

Анализ нежелательных явлений при использовании генно-инженерных биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов у пациентов с ревматоидным артритом

Е.Н. Кольцова¹, профессор Г.В. Лукина^{1,2}, к.м.н. Е.И. Шмидт³,
к.м.н. К.А. Лыткина⁴, д.м.н. Е.В. Жилыев^{5,6,7}

¹ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

²ГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

³ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

⁴ГБУЗ ГКБ № 4 ДЗМ, Москва

⁵АО «ЕМЦ», Москва

⁶ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

⁷РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: в связи с расширением использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) в ревматологии, и в частности в лечении ревматоидного артрита (РА), изучение связанных с их приемом нежелательных явлений в условиях реальной клинической практики становится важной задачей. Интерес также представляет взаимосвязь между используемыми препаратами и побочными эффектами.

Цель исследования: описание и анализ нежелательных явлений, наблюдаемых у пациентов с РА, на фоне лечения ГИБП и тсБПВП в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы: в исследование включены пациенты с РА из Московского единого регистра артритов (МЕРА), получающие лечение биологическими препаратами или тофацитинибом. Все пациенты соответствовали критериям EULAR/ACR (2010) для РА. При каждом посещении пациент заполнял анкеты о значимых медицинских событиях, произошедших с момента предыдущего посещения, об изменениях в медикаментозной терапии и немедикаментозных медицинских вмешательствах.

Результаты исследования: анализ включал 1217 лечебных мероприятий у 661 пациента. Средний возраст пациентов составил 58,7±12,9 года. Среднее время наблюдения — 5,3 года. 537 (81,2%) пациентов были серопозитивными. Для лечения использовались 8 биологических ГИБП (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, инфликсимаб, абатацепт, тоцилизумаб, ритуксимаб, голимумаб) и тсБПВП (тофацитиниб). Наиболее часто выявляемыми побочными эффектами являлись инфекционные заболевания, а именно острые инфекции дыхательных путей. Среди серьезных инфекционных заболеваний были: абсцесс — 2 (0,60%) случая, рожистое воспаление — 1 (0,30%), флегмона — 2 (0,60%), пневмония — 9 (2,70%). Основными нежелательными явлениями, вызвавшими отмену препарата, были инфекционные заболевания, аллергические реакции, лекарственный гепатит, значительные изменения показателей крови, стоматит и др.

Заключение: анализ показывает, что побочные эффекты, связанные с биологическими препаратами и тсБПВП, являются клинически значимой проблемой. Инфекционные заболевания остаются наиболее серьезными и частыми среди этих нежелательных явлений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, селективные иммуносупрессоры, биологическая терапия, нежелательные явления, инфекционные осложнения.

Для цитирования: Кольцова Е.Н., Лукина Г.В., Шмидт Е.И. и др. Анализ нежелательных явлений при использовании генно-инженерных биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов у пациентов с ревматоидным артритом. РМЖ. 2022;6:30–35.

ABSTRACT

Analysis of adverse events when using genetically engineered biological drugs and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis

E.N. Koltsova¹, G.V. Lukina^{1,2}, E.I. Schmidt³, K.A. Lytkina⁴, E.V. Zhilyaev^{5,6,7}

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

³City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow

⁴City Clinical Hospital No. 4, Moscow

⁵European Medical Center, Moscow

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Background: due to the expansion of the use of genetically engineered biological drugs (GEBDs) and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (tsDMARDs) in rheumatology and, in particular, in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), the study of adverse events associated with their use in real clinical practice becomes an urgent task. The association between the used drugs and their side effects is also of interests.

Aim: to describe and analyze the adverse events observed in patients with RA during the treatment with GEBDs and tsDMARDs in real clinical practice.

Patients and Methods: the study included patients with RA from the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR) receiving treatment with biological drugs or tofacitinib. All patients met the EULAR/ACR (2010) criteria for RA. At each visit, the patient filled in questionnaires about significant medical events that had occurred since the previous visit, as well as about changes in drug therapy and non-drug medical interventions.

Results: the analysis included 1217 therapeutic events in 661 patients. The mean age of patients was 58.7 ± 12.9 years. The average follow-up period was 5.3 years. 537 (81.2%) patients were seropositive. 8 GEBDs (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, infliximab, abatacept, tocilizumab, rituximab, golimumab) and tsDMARDs (tofacitinib) were used in the treatment. The most frequently detected side effects were infectious diseases, namely acute respiratory infections. Among serious infectious diseases were: abscess — 2 cases (0.60%), erysipelas — 1 case (0.30%), phlegmon — 2 cases (0.60%), and pneumonia — 9 (2.70%). The main adverse events that caused the drug withdrawal were infectious diseases, allergic reactions, drug-induced hepatitis, significant changes in blood parameters, stomatitis and etc.

Conclusion: the analysis shows that the side effects associated with GEBDs and tsDMARDs are a clinically significant problem. Infectious diseases remain the most serious and frequent among these adverse events.

Keywords: rheumatoid arthritis, genetically engineered biological drugs, selective immunosuppressants, biological therapy, adverse events, infectious complications.

For citation: Koltsova E.N., Lukina G.V., Schmidt E.I. et al. Analysis of adverse events when using genetically engineered biological drugs and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *RMJ*. 2022;6:30–35.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом), а в ряде случаев — внесуставными поражениями [1]. Лечение заболевания предполагает применение базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат, лефлуноmid, сульфасалазин, гидроксихлорохин) с возможным кратковременным использованием глюкокортикостероидов. Однако у части пациентов (30–40%) такая терапия не позволяет достичь ремиссии или низкой активности артрита. Последние два десятилетия ознаменовались внедрением в практику лечения РА сначала генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а затем и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП).

В настоящее время в Российской Федерации для лечения РА зарегистрировано 5 ГИБП, относящихся к классу ингибиторов фактора некроза опухоли (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, голимумаб), 4 ингибитора интерлейкина-6 (3 ингибитора рецепторов ИЛ-6: тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб и блокатор ИЛ-6 олокизумаб), блокатор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт, анти-В-клеточный препарат ритуксимаб и 3 тсБПВП из класса ингибиторов JAK-киназ (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб).

Применение этих средств позволило значимо улучшить лечение пациентов с РА, не ответивших в достаточной мере на базисную терапию. Однако применение ГИБП и тсБПВП может быть связано с риском развития нежелательных явлений (НЯ). Обширные рандомизированные регистрационные исследования [2–4] выявили повышение риска различных неблагоприятных событий при лечении таргетными препаратами в сравнении с группами пациентов, получавших плацебо. Однако ввиду ряда особенностей рандомизированных исследований (строгий отбор пациентов, относительно небольшая продолжительность, ограничения на сопутствующую терапию) истинные риски НЯ могут в них существенно недооцениваться. Для более реалистического их описания лучше всего подходят масштабные наблюдательные исследования, проводимые в условиях реальной клинической практики.

Целью исследования стали описание и анализ НЯ, наблюдаемых у пациентов с РА на фоне лечения ГИБП и тсБПВП в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 661 пациент с достоверным диагнозом РА (по критериям ACR 1987 [5] и/или EULAR 2010 [6]), которые получали таргетные иммуносупрессивные препараты в г. Москве за счет бюджетных средств и были включены в Московский единый регистр артритов (МЕРА).

МЕРА начал свою работу с 2012 г. При включении в регистр все пациенты заполняли опросники о самочувствии, ранее проводимой терапии, сопутствующих заболеваниях. На каждом визите пациент заполнял опросники о значимых событиях, произошедших с момента предыдущего визита, с указанием даты начала и окончания события, об изменениях, произошедших в медикаментозной терапии, о перенесенных немедикаментозных лечебных вмешательствах.

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, 1989–2013). Использовались методы описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий объем наблюдения составил 2288,2 пациенто-лет. Среди пациентов женщин было 567 (85,8%), мужчин — 94 (14,2%), средний возраст составил $58,7 \pm 12,9$ года, средний возраст на момент начала заболевания РА — $43 \pm 13,0$ лет, средняя продолжительность болезни составила 14,6 года (табл. 1).

Серопозитивных пациентов по ревматоидному фактору (РФ) было 537 (81,2%), позитивных по антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) — 324 (49,0%) (см. табл. 1).

Было проанализировано 1217 эпизодов лечения ГИБП и тсБПВП. На момент начала анализа данных 540 (44,4%) эпизодов было завершено по разным причинам (неэффективность, НЯ, достижение ремиссии и др.), 617 (55,6%) были незавершенными.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Параметр	Количество пациентов
Начало заболевания:	
острое	321 (48,6%)
постепенное	278 (42,0%)
не уточнено	62 (9,38%)
Образование:	
начальное	365 (55,2%)
среднее	1 (0,15%)
среднее специальное	34 (5,14%)
незаконченное высшее	183 (27,7%)
высшее	12 (1,82%)
нет данных	66 (9,98%)
Статус курения:	
курил(а) раньше, сейчас не курит	90 (13,6%)
курит в настоящее время	82 (12,4%)
никогда не курил(а)	421 (63,7%)
нет данных	68 (10,3%)
Серопозитивные по РФ	537 (81,2%)
АЦЦП:	
негативные	124 (11,0%)
позитивные	324 (49,0%)
не исследовано	264 (39,9%)
Ревматоидные узелки	184 (27,8%)
Рентгенологическая стадия:	
I	49 (7,41%)
II	329 (49,7%)
III	184 (27,8%)
IV	99 (14,9%)
Синдром Шегрена	33 (4,99%)

Данные о частоте нежелательных событий у наблюдаемых пациентов приведены в таблице 2. Так, у пациентов чаще всего наблюдались НЯ из группы болезней органов дыхания — 275 случаев (12,0 на 100 пациенто-лет), что составило 32,0% от всех побочных явлений. Второй по частоте категорией оказались заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани — 109 случаев (4,76 на 100 пациенто-лет). В данную группу вошли: остеоартроз, остеопороз, спондилопатия и др. Третьей по численности группой НЯ были болезни системы кровообращения — 105 случаев (4,59 на 100 пациенто-лет). Среди них наиболее часто выявляемым явилось повышение артериального давления (АД), также отмечены ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). Группу других болезней системы кровообращения составили: нарушения ритма сердца, аортальная недостаточность, атеросклероз и варикозная болезнь вен нижних конечностей. Многочисленной оказалась группа болезней органов пищеварения — 86 событий (3,76 на 100 пациенто-лет).

При анализе сообщений пациентов о развитии инфекционных заболеваний большинство составили инфекции дыхательных путей. Среди других инфекционных заболеваний зафиксированы обострение пиелонефрита, цистит, флегмона и абсцесс, простая герпетическая инфекция, опоясывающий герпес и воспалительные болезни женских тазовых органов. Таким образом, общая частота инфекционных осложнений составила 14,5 на 100 пациенто-лет.

Среди инфекционных заболеваний было 15 серьезных НЯ: абсцесс кожи — 2 (0,60%) случая, рожистое воспаление — 1 (0,30%), флегмона — 2 (0,60%), пневмония — 9 (2,70%) (см. табл. 2).

Основными НЯ, послужившими причиной отмены препаратов в нашем исследовании, были инфекционные заболевания, аллергические реакции на введение препаратов, лекарственный гепатит, значимые изменения показателей крови, стоматиты и др.

При анализе частоты различных событий на фоне лечения различными ГИБП и тсБПВП выявлено, что чаще всего НЯ возникали у пациентов, получавших ритуксимаб и адалимумаб: 20,0 и 18,5 случая на 100 пациенто-лет соответственно (табл. 3). В первом случае преобладали НЯ со стороны органов дыхания, костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем. На фоне лечения адалимумабом чаще наблюдались события, связанные с органами дыхания, костно-мышечной системой и органами пищеварения.

Нежелательные явления, относящиеся к болезням системы кровообращения, чаще всего наблюдались у пациентов, принимающих тоцилизумаб, — 3,37 (27,6%) на 100 пациенто-лет. Среди этих 29 событий было повышение АД — 13 случаев, стенокардия напряжения (впервые установленный диагноз) — 5 случаев.

На втором месте по частоте регистрации НЯ со стороны системы органов кровообращения был ритуксимаб — 2,56 на 100 пациенто-лет. Наибольшее количество нарушений ритма сердца — по 5 эпизодов зафиксировано при лечении ритуксимабом и этанерцептом.

Обсуждение

Анализ современной медицинской литературы показывает, что НЯ, связанные с применением ГИБП и тсБПВП, являются клинически значимой проблемой. По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) и исследований реальной клинической практики [7, 8], наиболее серьезными и частыми среди этих НЯ оказываются инфекции. Средняя частота НЯ при приеме ГИБП, по данным различных регистров, составляет 35,5 на 100 пациенто-лет [9]. В нашей когорте она составила 37,46 на 100 пациенто-лет.

Инфекционные заболевания

Использование ГИБП сопряжено с возрастанием риска серьезных инфекций (отношение шансов (ОШ) 1,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,54, $p=0,0028$) [10]. A.L. Smitten et al. [11] показали, что пациенты с РА до назначения таргетных иммуносупрессоров демонстрировали примерно вдвое более высокий риск серьезных инфекций, чем в общей популяции. J. Singh et al. [12] проанализировали данные 106 РКИ относительно развития серьезных инфекций у пациентов, получающих ГИБП в комбинации с БПВП и монотерапию БПВП. Было отмечено значительное увеличение частоты серьезных инфекций у пациентов, принимающих ГИБП (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,50–2,39). В метаанализе [13] также выявлен достоверный рост частоты серьезных инфекций при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α). Анализ данных Шведского регистра [14] показал, что частота развития серьезных инфекций, потребовавших госпитализации при применении иФНО- α , значительно возрастает в сравнении с традиционной те-

Таблица 2. Побочные явления, распределенные в соответствии с МКБ-10

Группа	Подгруппа	Частота, n (%)	На 100 пациенто-лет	Группа	Подгруппа	Частота, n (%)	На 100 пациенто-лет										
A00–B99 Паразитарные и инфекционные заболевания	Кишечные инфекции	1 (0,12)	0,04	K00–K93 Болезни органов пищеварения	Болезни печени, желчного пузыря, поджелудочной железы	25 (2,91)	1,09										
	Другие	24 (2,79)	1,05		Болезни органов пищеварения	Гастрит/дуоденит	23 (2,68)	1,00									
	Болезнь Лайма	1 (0,12)	0,04			Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	16 (1,86)	0,69									
	<i>Herpes simplex</i>	15 (1,75)	0,65			Всего	86 (10,0)	3,75									
	<i>Herpes zoster</i>	7 (0,81)	0,30			L00–L99 Болезни кожи и подкожной клетчатки	Инфекции кожи и подкожной клетчатки	5 (0,58)	0,22								
	Вирусный гепатит В	1 (0,12)	0,04				Болезни кожи и подкожной клетчатки	Крапивница и эритема	6 (0,70)	0,26							
Всего	25 (2,91)	1,09	Дерматит и экзема	4 (0,47)	0,17												
C00–D48 Новообразования	Злокачественные	3 (0,35)	0,13	Всего	24 (2,79)	1,05	M00–M99 Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Деформации пальцев	17 (1,98)	0,74							
		Всего	12 (1,40)	0,52	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Артроз		31 (3,61)	1,35								
D50–D89 Болезни крови и кроветворных органов	Всего	2 (0,23)	0,09	Остеопороз		19 (2,21)		0,83	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Инфекционный артрит	1 (0,12)	0,04					
		E00–E90 Болезни эндокринной системы	Амилоидоз	4 (0,47)	0,17	Остеонекроз	4 (0,47)	0,17		Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Перелом позвонка	3 (0,35)	0,13				
Болезни щитовидной железы	17 (1,98)			0,74	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Всего	109 (12,7)	4,76	N00–N99 Болезни мочеполовой системы		Цистит	13 (1,51)	0,57				
	Сахарный диабет			11 (1,28)		0,48	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Пиелонефрит		6 (0,70)	0,26	Болезни мочеполовой системы	Воспалительные болезни женских тазовых органов	4 (0,47)	0,17		
Всего		34 (3,96)	1,48	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Всего	17 (1,98)		0,74		Болезни мочеполовой системы	Невоспалительные болезни женских тазовых органов		17 (1,98)	0,74			
F00–F99 Психические расстройства и расстройства поведения	Всего	4 (0,47)	0,17		Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Всего	52 (6,05)	2,27	R00–R99 Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при исследованиях		Всего	10 (1,16)	0,44				
		G00–G90 Болезни нервной системы	Всего	3 (0,35)		0,13	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Всего		10 (1,16)		0,44	S00–T98 Травмы, отравления	Всего	35 (4,07)	1,53	
Болезни склеры/роговицы (эписклерит, иридоциклит)	6 (0,70)			0,26	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Всего			11 (1,28)	0,48	Травмы, отравления	Всего			5 (0,58)	0,22	
	Болезни сосудистой оболочки (дегенерация макулы, отслойка сетчатки)			7 (0,81)					0,30	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани					Всего	52 (6,05)	2,23
				Болезни конъюнктивы					10 (1,16)							0,43	
Болезни хрусталика (катаракта)	28 (3,26)	1,22															
Всего	55 (6,40)	2,40															
H60–H95 Болезни уха и сосцевидного отростка	Отит среднего уха	6 (0,70)	0,26	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Всего	10 (1,16)	0,44	S00–T98 Травмы, отравления	Всего	35 (4,07)	1,53						
		Всего	11 (1,28)			0,48	S00–T98 Травмы, отравления			Всего	11 (1,28)	0,48					
I00–I99 Болезни системы кровообращения	Повышение АД	45 (5,24)	1,97	S00–T98 Травмы, отравления	Всего	11 (1,28)		0,48	Травмы, отравления		Всего	5 (0,58)	0,22				
		ИБС	13 (1,51)			0,57	Травмы, отравления	Всего		52 (6,05)		2,23					
			ЦВБ			8 (0,93)				0,35							
		Всего				105 (12,22)	4,59										
J00–J99 Болезни органов дыхания	Бронхиты	52 (6,05)	2,27	S00–T98 Травмы, отравления	Всего	52 (6,05)	2,23										
		ОРВИ	190 (22,12)			8,30											
			Пневмонии			9 (1,05)	0,39										
						Фарингит/тонзиллит	14 (1,63)	0,61									
			Всего			275 (32,01)	12,01										

рапией БПВП. Относительный риск в первый год лечения составил 1,43 (95% ДИ 1,18–1,73).

Среди пациентов МЕРА наиболее частыми НЯ также были инфекционные заболевания. Нозологическая структура осложнений в целом и инфекционных осложнений в частности в изучаемой нами когорте существенно не отличалась от таковой в ранее опубликованных исследованиях. Так, в когортах, описанных

L. Quartuccio et al. [15] и R.F. van Vollenhoven et al. [16], также преобладают инфекции верхних и нижних дыхательных путей, за ними следуют болезни желудочно-кишечного тракта, сепсис, инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки, инфекции мочевыделительной системы. В Международном регистре [17] среди серьезных инфекций также преобладают пневмонии, септический артрит, инфекции кожи.

Таблица 3. Частота НЯ на фоне приема ГИБП и тсБПВП (на 100 пациенто-лет)

Показатель	Абата- цепт	Адали- муаб	Инфлик- симаб	Ритукси- маб	Тофаци- тиниб	Тоцилиз- умаб	Цертолизу- маба пэгол	Этанер- цепт
Число эпизодов лечения	202	224	149	149	82	137	56	210
Средняя длительность эпизода, дней	1211±1313	1004±890	715±748	1302±888	703±602	1280±1099	1113±1264	988±841
Объем наблюдения	670	616	292	531	158	480	171	568
Болезни крови и кроветворных органов	0	0,1	0	0,1	0	0	0	0
Болезни эндокринной системы	0,58	0,12	1,16	0,7	0	0,9	0	0,46
Болезни глаза и его придаточного аппарата	0,9	1,04	0,9	1,4	0,46	0,7	0,23	0,46
Болезни кожи и подкожной клетчатки	0,58	0,58	0,46	0,46	0	0,35	0,12	0,23
Болезни костно-мышечной системы и соединитель- ной ткани	1,5	2,7	1,4	3,0	0,23	1,4	0,23	2,2
Болезни мочеполовой системы	0,7	0,9	1,04	1,16	0,23	0,58	0,12	1,2
Болезни нервной системы	0	0,12	0	0,12	0	0,12	0	0
Болезни органов дыхания	4,9	7,2	1,97	6,28	1,8	3,25	3,25	5,9
Болезни органов пищеварения	1,39	2,2	0,8	1,62	0	1,74	0,81	1,2
Болезни системы кровообращения	2,09	1,16	1,39	2,56	0,23	3,37	0,12	1,2
Болезни уха и сосцевидного отростка	0	0,23	0	0,35	0	0,12	0,12	0,35
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	0,58	0,7	0,23	0,23	0,12	0,58	0	0,46
Новообразования	0,12	0,23	0	0,7	0	0,23	0	0
Психические расстройства и расстройства поведения	0,23	0,12	0	0	0,12	0	0	0
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выяв- ленные при исследованиях	0,35	0,12	0	0,12	0	0,12	0,23	0,23
Травмы, отравления	0,46	1,2	0,9	1,2	0,23	1,04	0,12	0,58
Общая частота НЯ	14,4	18,7	10,3	20,0	3,4	14,5	5,4	14,5

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ОТМЕНЫ ПРЕПАРАТОВ

Риск гиперчувствительной реакции значимо выше был при использовании препаратов с внутривенным путем введения (инфликсимаб, ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб) в сравнении с подкожно вводимыми формами иФНО- α , ингибиторов интерлейкина-6 и абатацепта. В целом абсолютный риск реакции гиперчувствительности невысок и составляет <1% [18].

РАЗВИТИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Данные о влиянии ГИБП на риск развития злокачественных новообразований существенно разнятся. Так, на основании анализа отчетов о побочных эффектах, направленных в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, R. Hansen et al. [19] и F. Wolfe et al. [20] было показано, что назначение инфликсимаба увеличивает риск развития лимфом. В то же время анализ данных регистров ARTIS [21] и RATIO [22] не выявил связь между лечением иФНО- α и развитием лимфомы у пациентов с РА. Анализ, проведенный экспертами рабочей группы EULAR Британского общества ревматологов [23], также не подтвердил влияния иФНО- α на риск развития лимфом. По данным метаанализа, проведенного

J.L. Wang в 2019 г. [24], в котором объединены данные более 123 000 пациентов с РА, было показано достоверное возрастание риска немеланомного рака кожи в связи с применением иФНО- α : относительный риск составил 1,18 (95% ДИ 1,05–1,31).

В нашем исследовании было выявлено 3 злокачественных новообразования (0,13 на 100 пациенто-лет), среди них 1 случай рака легких и 2 случая рака молочной железы, и 9 доброкачественных новообразований (0,39 на 100 пациенто-лет), среди них образования подкожно-жировой клетчатки, щитовидной железы, сигмовидной кишки, матки.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В нескольких крупных исследованиях [25–27] были получены данные, свидетельствующие о том, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний снижается при приеме иФНО- α в сравнении с пациентами, получающими традиционные БПВП, что, вероятно, связано со снижением активности заболевания и эффективным контролем воспалительного процесса. По данным Кокрейновского метаанализа [28], возникновение новых случаев сердечной недостаточности статистически не отличалось в группе пациентов, получающих ГИБП, и в контрольной группе.

В нашей когорте было отмечено 105 случаев (4,59 на 100 пациенто-лет) болезни системы кровообращения. Среди них: повышение АД — 45 случаев, ИБС — 13, ЦВБ — 8, другие болезни кровообращения (нарушения ритма сердца, аортальная недостаточность, атеросклероз, варикозная болезнь вен нижних конечностей и др.) — 39 случаев.

Влияние ГИБП на развитие инфекционных заболеваний

В когортных исследованиях [29, 30], сравнивавших влияние таргетных препаратов на риск инфекционных осложнений, не выявлено достоверных различий между ними. Однако, по данным T.L. Michaud et al. [31], были обнаружены более высокие риски развития инфекционных осложнений у пациентов, принимающих адалимумаб, цертолизумаб пэгол и инфликсимаб по сравнению с этанерцептом.

Полученные нами данные в целом соответствуют результатам РКИ и данных международных регистров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время не только в нашей стране, но и во всем мире происходит накопление и анализ данных как эффективности, так и безопасности ГИБП и тсБПВП в условиях реальной клинической практики. Согласно результатам проведенного нами исследования при использовании ГИБП и тсБПВП у пациентов с РА наиболее частыми НЯ являются инфекционные осложнения. К самым распространенным среди серьезных инфекций относятся пневмонии. Также нами не было выявлено увеличения частоты онкологических заболеваний и патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Дальнейшее накопление данных будет способствовать оптимизации лечения пациентов с РА.

Литература

- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–494. [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E. et al. Project: Recommendations on Treatment of Rheumatoid Arthritis Developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):477–494 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
- Scott L.J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. Drugs. 2017;77(17):1865–1879. DOI: 10.1007/s40265-017-0829-7.
- Schiff M., Keiserman M., Codding C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis. 2008;67(8):1096–1103. DOI: 10.1136/ard.2007.080002.
- Schiff M.H., Burmester G.R., Kent J.D. et al. Safety analysis of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006;65(7):889–894. DOI: 10.1136/ard.2005.043166.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31(3):315–324. DOI: 10.1002/art.1780310302.
- Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. и др. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010: шаг вперед к ранней диагностике. Научно-практическая ревматология. 2011;49(1):10–15. [Karateev D.E., Olyunin Yu.A., Luchikhina E.L. et al. New ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a step forward in its early diagnosis. Rheumatology Science and Practice. 2011;49(1):10–15. (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-861.
- Salmon J.-H., Perotin J.-M., Morel J. et al. Serious infusion-related reaction after rituximab, abatacept and tocilizumab in rheumatoid arthritis: prospective registry data. Rheumatology (Oxford). 2018;57(1):134–139. DOI: 10.1093/rheumatology/kex403.

- Cañete J.D., Hernández M.V., Sanmartí R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. Expert Opinion on Biological Therapy. 2017;17(9):1089–1103. DOI: 10.1080/14712598.2017.1346078.
- Lampropoulos C.E., Orfanos P., Bournia V.K. et al. Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study. Clin Exp Rheumatol. 2015;33:216–224. PMID: 25664400.
- Donahue K.E., Jonas D.E., Hansen R.A. et al. Drug therapy for rheumatoid arthritis in adults: an update. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, 2012.
- Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C. et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008;35(3):387–393. PMID: 18260176.
- Singh J.A., Cameron C., Noorbaloochi S. et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2015;386(9990):258–265. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9.
- Archana J., Singh J.A. Harms of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatic diseases: A focused Systematic Review of the Literature. Immunotherapy. 2013;5(3):265–299. DOI: 10.2217/imt.13.10.
- Askling J., Forede C.M., Brandt L. et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. Ann Rheum Dis. 2007;66(10):1339–1344. DOI: 10.1136/ard.2006.062760.
- Quartuccio L., Zabotti A., Del Zotto S. et al. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. J Advanced Research. 2019;15:87–93. DOI: 10.1016/j.jare.2018.09.003.
- Van Vollenhoven R.F., Fleischmann R.M., Furst D.E. et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. J Rheumatol. 2015;42(10):1761–1766. DOI: 10.3899/jrheum.150051.
- Galloway J.B., Hyrich K.L., Mercer L.K. et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. Rheumatology. 2011;50:124–131. DOI: 10.1093/rheumatology/keq242.
- Curtis J.R., Yang S., Patkar N.M. et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2014;66:990–997. DOI: 10.1002/acr.22281.
- Hansen R.A., Gartlehner G., Powell G.E. et al. Serious adverse events with infliximab: Analysis of spontaneously reported adverse events. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(6):729–735. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.02.016.
- Wolfe F., Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18572 patients. Arthr Rheum. 2004;50:1740. DOI: 10.1002/art.20311.
- Askling J., Baecklund E., Granath F. et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and timetrends in the Swedish Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2009;68:648–653. DOI: 10.1136/ard.2007.085852.
- Mariette X., Tubach F., Bagheri H. et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. Ann Rheum Dis. 2010;69:400–408. DOI: 10.1136/ard.2009.117762.
- Mercer L.K., Galloway J.B., Lunt M. et al. Risk of lymphoma in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):497–503. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209389.
- Wang J.L., Yin W.J., Zhou L.Y. et al. Risk of non-melanoma skin cancer for rheumatoid arthritis patients receiving TNF antagonist: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2020;39(3):769–778. DOI: 10.1007/s10067-019-04865-y.
- Greenberg J.D., Kremer J.M., Curtis J.R. et al. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70:576–582. DOI: 10.1136/ard.2010.129916.
- Zhang J., Xie F., Yun H. et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75:1813–1818. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207870.
- Cugno M., Ingegnoli F., Gualtierotti R. et al. Potential effect of anti-tumour necrosis factor-alpha treatment on reducing the cardiovascular risk related to rheumatoid arthritis. Curr Vasc Pharmacol. 2010;8:285–292. DOI: 10.2174/157016110790886965.
- Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane review (Review) Cochrane Database. Syst Rev. 2011;2:CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.
- Listing J., Strangfeld A., Kary S. et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3403–3412. DOI: 10.1002/art.21386.
- Solomon D.H., Shadick N.A., Weinblatt M.E. et al. Drug safety analyses in a rheumatoid arthritis registry: application of different approaches regarding timing of exposure and confounder measurement. Arthritis Res Ther. 2017;19:130. DOI: 10.1186/s13075-017-1330-0.
- Michaud T.L., Rho Y.H., Shamliyan T. et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. Am J Med. 2014;127:1208–1232. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.06.012.