих НЯ [6, 7, 21, 66].

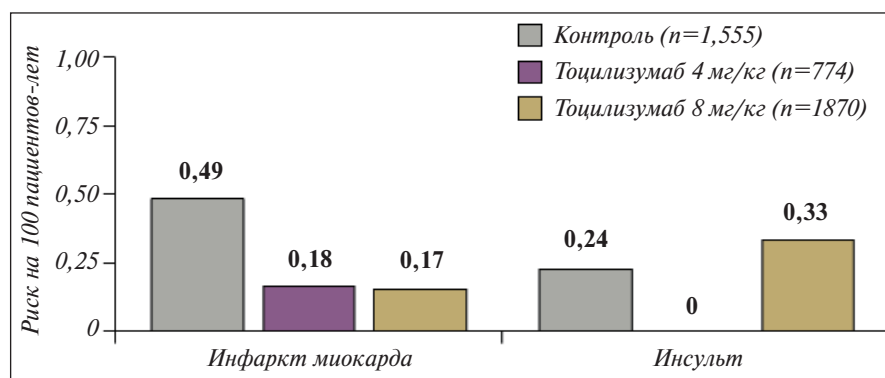


Рис. 6. Риск развития инфаркта миокарда и инсульта при лечении тоцилизумабом (клинические данные на 06.02.2009 г.; общий риск по всем леченым популяциям по сравнению с контролем) [13]

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

К фармакодинамическим эффектам тоцилизумаба относятся уменьшение числа нейтрофилов (связывание мембранных рецепторов к ИЛ 6 на поверхности нейтрофилов), повышение концентрации печеночных аминотрансфераз (ИЛ 6 является протектором гепатоцитов от апоптоза и индуктором пролиферации и генерации печеночных клеток), уровня общего холестерина, его фракций и триглицеридов (быстрое и достоверное снижение содержания СРБ может сопровождаться повышением уровня липидов) [67, 68].

Обычно у многих больных регистрируется нейтропения 1-й (1500/мм³) и 2-й степени (<1500–1000/мм³) степени тяжести; у 4% больных – 3–4-й степени. Она возникает уже через 3–7 дней после начала лечения тоцилизумабом, наблюдается в течение всего периода лечения и не ассоциируется с увеличением числа инфекционных НЯ. При абсолютном количестве нейтрофилов <1000/мм³ лечение следует прервать, при восстановлении числа нейтрофилов до >1000/мм³ лечение возобновляют с дозы 4 мг/кг и увеличивают ее до 8 мг/кг под контролем клинико-лабораторных показателей. Нейтропения <0,5·10⁹/л является показанием для отмены лечения тоцилизумабом.

Уровень аминотрансфераз, более чем в 1–3 раза превышающий норму, отмечается у 32–43% больных, получающих тоцилизумаб, в 3–5 раз – у 1–4% больных и в 5 раз – у 0,7–1,3%. Такая же частота повышения содержания аминотрансфераз отмечалась и при лечении инфликсимабом (соответственно у 34; 4 и <1% больных). При 1–3-кратном повышении уровня печеночных ферментов следует модифицировать дозу МТ, и при сохранении повышенного уровня АЛТ, АСТ дозу тоцилизумаба снижают до 4 мг/кг до нормализации

этих параметров, а затем вновь повышают до 8 мг/кг (при лечении инфликсимабом либо уменьшают дозу в инфузии, либо увеличивают интервалы между инфузиями). При 3–5-кратном повышении уровня АЛТ, АСТ лечение временно прерывают до его снижения. При персистенции повышенного уровня аминотрансфераз лечение прекращают.

Повышение уровня общего холестерина встречается у 24% больных, получающих тоцилизумаб, его фракций низкой плотности – у 15% уже через 6 нед терапии. В большинстве случаев изменений атерогенного индекса не отмечается. Повышение параметров липидов носит устойчивый характер и требует назначения статинов, что приводит к нормализации показателей. При этом в когорте больных, получавших тоцилизумаб, не было увеличения частоты инфаркта миокарда или инсульта (рис. 6) [13].

Таким образом, терапия ГИБП требует тщательного скрининга больных до начала лечения для исключения инфекционных заболеваний (в том числе ТБ) или высокого риска их развития (хронические язвы голеней, сахарный диабет тяжелого течения, персистирующая легочная инфекция, наличие мочевого катетера), а также онкологических заболеваний и опухолей в анамнезе, тяжелой патологии внутренних органов. При соблюдении правил отбора больных и мониторинга возможных НЯ терапия ГИБП переносится не хуже, чем терапия БПВП. Тем не менее при выборе препарата следует учитывать исходное состояние печени, наличие сопутствующих хронических инфекционных заболеваний (пиелонефрит, бронхит и др.), кардиоваскулярный риск, наличие в анамнезе нейтропении в ответ на использование БПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под ред. В.А. Насоновой и Е.Л. Насонова. М., Литтера, 2003;506 с.
2. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит – модель атеротромбоза. РМЖ 2005;13(8):509–12.
3. Riise T., Jacobsen B.K., Gran J.T. et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. Clin Rheum 2002;20:123–7.
4. Smolen J., Van der Heijde D.M., StClair E.W. et al. Prediction of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: Results from ASPIRE trial. Arthr Rheum 2006;54:702–10.
5. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. Arthr Rheum 2004;50:1051–65.
6. Breedveld F.C., Weisman M.N., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthr Rheum 2006;54:26–37.
7. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthr Rheum 2003;48:35–45.
8. Emery P., Breedveld F.C., Hall S. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. Lancet 2008;372:375–82.
9. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthr Rheum 2006;54:1390–400.
10. Smolen J., Andre Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008;371:987–97.
11. Genovese M.C., Schiff M., Luggen M. et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. Ann Rheum Dis 2008;67:547–54.
12. Khanna D., McMahon M., Furst D.E. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonist. Drug Safety 2004;27:307–24.
13. Van Vollenhoven R.F., Siri D., Furie R. et al. Long-term safety and tolerability of Tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and a mean treatment duration of 2.4 years. Arthr Rheum 2009;60(Suppl. 10):S731, ACR 2009, Presentation 1955.
14. Vander Cruyssen B.J. et al. Four year follow-up of infliximab in rheumatoid arthritis patients refractory to multiple DMARD treatment: long-term clinical effect and prediction of attrition. Arthr Rheum 2006;54(Suppl. 9):s234–5.
15. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. и др. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (Ремикейд) при ревматоидном артрите: предварительные результаты. Тер арх 2003;5:9–12.
16. Van Vollenhoven R.F., Emery P., Binham C.O. et al. Long-term safety of Rituximab: long-term follow-up of the RA clinical trials and retreatment population. Arthr Rheum 2009;60(Suppl. 10):S730 (abstr.1952).
17. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with Adalimumab (a human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. Arthr Rheum 2004;50:1400–11.
18. ENBREL Prescribing Information, Immunex Corporation, Seattle, Wash.
19. U.S. Package Insert of Humira.
20. Инструкция по применению препарата Ремикейд от 21.04.2006.
21. Westhovens R., Robles M., Ximenes A.D. et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis factors. Ann Rheum Dis 2009; 5 Jan, online, DOI:10.1136/ard.2008.101121
22. Emery P., Durez P., Dougados M. et al. Efficacy of Abatacept in delaying the development of rheumatoid arthritis (RA) in adult patients with undifferentiated inflammatory arthritis at high risk of developing RA.

Лечение сегодня ради завтра



Я КАТАЛСЯ,



Я КАТАЮСЬ,



Я БУДУ КАТАТЬСЯ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА

Международное непатентованное название: АДАЛИМУАБ. Регистрационный номер ЛС-002422 от 10.09.2008. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

Состав: в 0,8 мл раствора содержится — **Активное вещество:** адалимуаб — 40,0 мг. **Фармакологические свойства.** Адалимуаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. **Показания к применению.** Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). Активный анкилозирующий спондилит. Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) при неадекватном ответе на традиционную терапию или при неэффективности (или снижении эффективности) инфликсимаба. **Противопоказания:** гиперчувствительность к адалимуабу или любому его вспомогательным компонентам, беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет), инфекционные заболевания, в том числе туберкулез. **С осторожностью:** демиелинизирующие заболевания. **Предостережения, Инфекции.** При лечении блокаторами ФНО, включая Хумиру, наблюдались серьезные инфекции, редкие случаи туберкулеза и оппортунистические инфекции. Хумиру не следует назначать больным с активными инфекциями, в том числе хроническими или очаговыми. Лечение может быть начато только после того, как будет достигнут контроль инфекции, включая туберкулез. **Гепатит В.** Применение блокаторов ФНО может сопровождаться реактивацией вируса гепатита В (HBV) у инфицированных пациентов-носителей этого вируса. Вопрос о назначении носителям HBV терапии блокаторами ФНО должен решаться с учетом возможного риска для пациента. **Неврологические осложнения.** Врачи должны соблюдать осторожность при назначении Хумиры больным с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. **Злокачественные опухоли.** В контролируемых исследованиях частота злокачественных опухолей, включая лимфому у больных, получавших блокаторы ФНО, была выше, чем у пациентов контрольных групп. В длительных клинических исследованиях Хумиры частота развития злокачественных новообразований соответствовала данному показателю у пациентов такого же возраста, пола и расы в общей популяции. Необходимо соблюдать особую осторожность при решении вопроса о лечении Хумирой у таких пациентов. **Меры предосторожности. Аллергические реакции.** В клинических исследованиях серьезные аллергические реакции на фоне применения Хумиры встречались редко. Немедленно прекратить терапию Хумирой и назначить соответствующее лечение. Колпачок иглы содержит латекс, который может вызвать тяжелые аллергические реакции у пациентов с гиперчувствительностью к латексу. **Туберкулез и другие оппортунистические инфекции.** Перед началом лечения Хумирой всех больных необходимо обследовать для исключения активного и неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо собрать подробный медицинский анамнез, в том числе выяснить наличие контактов с больными активным туберкулезом и уточнить, проводилась ли и/или проводится ли иммуносупрессивная терапия. Следует провести скрининговые исследования (например, рентгенографию органов грудной клетки или туберкулиновую пробу). Необходимо принимать во внимание возможность ложно-отрицательных туберкулиновых проб, особенно у тяжелобольных пациентов и пациентов в состоянии иммунодефицита. Если диагностирован активный туберкулез, начинать лечение Хумирой не следует. При латентном туберкулезе перед началом лечения Хумирой следует провести противотуберкулезное профилактическое лечение. Пациентов следует информировать о необходимости обращения к врачу при появлении признаков туберкулезной инфекции (стойкий кашель, понижение веса, субфебрильная температура). **Гематологические осложнения.** При лечении блокаторами ФНО описаны редкие случаи панцитопении, включая апластическую анемию. У больных с серьезными изменениями крови следует рассмотреть вопрос об отмене Хумиры. **Вакцинация.** Больным, получающим Хумиру, может проводиться вакцинация (исключение составляют живые вакцины). **Хроническая сердечная недостаточность.** Хумиру специально не изучалась у больных хронической сердечной недостаточностью. Врачи должны соблюдать осторожность при назначении Хумиры больным сердечной недостаточностью и тщательно наблюдать их. **Аутоиммунные процессы.** Терапия Хумирой может сопровождаться образованием аутоантител. Хумиру необходимо отменить, если у пациента в процессе лечения развиваются признаки волчаночноподобного синдрома. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза Хумиры у взрослых больных ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении Хумиры терапия глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, анальгетиками, салицилатами, метотрексатом и другими базисными препаратами может быть продолжена. У некоторых больных, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения Хумиры до 40 мг один раз в неделю. Хумиру должна применяться под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения технике подкожных инъекций, больные могут самостоятельно вводить себе Хумиру. Хумиру вводят под кожу бедра или живота. Адалимуаб не следует смешивать в одном шприце или флаконе с любыми другими лекарственными препаратами. **Побочное действие.** Инфекция верхних и нижних дыхательных путей (включая пневмонию и бронхит), инфекция мочевыводящих путей, покраснение зева, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, изъязвление слизистой оболочки полости рта, рвота, метеоризм, запор, поверхностная грибковая инфекция (включая поражения кожи и ногтей), сепсис, суставная и раневая инфекции, абсцесс, инфекция кожи (включая импетиго), инфекция волосистой части головы (включая фолликулит и карбункул), паронихия, инфекция зубов и пародонта, инфекция уха, гастроэнтерит, кандидоз полости рта и глотки, вагинальные инфекции (включая грибковую), вирусная инфекция, папиллома кожи, анемия, лимфопения, лейкопения, лейкоцитоз, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения, реакции гиперчувствительности, сезонная аллергия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, анорексия, снижение аппетита, гипергликемия, повышение или снижение массы тела, депрессия, тревожные расстройства (включая нервозность и агитацию) бессонница, спутанность сознания, головная боль, головокружение, парестезии, извращение вкуса, мигрень, сонливость, обморок, неврастгия, тремор, нейропатия, конъюнктивит, блефарит, боль, покраснение, сухость глаза, отек века, глаукома, боль, звон в ушах, артериальная гипертензия, гематомы, тахикардия, сердцебиение, кашель, боль в горле, заложенность носа, одышка, астма, дисфония, легочная крепитация, изъязвление слизистой оболочки носа, отек верхних дыхательных путей, покраснение зева, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, изъязвление слизистой оболочки полости рта, рвота, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфагия, гастрит, колит, геморрой, геморроидальное кровотечение, везикулярная сыпь в ротовой полости, зудящая боль, сухость во рту, гингивит, изъязвление языка, стоматит, сыпь, кожный зуд, выпадение волос, ночные поты, экзема, дерматит, псориаз, крапивница, экхимозы, пурпура, акне, язвы на коже, ангионевротический отек, изменение ногтевой пластины, реакция фотосенсибилизации, шелушение кожи, ревматоидные узелки, артралгия, боль в конечностях, боль в спине и плечевом поясе, мышечные судороги, миалгия, припухлость суставов, синовит, бурсит, тендинит, гематурия, дизурия, никтурия, полиакнурия, боль в области почек, меноррагия, реакции в месте инъекции повышенная утомляемость (включая астению), гриппоподобный синдром. **Отклонения лабораторных показателей:** частые: повышение активности печеночных ферментов (включая аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу). **Взаимодействие с другими препаратами.** У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат нет необходимости в коррекции дозы адалимуаба или метотрексата. **Условия хранения:** При температуре от 2 до 8°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в местах, недоступных для детей.

Более подробная информация приведена в инструкции по препарату. Информация для специалистов здравоохранения.

- Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. II):89.
23. Frederick W. Treatment for Rheumatoid Arthritis and the Risk of Hospitalization for Pneumonia. *Arthr Rheum* 2006;54:628–34.
 24. Dixon W.G., Symmons P.M., Lunt M. et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthr Rheum* 2007;56:2904–86.
 25. Mariette X. Clinical case and are the objective futures that may drive the choice between different anti TNF α Wyeth Dermatology and Rheumatology Summit. Amsterdam, 2008.
 26. Strand V., Yasici Y. Interleukin 6 inhibition. Tolerability profile and clinical implication. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2007;65(Suppl. 1):S21–4.
 27. Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит, вооружен. *Клин микробиол антимикробн химиотер* 2006;8:1–11.
 28. Remicade® Prescribing Information. Centocor Inc 2006.
 29. Symmons D.P., Silman A.J. The world of biologics. *Lupus* 2006;15:122–6.
 30. Calabrese L.H., Molloy E.S. Rituximab and PML risk — informed decisions needed! *Nature Reviews Rheumatol* 2009;5(10):528–9.
 31. Calabrese L.H., Molloy E.S., Huang D. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthr Rheum* 2007;56:2116–8.
 32. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? *Autoimm Rev* 2008;8:144–6.
 33. Curtis J.R. et al. Tumor necrosis factor- α antagonists increase risk of hospitalization with a bacterial infection among rheumatoid arthritis patients. *Arthr Rheum* 2006;54(Suppl. 9):S517.
 34. Balanescu A. et al. Tuberculosis in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab — the Romanian experience. *Arthr Rheum* 2006;54(Suppl. 9):S405.
 35. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Descalzo M.A. Tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthr Care & Researc* 2007;57(5):756–71.
 36. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective french research axed tolerance of biotherapy registry. *Arthr Rheum* 2009;60:1884–94.
 37. Favalli E.G., Desiati F., Atzeni F. et al. Serious infections during anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimm Rev* 2009;8:266–73.
 38. Schiff M.H., Burmester G.R., Kent J.D. et al. Safety analysis of adalimumab (Humira) in global clinical trials and US post marketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889–94.
 39. Burmester G.R., Mease P., Dijkmans B.A.C. et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1863–9.
 40. Emery P. Biography of Tocilizumab for rheumatoid arthritis. NowPharma LTD, UK, 2009, 58 pp.
 41. Cohen S.D., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty four weeks. *Arthr Rheum* 2006;54:2793–806.
 42. Latorrel M.C., Valero Y.S. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and disseminated and latent tuberculosis: long term follow up. 21 *Rheumatology, Clinica de Artritis y Rehabilitacion, Bogota*; 2 *Rheumatology, Clinica de Artritis y Rehabilitacion, Bogota, Colombia*, 2009 [SAT0061].
 43. Smitten A., Simon T., Qi K. et al. Hospitalized infections in the Abatacept RA clinic development program: an epidemiological assessment with > 10,000 person-years of exposure. *Arthr Rheum* 2008;52:Suppl. 9(Suppl.), poster 12.
 44. Dabbous O. et al. Impact of age on outcomes of Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: the post marketing surveillance trial. *Arthr Rheum* 2006;54(Suppl. 9), S421.
 45. Saag K.S., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthr Care & Research* 2008;59:762–84.
 46. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkman B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008;67:iii2–25.
 47. Lipsky P.E., van der Heide D.M., StClair E.W. et al. Infliximab and metotrexate in treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
 48. Smitten A.L., Simon T.A., Hochberg M.C. et al. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2008;10:R45.
 49. Chakravarty E.F., Genovese M.C. Associations between rheumatoid arthritis and malignancy. *Rheum Dis Clin North M.* 2004;30:271–84.
 50. Mellemjaer L., Linet M.S., Gridley G. et al. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996;32A:1753–7.
 51. Framklin J., Lunt M., Bunn D. et al. Influence of inflammatory polyarthritis on cancer incidence and survival. *Arthr Rheum* 2007;56:2886–95.
 52. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J. et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275–85.
 53. Dixon W., Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. *Arthr Res Ther* 2006;8:111.
 54. Wolfe F., Michaud K. Biologic treatment of the rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthr Rheum* 2007;56:2886–95.
 55. Askling J., Forel C.M., Drandt L. et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421–6.
 56. Geborek P., Bladstrom A., Turesson C. et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699–703.
 57. Weinblatt M.E., Genovese M.C., Kremer J.M. et al. Safety and efficacy of Etanercept (Enbrel) treatment in North American patients with early and long-standing rheumatoid arthritis: 1 year of clinical experience. ACR presentation, 2008, abstr. 1007.
 58. Wolfe F., Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19562 patients during 89710 person-years of observation. *Arthr Rheum* 2007;56:1433–9.
 59. Baecklund E., Iliadou A., Askling J. et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:692–701.
 60. Keystone E.C. Safety of biologic therapies — an update. *J Rheumatol* 2005;74:8–12.
 61. Simon T.A. et al. Standardized incidence ratios of malignancies from published literature of Abatacept-treated patients compared with the general population. *Ann Rheum Dis* 2008; DOI: 10.1136 / ard.2008.097527 on line.
 62. Smitten A. et al. Standardized incidence ratios of lymphoma from published Abatacept literature compared with non-biological DMARD RA cohorts. *Arthr Rheum* 2008;59(Suppl. 9):S787.
 63. Infliximab. Summary of product characteristics. <http://www.emea.europa.eu>
 64. Adalimumab. Summary of product characteristics. <http://www.emea.europa.eu>
 65. Anderson P.J. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their immunogenicity profiles. *Semin Arthr Rheum* 2005;34(Suppl. 1):19–22.
 66. Robinson W.H., Genovese M.C., Moreland L.W. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor antagonist. *Arthr Rheum* 2001;44:1977–83.
 67. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with Tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the Tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthr Rheum* 2008;58:2968–80.
 68. Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improved treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biological: result from 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008. doi: 10.1136/ard.2008.092932 online
 69. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО α . Пособие для врачей. под ред. акад. РАМН, главного специалиста эксперта-фтизиатра Минздравсоцразвития России, директора НИИ физиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова М.И.Перельмана и директора ГУ Института ревматологии РАМН акад. РАМН, проф. Е.Л. Насонова. М., 2008.