

ХУМИРА

ADALIMUMAB

Риски, связанные с применением лекарственного средства, и меры минимизации данных рисков

Компания *AbbVie* при согласовании с Республиканским унитарным предприятием «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» информирует специалистов системы здравоохранения о рисках при применении лекарственного средства Хумира (*adalimumab*) и мерах минимизации данных рисков.

1. Введение

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, относящееся к классу иммуноглобулинов (*IgG1*) и содержащее только пептидные последовательности человека. С высоким сродством и специфичностью адалимумаб связывается с фактором некроза опухоли альфа ($\text{ФНО-}\alpha$), цитокином, который известен способностью управлять воспалительным ответом во многих тканях, поражающихся при аутоиммунных заболеваниях.

Цель данного дополнительного образовательного материала — предоставить врачам и другим специалистам сферы здравоохранения данные по безопасности применения препарата:

- 1) информацию о важных известных рисках, которым пациенты подвергаются при лечении антагонистами фактора некроза опухоли (ФНО), включая адалимумаб (Хумиру[®]);
- 2) пути снижения этих рисков посредством скрининга и мониторинга состояния пациентов, получающих лечение антагонистами ФНО;
- 3) помощь специалистам сферы здравоохранения в вопросах консультирования пациентов относительно рисков терапии антагонистами ФНО и важности своевременного уведомления о любых подозрительных признаках или симптомах.

Следующие разделы подробно описывают риски развития инфекций, злокачественных новообразований, сердечной недостаточности и демиелинизирующих заболеваний. Эти риски являются общими для всех средств, относящихся к классу антагонистов ФНО. Информация о данных рисках освещена в соответствующих разделах инструкции по медицинскому применению.

2.1. Инфекции и серьезные инфекции

У пациентов, принимавших антагонисты ФНО, включая адалимумаб, были зарегистрированы серьезные инфекции. Эти инфекции могут быть вызваны бактериальными, микобактериальными, инвазивными грибковыми (диссеминированный или внелегочный гистоплазмоз, аспергиллез, кокцидиоидомикоз), вирусными, паразитарными и другими оппортунистическими инфекционными агентами. Также были зарегистрированы редкие случаи туберкулеза (ТБ), листериоза, легионеллеза, пневмоцистоза и кандидоза с локализацией поражения, отличного от ротовой полости. Разновидности серьезных инфекций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, включали пневмонию, пиелонефрит, септический артрит, сепсис и септицемию. Кроме того, сообщалось о случаях госпитализации или смертельных исходах, ассоциируемых с инфекциями.

Пациенты старше 65 лет, имеющие сопутствующие заболевания и/или принимающие иммуносупрессоры, такие как кортикостероиды или метотрексат (МТ), могут подвергаться большему риску развития инфекций всех типов. Некоторые инфекции встречаются только в определенных

географических регионах. Следовательно, тип инфекции может варьировать в зависимости от места жительства пациента или регионов, которые он посещал.

Не следует начинать терапию адалимумабом у пациентов с активным инфекционным процессом, включая локальные инфекции или общие инфекционные заболевания, такие как вирусная инфекция верхних дыхательных путей или грипп.

Туберкулез и другие оппортунистические инфекции подробно обсуждаются в разделах 2.1.1 и 2.1.2.

Меры минимизации риска развития серьезных инфекций во время терапии адалимумабом.

Пациенты и врачи должны тщательно контролировать наличие инфекций, в том числе туберкулеза, до, во время и после окончания лечения адалимумабом. Выведение адалимумаба из организма может занять до четырех месяцев, поэтому мониторинг должен осуществляться в течение 4 месяцев после окончания приема.

Врачи должны знать, что у некоторых пациентов, прошедших успешное лечение по поводу активного туберкулеза, на фоне терапии адалимумабом наблюдалась реинфекция.

Пациентам, у которых во время лечения адалимумабом развилась новая инфекция, следует провести полное диагностическое обследование, а также осуществлять тщательный мониторинг в дальнейшем, так как инфекция может иметь нестандартные проявления, например необычную локализацию в организме.

Прием адалимумаба следует прекратить, если у пациента развилась новая серьезная инфекция или сепсис, после чего необходимо начать противомикробную или противогрибковую терапию и проводить ее до тех пор, пока инфекция не будет под контролем.

Перед оперативным вмешательством может возникнуть необходимость приостановления лечения адалимумабом.

У пациентов, у которых появились такие признаки или симптомы, как лихорадка, недомогание, потеря веса, потливость, кашель, диспноэ и/или легочные инфильтраты, а также другие признаки серьезного системного заболевания вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего септического шока, следует подозревать инвазивную грибковую инфекцию и срочно прекратить прием адалимумаба. Диагностика и применение эмпирической противогрибковой терапии должны проходить при участии специалиста в области лечения пациентов с инвазивными грибковыми инфекциями.

Пациенты, получающие адалимумаб, могут одновременно проходить вакцинацию, за исключением вакцин, которые содержат живые возбудители.

Серьезные инфекции: часто задаваемые вопросы

1. Какой существует риск развития серьезной инфекции на фоне терапии биологическими препаратами?

Серьезная инфекция — это инфекция, требующая либо внутривенной антибиотикотерапии, либо госпитализации пациента, а также инфекция, которая стала причиной летального исхода.

Большинство пациентов, у которых развилась инфекция на фоне лечения адалимумабом, могли также принимать иммуносупрессоры, такие как метотрексат, тиопурины (например, азатиоприн и 6-меркаптопурин), или кортикостероиды, что также могло повысить риск развития инфекции.

Пациенты старше 65 лет подвергаются большему риску развития инфекции, чем более молодые. Galloway с соавторами (2011) подтвердили, что возраст является независимым фактором риска развития серьезных инфекций при применении базисных противоревматических препаратов (DMARD), а также ингибиторов ФНО.

Аутоиммунные заболевания, которые лечат антагонистами ФНО, также сами по себе повышают риск развития инфекции. Например, число случаев серьезных инфекций у пациентов с ревматоидным артритом (РА) выше в сравнении с общей популяцией пациентов без РА. Не было отмечено значимых различий в степени риска развития инфекции при лечении адалимумабом между показаниями. Различие в частоте возникновения инфекции среди показаний определяется, главным образом, влиянием основного заболевания на степень риска.

Например, пациенты с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), принимающие адалимумаб, чаще страдают от желудочно-кишечных инфекций, чем пациенты, которые принимают адалимумаб для лечения псориаза.

В статье, опубликованной *Burmester* с соавторами в 2013 г., были представлены данные о частоте возникновения инфекций при применении адалимумаба в контролируемых клинических испытаниях по состоянию на 6 ноября 2010 г. Частота возникновения серьезных инфекций у испытуемых, принимающих адалимумаб, сопоставима с частотой возникновения серьезных инфекций в популяциях с теми же заболеваниями, в которых пациентов лечили необязательно с применением антагонистов ФНО. Согласно данным клинических исследований адалимумаба, частота возникновения инфекции у пациентов с РА составила 4,6 события/100 пациенто-лет, в то время как частота возникновения инфекции у пациентов с болезнью Крона (БК) 6,7 событий/100 пациенто-лет (*Burmester* 2013). Эти данные касаются популяции, но конкретный пациент может подвергнуться большему или меньшему риску. Риск возникновения инфекций исчислялся упомянутым показателем (пациенто-год), поскольку для его оценки имеет значение не только длительность приема препарата отдельным пациентом, но также количество пациентов в популяции, использованной для расчета риска. Один пациенто-год — это один пациент, принимающий препарат постоянно в течение одного года.

Наиболее серьезными инфекциями, которые развивались у пациентов с РА, были инфекции дыхательных путей. У пациентов с БК в клинических исследованиях чаще всего наблюдались абсцессы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), частое осложнение основного кишечного заболевания. Второй по частоте наиболее серьезной инфекцией у пациентов с БК является легочная инфекция.

2. Что произойдет, если у пациента, который принимает антагонист ФНО, разовьется серьезная инфекция?

Серьезные инфекции рассматриваются в разделе 2.1 данного документа.

Если у пациента развилась серьезная инфекция, следует прекратить применение адалимумаба.

В случае появления у пациента лихорадки и кашля и особенно системных симптомов ему необходимо провести полное обследование для подтверждения оппортунистической инфекции. Следует подозревать такие инфекции, как туберкулез, или инфекции, имеющие грибковую природу. Поинтересуйтесь у пациента о его недавних поездках или общении с другими людьми, имеющими инфекцию. При возможности обратитесь за консультацией к специалисту по инфекционным болезням, так как таким пациентам может быть показана эмпирическая противогрибковая терапия.

Лечащий врач должен принять решение, на какой период необходимо прервать лечение адалимумабом при обнаружении инфекции с учетом течения болезни и динамики состояния пациента, а также его прогноза на момент окончания лечения инфекции.

3. Повышается ли со временем риск инфекции у пациентов, которые принимают антагонисты ФНО?

Информация о заболеваемости инфекциями после длительного приема ингибиторов ФНО ограничена. Однако существуют данные, свидетельствующие о том, что риск инфекций у пациентов, принимающих антагонисты ФНО, может варьировать в зависимости от стадии лечения, то есть степень риска сразу после начала терапии может отличаться от степени риска после длительного периода лечения. Некоторые исследования позволяют предположить, что степень риска развития

инфекции выше сразу после начала терапии. В наблюдательном реестре, охватывающем 11 700 пациентов с РА в Великобритании (реестре биопрепаратов Британского общества ревматологов (*BSRBR*)), степень риска развития серьезных инфекций была наивысшей в течение первых шести месяцев терапии антагонистами ФНО (*Galloway 2011*). Тем не менее недавно завершенное открытое исследование адалимумаба у пациентов с РА, длившееся 10 лет, дало основание предположить, что степень риска одинакова на протяжении всего периода лечения.

4. В течение какого периода до операции пациент должен прекратить прием антагонистов ФНО?

Лечащий врач должен принять решение относительно того, стоит ли прекращать терапию адалимумабом до проведения некоторых хирургических процедур, а также относительно оптимальной длительности перерыва в лечении. Очевидно, что прерывание лечения не является правильным решением в неотложных ситуациях. При этом следует иметь в виду, что самый длинный период полувыведения, измеренный во время исследований, указывает на то, что адалимумаб не полностью выводится из организма в период до 70 дней (5 периодов полувыведения) после приема последней дозы. Средний период полувыведения гораздо короче, чем самый длинный период полувыведения, и это предполагает возможность использования рекомендаций из опубликованных руководств, кратко обобщенных ниже. Рекомендации относительно длительности периода отмены варьируют в различных руководствах и составляют от нуля до 1 месяца.

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (*ACR*) в отношении применения *DMARD* небактериального и бактериального происхождения при РА, бактериальные *DMARD* не следует использовать в течение по крайней мере 1 недели до и 1 недели после операции с учетом фармакокинетических особенностей конкретного биопрепарата и инфекционного риска операции (*Singh 2012*).

Руководство Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (*ECCO*) (*Dignass 2010*) указывает на то, что «между экспертами отсутствует консенсус относительно оптимального периода времени между прекращением лечения антагонистами ФНО и операцией на органах брюшной полости. При этом равное количество специалистов рекомендуют один месяц, более длительный период или же отмечают, что продолжительность не имеет значения. Достаточная доказательная база по этому вопросу в литературе отсутствует».

Согласно руководству Американской коллегии гастроэнтерологов (*ACG*) (*Lichtenstein 2009*), «предоперационное применение азатиоприна или 6-меркаптопурина и/или инфликсимаба не являлось фактором риска развития послеоперационных инфекционных осложнений, в отличие от кортикостероидов, которые повышают риск развития послеоперационных инфекционных осложнений».

Согласно руководству Британского общества ревматологов (*BSR*) (*Ledingham 2005*), «следует воздержаться от применения инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба в течение 2–4 недель перед большим хирургическим вмешательством. После операции лечение можно продолжить при отсутствии признаков инфекции и удовлетворительном заживлении раны (информация предоставлена фармацевтическими компаниями)».

5. Повышается ли риск инфицирования послеоперационной раны при периоперационном применении биопрепаратов?

Имеются лишь ограниченные данные о том, повышается ли риск развития инфекции в области послеоперационной раны, связанный с периоперационным применением биопрепаратов.

Ретроспективные исследования и ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни оценили периоперационное применение ингибиторов ФНО, включая адалимумаб, у пациентов с РА и у пациента с псориатическим артритом (*Greenberg 2010; Bergstrom 2004; Smitten 2008*). К сожалению, результаты данных исследований не согласуются и, соответственно, конкретные рекомендации

касательно снижения частоты возникновения послеоперационных инфекций и лучшего заживления ран не могут быть предложены.

2.1.1. Туберкулез (ТБ)

Среди пациентов, принимавших антагонисты ФНО, включая адалимумаб, были зарегистрированы случаи возникновения ТБ. Данные случаи касаются как реактивации латентного ТБ, так и впервые выявленного легочного и внелегочного (диссеминированного) ТБ.

ФНО- α играет важную роль у мышей в защите от инфекции, вызываемой бактерией *Mycobacterium tuberculosis* (Flynn 1995). Исследования на мышах *in vitro* и *in vivo* подтвердили, что ФНО- α обеспечивает макрофаги защитным механизмом против *M. tuberculosis*. В дальнейшем исследования продемонстрировали, что отсутствие ФНО- α оказывает негативное воздействие на способность гранулем ограничивать репликацию туберкулезных бактерий. Антагонисты ФНО- α могут играть свою роль в торможении созревания фагосом в человеческих макрофагах (Harris 2008), а также в снижении числа CD8+ T-клеток (Bruns 2009). Оба эти процесса необходимы для обеспечения антимикробной защиты против *M. tuberculosis*.

Таким образом, учитывая важность ФНО- α в защите от не-некротизирующих инфекций, таких как туберкулез, тех пациентов, которые контактировали с носителями ТБ или сами имели ТБ, даже пролеченный, необходимо держать под тщательным контролем для отслеживания появления активной инфекции во время приема антагонистов ФНО.

Для минимизации риска развития ТБ перед началом лечения адалимумабом всех пациентов необходимо обследовать на наличие активного или неактивного (латентного) туберкулеза.

Следует собрать подробный медицинский анамнез на предмет контакта с носителями туберкулеза или наличия инфекции, а также предшествующего и/или текущего приема иммуносупрессоров. Соответствующие скрининг-тесты (т.е. туберкулиновая кожная проба, тест на увеличение продукции гамма-интерферона и рентгенография органов грудной клетки) необходимо выполнить с учетом местных рекомендаций или руководств из других источников, таких как CDC или ВОЗ. Также следует внести даты проведения и результаты данных тестов в историю болезни и информационную карту пациента, которая хранится у него на руках.

Существует риск получения ложноотрицательного результата туберкулиновой кожной пробы, особенно у пациентов с серьезным заболеванием или ослабленным иммунитетом. Регулярное проведение тестов на ТБ на протяжении курса терапии антагонистами ФНО может помочь в идентификации инфекции ТБ у пациентов, которые имели негативные результаты тестов перед началом лечения.

В случае диагностирования активного туберкулеза терапию адалимумабом не следует начинать.

В случае подозрения на латентный туберкулез обратитесь за консультацией к врачу, имеющему опыт в лечении туберкулеза (фтизиатру).

В случае диагностирования латентного туберкулеза необходимо начать соответствующее профилактическое противотуберкулезное лечение до начала приема адалимумаба в соответствии с локальными рекомендациями.

Рассмотрите возможность профилактического противотуберкулезного лечения до начала приема адалимумаба у пациентов с факторами риска развития туберкулеза, несмотря на негативные результаты тестов на туберкулез. Это касается пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, которые не могут подтвердить, что они прошли курс соответствующего лечения.

Тщательно оцените риск и пользу терапии адалимумабом у пациентов, которые контактировали с носителями туберкулеза или путешествовали в регионы высокого риска развития туберкулеза, а также эндемических микозов, таких как гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз.

Пациентов следует проинформировать о необходимости обращения за медицинской помощью при появлении признаков/симптомов, указывающих на туберкулез (например, персистирующего кашля, истощения/потери веса, субфебрильной температуры тела, вялости), в любое время в течение курса лечения или даже по окончании терапии адалимумабом.

Туберкулез: часто задаваемые вопросы

1. Как следует лечить пациента, у которого развился активный туберкулез во время приема биопрепаратов?

Риск развития ТБ на фоне терапии ингибиторами ФНО обсуждается в разделе 2.1.1 данного документа. Если у пациента развился активный туберкулез, применение адалимумаба следует прекратить.

После диагностирования туберкулеза следует немедленно начать противотуберкулезную терапию (согласно локальным рекомендациям), при этом пациент должен находиться под тщательным наблюдением с регулярными контрольными визитами.

2. Как следует лечить пациента, у которого диагностирован латентный туберкулез во время приема биопрепаратов?

Если у пациента развился активный туберкулез, применение адалимумаба следует прекратить. Пациентам с латентным ТБ, у которых развилась его активная форма, следует обратиться к специалисту по ТБ (фтизиатру) для проведения противотуберкулезной терапии. У пациентов с латентной формой ТБ, т.е. без признаков активного туберкулезного процесса, прием адалимумаба следует продолжить на фоне профилактического лечения ТБ.

3. Безопасно ли применять ингибиторы ФНО у пациентов с негативным результатом рентгенографии грудной клетки, но положительной туберкулиновой кожной пробой?

Прежде всего у пациентов следует исключить активный ТБ. В то время как рентгенография органов грудной клетки демонстрирует нормальный результат, может присутствовать туберкулезное поражение других органов и систем организма. Если будут выявлены любые признаки или симптомы легочного и/или внелегочного ТБ, необходимо провести тщательное обследование пациента. В случае выявления активного ТБ прием адалимумаба начинать не следует.

Наличие позитивной туберкулиновой кожной пробы (с размером папулы ≥ 5 мм) при нормальном результате рентгенографии органов грудной клетки и отсутствии соответствующих признаков или симптомов указывает на латентный туберкулез. На этом фоне профилактику ТБ следует начать до применения антагонистов ФНО.

Исследования, результаты которых могли бы послужить основой для создания рекомендаций относительно сроков начала лечения антагонистами ФНО на фоне профилактической противотуберкулезной терапии, отсутствуют. По мнению экспертов, терапию следует начинать через 4 недели после старта профилактики ТБ.

Необходимо обратиться за консультацией к специалисту с опытом в сфере лечения ТБ (фтизиатру) для получения помощи в принятии решения и лечения данных пациентов.

4. Можно ли назначать биопрепараты пациенту с туберкулезом в анамнезе?

Данных пациентов можно лечить с применением биопрепаратов после оценки соотношения польза-риск для конкретного пациента. Следует иметь в виду, что активный ТБ на фоне лечения адалимумабом развивался и у пациентов, результаты скрининга на латентный туберкулез которых были негативными. У некоторых пациентов, предварительно прошедших лечение по поводу латентного или активного ТБ, развился активный туберкулез во время применения антагонистов ФНО. Следует мониторировать пациента с ТБ в анамнезе на наличие признаков и симптомов активного туберкулеза, в том числе

внелегочного, прежде чем принимать положительное решение относительно проведения терапии ингибиторами ФНО.

Если пациент завершил лечение ТБ в определенный момент в прошлом, риск реактивации является низким. Если лечение туберкулеза не было завершено, рекомендуется обратиться за консультацией к фтизиатру, чтобы оценить, следует ли заново начать лечение ТБ или инициировать профилактику ТБ (в соответствии с локальными рекомендациями) до начала терапии адалимумабом (Perez 2005). Пациентов следует контролировать на наличие признаков и симптомов ТБ и других инфекций во время и после лечения адалимумабом (Saag 2008; Doherty 2008).

2.1.2. Оппортунистические инфекции

Пациенты, принимающие ингибиторы ФНО, наиболее подвержены серьезным грибковым инфекциям, таким как гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, бластомикоз, аспергиллез, системный кандидоз, и другим оппортунистическим инфекциям. У пациентов, принимающих ингибиторы ФНО, эти инфекции часто остаются нераспознанными врачами из-за их нестандартного проявления и иногда из-за того, что пациент получает эмпирическое лечение антибиотиками без последующего обследования. Данные ситуации приводят к задержке в предоставлении надлежащего лечения, что в некоторых случаях может привести к смертельному исходу.

Histoplasma capsulatum, грибок, вызывающий гистоплазмоз, является высокоэндемичным в некоторых частях света, включая регионы долин рек Огайо и Миссисипи в Соединенных Штатах (Lee 2002). Он также встречается в северных частях штатов Нью-Йорк и Вермонт. Отдельные лица могут приобрести гистоплазмоз после вдыхания крошечных фрагментов *H. capsulatum*, которые высвобождаются в воздух при нарушении целостности загрязненной почвы (например, на стройплощадках). В целом у иммунокомпетентных лиц, инфицированных *H. capsulatum*, может не наблюдаться симптомов и инфекция купируется самостоятельно. Однако пациенты с ослабленным иммунитетом, инфицированные *H. capsulatum*, находятся в группе высокого риска появления клинически явных симптомов.

Aspergillus является повсеместно распространенным плесневым грибом, который существует в почве, воде, разлагающейся растительности, заплесневелом сене или соломе и остатках органических веществ (Carver 2008). Отдельные лица могут приобрести аспергиллез после вдыхания спор грибка. Обычно это не приводит к инфицированию, тем не менее даже у здоровых людей вдыхания большого количества спор аспергиллеза бывает достаточно, чтобы вызвать заболевание. Инвазия в ткань легких обычно наблюдается только у пациентов с ослабленным иммунитетом. Пациенты с заболеваниями легких в анамнезе (включая пневмонию и хроническую обструктивную болезнь легких) более восприимчивы к инфекции *Aspergillus*.

Blastomyces dermatitidis — грибок, который вызывает бластомикоз, растет в виде микрофокуса в теплой влажной почве лесистых районов, богатых остатками органических веществ (Chapman 2008). Бластомикоз является эндемическим заболеванием в нескольких различных частях мира, в том числе юго-восточных штатах США, на юге центральных штатов, граничащих с бассейнами рек Миссисипи и Огайо, в штатах Среднего Запада, канадских провинциях, граничащих с районом Великих озер, и небольшом участке в Нью-Йорке и Канаде вдоль реки Святого Лаврентия. Также он часто встречается в Африке. Бластомикоз — системная гнойно-гранулематозная инфекция, возникающая после вдыхания спор *Blastomyces dermatitidis*, первично поражает легкие. Может быть инфицирован любой орган, хотя чаще всего наблюдаются внелегочные заболевания кожи, костей и мочеполовой системы. Проявление легочного бластомикоза может варьировать от острой до хронической пневмонии, а также бессимптомной инфекции с часто встречающимся гематогенным распространением.

Candida — грибок, вызывающий кандидоз, существует как часть микрофлоры желудочно-кишечного тракта и может быть частью вагинальной флоры (Brown 2008). Существует более 150 видов *Candida*, однако виды, которые считаются клинически значимыми патогенами заболеваний человека, включают *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. stellatoidea*, *C. guilliermondi*, *C. lusitaniae* и *C. glabrata* (Carver 2008). Хотя вирулентность разных видов *Candida* варьирует, наличие *Candida* у большинства здоровых взрослых обычно стимулирует выработку антител и клеточного иммунитета, не вызывая клинически явных симптомов инфекции (Brown 2008). Тем не менее ослабление защитных сил организма человека является, как правило, причиной изменения роли *Candida* от комменсальной до патогенной. Большая часть пероральных грибковых инфекций вызывается грибом *Candida*, а орофарингеальный кандидоз при отсутствии лечения может служить предрасполагающим фактором развития более инвазивной формы заболевания.

Coccidioidomycosis immitis, грибок, который вызывает кокцидиоидомикоз, найден в засушливых областях Соединенных Штатов, Мексики, Центральной и Южной Америки (Ampel 2008). Люди могут приобрести кокцидиоидомикоз после вдыхания артроспор, переносимых ветром с зараженной почвы. Большинство случаев являются субклиническими, а инфекция — самокупирующейся. Тем не менее пациенты с ослабленным иммунитетом, пораженные этим патогеном, находятся в группе повышенного риска развития диссеминированного поражения.

Legionella представляет собой род бактерий, которые вызывают два клинических синдрома (болезнь легионеров и понтиакскую лихорадку), упоминаемые как легионеллез (Sabria 2008). Болезнь легионеров представляет собой пневмонию, вызываемую бактерией *Legionella*, а понтиакская лихорадка имеет отношение к виду *Legionella* и обычно протекает в виде острого гриппоподобного заболевания, являющегося самокупирующимся, и не включает пневмонию. Семейство *Legionellaceae* охватывает более 49 видов с более 64 серогруппами. На долю *Legionella pneumophila* приходится 80–90 % инфицирований человека. Естественная среда обитания *Legionella* — вода. Колонизация источников воды, которая используется для бытовых и промышленных нужд, в том числе систем распределения питьевой воды в больницах, лечебных учреждениях для хронических больных, отелях и больших зданиях, связана с негоспитальной болезнью легионеров. Аэрозолизация, аспирация и прямая инстиляция в легкие являются способами передачи *Legionella*. Режимы лечения, включающие применение глюкокортикоидов или ингибиторов ФНО, были идентифицированы в качестве факторов риска развития болезни легионеров. У пациентов с ослабленным иммунитетом, которые не получают соответствующего лечения на ранней стадии заболевания, уровень смертности достигает 80 %.

Listeria monocytogenes — бактерия, которая вызывает листериоз, не является распространенной причиной заболеваемости в общей популяции (Lorber 2009). Однако у пациентов с ослабленным иммунитетом, новорожденных, беременных женщин и других лиц с ослабленным клеточным иммунитетом она может вызвать болезнь, опасную для жизни. *L. monocytogenes* находят в почве, разлагающейся растительности, воде и в фекальной флоре многих млекопитающих. Многие продукты питания могут быть заражены бактерией *L. monocytogenes*, и большинство случаев человеческого листериоза имеет пищевое происхождение.

Pneumocystis является грибом с низкой вирулентностью, найденным в легких человека, и вызывает пневмонию у лиц с ослабленным иммунитетом (Walzer 2009). Важный предрасполагающий фактор в развитии пневмоцистоза — ослабление клеточного иммунитета, наиболее явно проявляющее себя в развитии пневмоцистоза у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако также встречающееся у пациентов, принимающих иммуносупрессанты.

Меры минимизации риска развития оппортунистических инфекций у пациентов, принимающих адалIMUMaB.

Нельзя начинать прием адалимумаба пациентам с тяжелой инфекцией, включая оппортунистические инфекции.

Пациенты, у которых новая оппортунистическая инфекция развилась при применении адалимумаба, должны прекратить его прием и пройти полное диагностическое обследование для подбора подходящей схемы лечения до полного контроля инфекции.

У пациентов, у которых появились такие признаки или симптомы, как лихорадка, недомогание, потеря веса, потливость, кашель, диспноэ и/или легочные инфильтраты или другие доказательства серьезного системного заболевания в присутствии или отсутствии сопутствующего шока, следует подозревать инвазивную грибковую инфекцию и срочно прекратить прием адалимумаба. Диагностика и применение эмпирической противогрибковой терапии должны проводиться при участии специалиста в области лечения пациентов с инвазивными грибковыми инфекциями.

2.1.3. Реактивация гепатита В

Применение ингибиторов ФНО ассоциировалось с реактивацией вируса гепатита В (ВГВ) у пациентов, являющихся хроническими носителями данного вируса. В некоторых случаях реактивация ВГВ, происходящая на фоне терапии ингибиторами ФНО, была фатальной. Большая часть таких сообщений поступала от пациентов, одновременно принимавших другие препараты, угнетающие иммунную систему, что также могло способствовать реактивации ВГВ.

ФНО- α препятствует вирусной репликации и играет важную роль в стимулировании ВГВ-специфических Т-клеточных ответов (*Herbein 2000; Kasahara 2003*). Таким образом, ингибирование ФНО может препятствовать освобождению инфицированных гепатоцитов от ВГВ и позволяет вирусу избежать иммунного ответа хозяина (*Nathan 2006*).

Достоверные данные относительно безопасности или эффективности лечения пациентов, которые являются носителями ВГВ, с применением противовирусных препаратов в комбинации с ингибиторами ФНО для предотвращения реактивации ВГВ, отсутствуют.

Меры минимизации риска реактивации ВГВ во время терапии адалимумабом.

Пациентов, находящихся в группе риска развития инфекции ВГВ, следует обследовать на наличие предшествующей инфекции ВГВ перед началом терапии ингибиторами ФНО.

Лечащим врачам следует проявлять осторожность при назначении ингибиторов ФНО пациентам, которые являются носителями ВГВ.

Пациенты, являющиеся носителями ВГВ и требующие лечения ингибиторами ФНО, должны тщательно наблюдаться для раннего выявления признаков и симптомов активной инфекции ВГВ на протяжении всего курса лечения и в течение нескольких месяцев после окончания терапии.

При реактивации ВГВ прием адалимумаба следует прекратить и начать эффективную противовирусную терапию с соответствующим поддерживающим лечением.

2.2. Злокачественные новообразования

Во время лечения с применением ингибиторов ФНО у пациентов наблюдались злокачественные новообразования, в том числе лимфома, немеланомный рак кожи, меланома, лейкемия, Т-клеточная лимфома печени и селезенки, а также карцинома из клеток Меркеля (ККМ), нейроэндокринная карцинома кожи.

Во время проведения долгосрочных открытых исследований адалимумаба общая частота возникновения злокачественных новообразований была схожей с частотой, предполагаемой для общей популяции того же возраста, пола и расы. С учетом современных знаний возможный риск развития лимфом или других злокачественных новообразований у пациентов, принимавших ингибитор ФНО, не может быть исключен.

В контролируемых клинических исследованиях некоторых ингибиторов ФНО, включая адалимумаб, было отмечено большее количество случаев развития лимфомы и других злокачественных новообразований среди взрослых пациентов, которые принимали ингибитор ФНО, по сравнению со взрослыми пациентами группы контроля. Кроме того, существует увеличенный фоновый риск развития лимфомы у пациентов с РА, заболевание которых является длительным, высокоактивным и воспалительным, что затрудняет оценку степени риска. В 47 глобальных контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях адалимумаба с участием взрослых пациентов с РА, псориатическим артритом (ПсА), анкилозирующим спондилитом (АС), БК, язвенным колитом (ЯК) и псориазом (Пс) наиболее частыми злокачественными новообразованиями, кроме лимфомы и немеланомного рака кожи (НМРК), были рак молочных желез, толстой кишки, простаты и легких, а также меланома. Однако небольшая выборка пациентов контрольной группы и недостаточная длительность контролируемых исследований не позволяют сделать однозначные выводы относительно рисков.

Злокачественные новообразования у пациентов, принимавших адалимумаб, в контролируемых и неконтролируемых фазах исследований были схожи по типу и количеству с новообразованиями, предполагаемыми для общей популяции США в соответствии с базой данных программы *SEER* (течение, распространенность и исходы злокачественных новообразований) Национального института изучения рака (*NCI*) (с учетом возраста, пола и расы). Также были отмечены пострегистрационные случаи острой лейкемии, хронической лейкемии и ККМ, которые ассоциировались с применением ингибиторов ФНО. Так как сообщения о данных реакциях поступали добровольно от популяции неопределенного размера, не всегда представлялось возможным достоверно оценить их частоту или установить причинную связь с приемом адалимумаба.

ККМ представляет собой редкий агрессивный вид рака кожи, который часто остается нераспознанным из-за того, что выглядит доброкачественно. Поэтому данный вид рака кожи диагностируется, как правило, уже после появления метастатических поражений. Частота возникновения ККМ тесно связана с возрастом, так как заболевание чрезвычайно редко встречается у людей моложе 50 лет. Число случаев ККМ увеличивается с возрастом, достигая максимума в старейшей возрастной категории (85+ лет). Кроме того, иммуносупрессия является признанным фактором риска развития ККМ, особенно на фоне ВИЧ-инфекции, хронической лимфоцитарной лейкемии, трансплантации органов (с использованием препаратов против отторжения) и аутоиммунных заболеваний, в том числе РА и БК (*Dinh 2007*). Хотя нет четких свидетельств влияния лечения адалимумабом на развитие ККМ, важно предупредить лечащих врачей, а также пациентов о возможном риске развития ККМ.

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологии относительно применения *DMARD* и биопрепаратов в лечении РА, прием любого биопрепарата может быть начат или возобновлен у пациентов с солидным новообразованием или немеланомным раком кожи (НМРК) в анамнезе, с момента излечения от которого прошло > 5 лет, которые при других обстоятельствах могли бы претендовать на лечение РА (*Singh 2012*).

Руководство Международного общества по изучению спондилоартритов утверждает, что применение ингибиторов ФНО противопоказано пациентам со злокачественным новообразованием в анамнезе, за исключением случаев базальноклеточной карциномы и злокачественных новообразований, диагностированных и вылеченных > 10 лет назад, у которых вероятность полного излечения очень высока (*Sieper 2009*).

Однако анализ данных, собранных в реестре биопрепаратов Британского общества ревматологов (*BSRBR*), регистре пациентов с РА в Великобритании, показал, что среди пациентов с РА со злокачественным новообразованием в анамнезе при лечении основного заболевания с применением ингибиторов ФНО число случаев злокачественных новообразований не увеличилось по сравнению с пациентами, принимавшими традиционные *DMARD* (*Dixon 2010*).

Меры минимизации риска развития злокачественных новообразований у пациентов, принимающих адалимумаб.

Всех пациентов и, в частности, пациентов, прошедших в прошлом массивную терапию иммуносупрессантами, или пациентов с Пс, принимавших комбинацию псорален + UV-A (PUVA), следует обследовать на наличие немеланомного рака кожи до и во время лечения адалимумабом.

Лечение азатиоприном или 6-меркаптопурином и адалимумабом может потенциально повысить риск развития гепатолиенальной T-клеточной лимфомы. Необходимо тщательно обдумать возможность комплексного лечения такого типа, особенно в случае пациентов с ВЗК (БК и ЯК).

Следует проявлять осторожность при применении любого ингибитора ФНО у пациентов с ХОБЛ, а также любых пациентов, которые находятся в группе повышенного риска злокачественных новообразований из-за злостного курения.

Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности применения адалимумаба для лечения пациентов со злокачественным новообразованием в анамнезе или продолжения лечения пациентов, у которых развилось злокачественное новообразование.

Все пациенты с ЯК находятся в группе повышенного риска развития дисплазии слизистой оболочки толстой кишки или карциномы толстой кишки. Это касается пациентов с длительным ЯК или первичным склерозирующим холангитом и пациентов с дисплазией в анамнезе. Пациенты с ЯК должны проходить регулярный скрининг на наличие дисплазии и рака толстой кишки до начала лечения и на протяжении всего курса терапии. Даная процедура должна включать колоноскопию и биопсию в соответствии с локальными рекомендациями. Имеющиеся данные не подтверждают, влияет ли лечение адалимумабом на риск развития дисплазии или рака толстой кишки у пациентов с ЯК.

2.2.1. Гепатолиенальная T-клеточная лимфома (ГЛТЛ)

Очень редкие пострегистрационные сообщения были получены в отношении ГЛТЛ у пациентов, принимавших адалимумаб. Большая часть пациентов в прошлом прошла терапию инфликсимабом, а также одновременно или предварительно принимала азатиоприн или 6-меркаптопурин для лечения ВЗК. Причинная связь ГЛТЛ и адалимумаба не была установлена.

ГЛТЛ представляет собой экстранодальное и системное новообразование из цитотоксических T-клеток (обычно с типом рецепторов гаммадельта), демонстрирующее значительную инфильтрацию синусов селезенки, печени и костного мозга (Weidmann 2000; Bernheim 2009; Belhadj 2003; Khan 2001; Zeidan 2007; Cooke 1996).

Этот редкий тип лимфомы составляет менее 5% от всех периферических T-клеточных новообразований (Mackey 2007; Thayu 2005; Navarro 2003). Из менее чем 200 случаев, отмеченных в литературных источниках по всему миру, наибольшее число случаев приходится на подростков и молодых людей (Mackey 2009; Bernheim 2009; Cooke 1996; Khan 2001), при этом чаще встречается у мужчин, чем у женщин (Weidmann 2000; Belhadj 2003; Cooke 1996; Khan 2001; Kraus 1998). Пациенты обычно страдают от гепатоспленомегалии и симптомов типа Б (лихорадки, ночной потливости и потери веса) при отсутствии лимфаденопатии (Belhadj 2003; Khan 2001; Kraus 1998; Zeidan 2007). Анализ периферической крови у пациентов с ГЛТЛ может показать анемию, тромбоцитопению и циркулирующие клетки лимфомы (Belhadj 2003; Khan 2001; Zeidan 2007). Во время болезни атипичные T-клетки диффузно проникают в печень, селезенку, костный мозг и другие органы, что приводит к различным клиническим проявлениям и осложнениям (Weidmann 2000; Belhadj 2003; Khan 2001). Болезнь протекает агрессивно (Belhadj 2003; Cooke 1996; Khan 2001; Kraus 1998), при этом медиана выживаемости составляет менее 2 лет (Belhadj 2003; Cooke 1996; Khan 2001).

2.2.2. Злокачественные

новообразования в детской популяции

Получены сообщения о случаях лимфом и других злокачественных новообразований, часть из которых была с летальным исходом, среди детей и подростков, принимавших ингибиторы ФНО, включая адалимумаб. Приблизительно половину случаев составили лимфомы, в том числе лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома. Другие случаи были представлены целым рядом различных злокачественных новообразований и включали редкие злокачественные новообразования, обычно ассоциирующиеся с иммуносупрессией. Анализ полученных сообщений свидетельствует о том, что среднее время появления этих злокачественных новообразований составляет 30 месяцев после начала терапии. Большинство пациентов одновременно принимали иммуносупрессанты. Эти случаи были зарегистрированы в пострегистрационном применении и получены из различных источников, в том числе из реестров и спонтанных сообщений от специалистов сферы здравоохранения. На сегодняшний день в исследованиях адалимумаба с участием детей и подростков с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) не было обнаружено злокачественных новообразований у 203 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет, что соответствует экспозиции 605,3 пациенто-лет. Кроме того, при проведении исследований адалимумаба при участии детей с БК не было обнаружено злокачественных новообразований у 192 пациентов, что соответствует экспозиции 258,9 пациенто-лет.

Злокачественные новообразования: часто задаваемые вопросы

1. Как лечить пациентов со злокачественным новообразованием в анамнезе?

Риск развития злокачественных новообразований при применении ингибиторов ФНО подробно обсуждается в разделе 2.2 данного документа.

Контролируемые исследования, которые оценивали бы применение ингибиторов ФНО у пациентов со злокачественным новообразованием любого типа в анамнезе, отсутствуют.

Анализ данных реестра биопрепаратов Британского общества ревматологов (*BSRBR*) показал, что среди пациентов с РА со злокачественным новообразованием в анамнезе при лечении основного заболевания с применением ингибиторов ФНО количество случаев злокачественных новообразований не увеличилось по сравнению с пациентами, принимавшими традиционные *DMARD* (*Dixon 2010*).

Решение применять адалимумаб у пациента со злокачественным новообразованием в анамнезе должен принимать лечащий врач, основываясь на тщательной оценке пользы и риска для конкретного пациента. Всем пациентам, принимающим адалимумаб, настоятельно рекомендован усиленный мониторинг и скрининг на возможное появление злокачественных новообразований во время и по окончании терапии с применением ингибиторов ФНО. Лечащие врачи должны проинформировать пациентов, их семьи и лиц, осуществляющих уход за больными, о признаках и симптомах развития злокачественных новообразований и о необходимости уведомлять врача о любых необычных признаках и симптомах.

2. Как вы поступаете с пациенткой, которая страдала от рака молочной железы в последние 5 лет, нуждающейся в лечении биопрепаратом?

Контролируемые исследования, которые оценивали бы применение ингибиторов ФНО у пациентов со злокачественным новообразованием любого типа в анамнезе, включая рак молочной железы, отсутствуют.

Компания *AbbVie* не оценивала риск рецидива злокачественного новообразования во время лечения адалимумабом пациенток, в анамнезе которых был рак молочной железы или другие злокачественные новообразования в последние 5 лет.

В целом потенциальный риск рецидива злокачественных новообразований у пациентов, принимающих ингибиторы ФНО, включая адалимумаб, не был хорошо изучен. Случай применения адалимумаба у пациентки с карциномой молочной железы в анамнезе был описан в результатах 20-недельного исследования (*Pitarch 2007*). Данное исследование оценивало эффективность и безопасность адалимумаба в виде монотерапии 40 мг раз в две недели с участием 9 пациенток с Пс и ПсА, рефрактерных к предыдущим препаратам, включая другие ингибиторы ФНО. По окончании 20-недельного исследования пациентки смогли продолжить принимать ингибиторы ФНО. В исследование была включена 46-летняя женщина с инфильтрующей внутрипротоковой карциномой молочной железы в анамнезе, которая в начале исследования находилась в стадии полной ремиссии после курса лечения, пройденного за 20 месяцев до начала применения адалимумаба. Ранее пациентка принимала несколько системных препаратов, в том числе циклоспорин, этретинат, метотрексат, псорален и ультрафиолет А, алефацепт и инфликсимаб. После курса лечения адалимумабом в течение одного года наблюдения у пациентки отсутствовали признаки рецидива рака.

Данные относительно долгосрочной истории болезни пациенток с вылеченным раком молочной железы ограничены. В одном опубликованном сообщении утверждается, что отсутствуют подтверждения того, что терапия ингибиторами ФНО не может быть предложена пациентам со злокачественным новообразованием в анамнезе, если у них не наблюдалось рецидивов на протяжении 10 и более лет (*Ledingham 2005*).

Решение применять адалимумаб у пациента со злокачественным новообразованием в анамнезе должен принимать лечащий врач, основываясь на тщательной оценке пользы и риска для конкретного пациента. Всем пациентам, принимающим адалимумаб, настоятельно рекомендован мониторинг и скрининг для выявления злокачественных новообразований во время и по окончании терапии с применением ингибиторов ФНО. Пациенты с ЯК должны регулярно проходить скрининг на наличие дисплазии и рака толстой кишки до начала лечения и на протяжении всего курса терапии из-за повышенного риска развития рака толстой кишки вне зависимости от лечения. Скрининг должен включать колоноскопию и биопсию в соответствии с локальными рекомендациями. Имеющиеся данные не подтверждают, влияет ли лечение адалимумабом на риск развития дисплазии или рака толстой кишки у пациентов с ЯК.

3. Можете ли вы назначить ингибиторы ФНО пациентам, проходящим курс лечения рака (рака молочной железы/рака легких/другого вида рака)?

Клинические исследования, посвященные данному вопросу, не проводились.

4. Повышают ли ингибиторы ФНО риск развития новых видов рака у пациентов со злокачественным новообразованием в анамнезе?

Клинические исследования, посвященные данному вопросу, не проводились. Ниже представлены рекомендации некоторых руководств.

Второй европейский консенсус, посвященный диагностике и лечению болезни Крона, опубликованный в 2010 г., усовершенствовал руководства *ECCO* и рекомендовал оценить пользу и риск относительно применения ингибиторов ФНО для лечения пациентов с негематопоэтическим раком в анамнезе (*Dignass 2010*). В случае сомнений следует обратиться за консультацией к онкологу или специалисту в сфере инфекционных болезней.

Последнее обновление руководства Британского общества ревматологов (*BSR*) отмечает, что воздействие терапии с применением ингибиторов ФНО на пациентов со злокачественным новообразованием или лимфопролиферативным заболеванием в анамнезе неизвестно (*Ledingham 2005*).

Воздействие ингибиторов ФНО на предраковые состояния, такие как пищевод Барретта, дисплазия шейки матки и полипы в толстой кишке, не изучено.

В общем следует проявлять осторожность при назначении ингибиторов ФНО пациентам со злокачественным новообразованием в анамнезе или предраковым состоянием. Следует оценить потенциальную пользу лечения с учетом рисков, связанных с возможным рецидивом/началом развития конкретного злокачественного новообразования. Если в течение 10 и более лет у пациентов не было отмечено рецидивов, то наличие злокачественного новообразования в анамнезе не является противопоказанием для назначения терапии с применением ингибиторов ФНО.

Решение о применении адалимумаба у пациента со злокачественным новообразованием в анамнезе должен принимать лечащий врач, основываясь на оценке пользы и риска для конкретного пациента. Следует проявлять дополнительную осторожность, принимая решение о назначении адалимумаба таким пациентам. Всем пациентам, принимающим адалимумаб, настоятельно рекомендован усиленный мониторинг и скрининг на возможное появление злокачественных новообразований во время и по окончании терапии с применением ингибиторов ФНО.

5. Повышает ли применение ингибиторов ФНО риск развития рака кожи?

У пациентов, принимающих ингибиторы ФНО, наблюдается повышенный риск развития НМРК (Mariette 2011). Во время контролируемых периодов базовых клинических испытаний адалимумаба на протяжении по крайней мере 12 недель с участием пациентов с активным среднетяжелым и тяжелым РА, ПсА, АС, БК, ЯК, а также Пс частота возникновения НМРК составила 9,7 на 1000 пациенто-лет среди пациентов, принимавших адалимумаб, и 5,1 на 1000 пациенто-лет среди пациентов группы контроля. Из этих видов рака кожи плоскоклеточные карциномы возникали с частотой 2,6 на 1000 пациенто-лет среди пациентов, принимавших адалимумаб, и 0,7 на 1000 пациенто-лет среди пациентов контрольной группы.

Всех пациентов, в частности пациентов, прошедших курс массивной терапии иммуносупрессантами, или пациентов с псориазом, прошедших курс лечения PUVA, необходимо обследовать на наличие НМРК до и во время лечения адалимумабом.

6. Повышает ли применение биопрепарата риск рецидива лимфомы у пациентов с лимфомой в анамнезе?

Исследований, включавших пациентов с лимфомой или другими злокачественными новообразованиями в анамнезе, не было проведено. Тем не менее существует повышенный риск развития лимфомы у пациентов с РА, чье заболевание до применения биопрепаратов является длительным, высокоактивным и воспалительным, что осложняет оценку риска.

Согласно BSR, «воздействие терапии с применением ингибиторов ФНО на пациентов со злокачественным новообразованием или лимфопролиферативным заболеванием в анамнезе все еще неизвестно. Следует быть осторожным, назначая ингибиторы ФНО пациентам, ранее страдавшим от злокачественного новообразования. Следует оценить потенциальную пользу лечения с учетом рисков, связанных с возможным рецидивом конкретного злокачественного новообразования. Если в течение 10 и более лет у пациентов не было отмечено рецидивов, наличие злокачественного новообразования в анамнезе не является противопоказанием для назначения терапии с применением ингибитора ФНО» (Ledingham 2005).

Учитывая недостаток соответствующих данных, следует проявлять дополнительную осторожность, принимая решение о назначении адалимумаба таким пациентам (Hudson 2010). Решение о применении адалимумаба у пациентов со злокачественным новообразованием в анамнезе должен принимать лечащий врач, основываясь на тщательной оценке пользы и риска для конкретного пациента (Colombel 2009).

7. Что вы будете делать в случае развития лимфомы у пациента, принимающего ингибиторы ФНО?

Исследования, оценивающие лечение пациентов, у которых во время приема адалимумаба развилась лимфома или другие злокачественные новообразования, не проводились.

Согласно *BSR*, «в случае появления подозрения пациентов следует обследовать на наличие возможного злокачественного новообразования, а в случае его подтверждения необходимо прекратить лечение ингибиторами ФНО» (*Ledingham 2005*).

2.3. Застойная сердечная недостаточность

Применение адалимумаба у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) не изучалось. Однако в клинических исследованиях другого ингибитора ФНО сообщалось о более высокой частоте возникновения серьезных нежелательных явлений, связанных с ЗСН, включая прогрессирование ЗСН и впервые развившуюся ЗСН.

Повышенные уровни циркулирующего ФНО были выявлены у пациентов с ЗСН, в первую очередь у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на поздней стадии (*Levine 1990*). Фактор некроза опухоли ассоциировался с дисфункцией левого желудочка, кардиомиопатией и отеком легких (*Coletta 2002*). Данные наблюдения, указывающие на то, что провоспалительные цитокины способны модулировать функцию левого желудочка, послужили толчком к проведению серии клинических исследований с применением адресного подхода к нейтрализации воздействия ФНО на пациентов с сердечной недостаточностью среднетяжелой и тяжелой степени (*Mann 2002*). Применение этанерцепта для лечения сердечной недостаточности изучено в 2 крупных клинических исследованиях, которые были прекращены досрочно вследствие недостаточной эффективности (инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Энбрел® от 2011 г.). Результаты одного из исследований показали более высокую смертность у пациентов, принимавших этанерцепт, по сравнению с плацебо. В рандомизированном исследовании по оценке инфликсимаба в лечении сердечной недостаточности среднетяжелой и тяжелой степени повышение частоты смертности и госпитализации в связи с ухудшением сердечной недостаточности наблюдалось у пациентов, принимавших 10 мг/кг инфликсимаба, по сравнению с пациентами, принимавшими 5 мг/кг инфликсимаба и плацебо (инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ремикейд® от 2011 г.). В группах лечения, принимавших 10 мг/кг и 5 мг/кг, по сравнению с группой плацебо наблюдалась тенденция к повышению частоты появления диспноэ, гипотензии, стенокардии и головокружения. Кроме того, за 1 год умерло 8 пациентов в группе принимавших 10 мг/кг инфликсимаба по сравнению с 4 случаями с летальным исходом в группах пациентов, принимавших 5 мг/кг и плацебо.

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологии от 2012 г. относительно применения небиологических и биологических *DMARD*, для лечения РА не рекомендуется назначать ингибиторы ФНО пациентам с ЗСН класса III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (*NYHA*) и фракцией выброса левого желудочка $\leq 50\%$ (*Singh 2012*). Руководство Американской академии дерматологии от 2008 г. относительно лечения Пс и ПсА рекомендует избегать назначения ингибиторов ФНО пациентам с ЗСН класса III или IV *NYHA* и прекращать лечение с применением ингибиторов ФНО у пациентов с более легкой степенью ЗСН при появлении новых симптомов или ухудшении существующей ЗСН (*Menter 2008*). Кроме того, пациенты с ЗСН класса I или II *NYHA* должны проходить эхокардиографию и, при выявлении фракции выброса $< 50\%$, избегать применения ингибиторов ФНО.

Врачи должны с осторожностью назначать адалимумаб пациентам с сердечной недостаточностью и организовывать для них тщательный мониторинг.

Меры минимизации риска развития застойной сердечной недостаточности у пациентов, принимающих адалимумаб.

Адалимумаб противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью среднетяжелой и тяжелой степени (класс III/IV NYHA).

Адалимумаб следует с осторожностью применять у пациентов с сердечной недостаточностью легкой степени (класс I/II NYHA).

Лечение адалимумабом необходимо прекратить в случае появления новых или ухудшения симптомов застойной сердечной недостаточности.

Сердечно-сосудистые риски: часто задаваемые вопросы

1. Повышает ли применение биопрепаратов риск развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН)?

При применении ингибиторов ФНО отмечались случаи возникновения и ухудшения предсуществующей ЗСН. Случаи ухудшения ЗСН также были отмечены и при применении адалимумаба. Следовательно пациентам с сердечной недостаточностью (класса I/II NYHA) адалимумаб следует назначать с осторожностью.

Включение повышенного риска развития ЗСН в инструкцию препарата Хумира® во многом базируется на результатах клинических исследований, оценивавших применение этанерцепта и инфликсимаба. Результаты исследования применения этанерцепта в лечении сердечной недостаточности показали повышенную смертность среди пациентов, принимавших этанерцепт, по сравнению с группой принимавших инфликсимаб. Кроме того, в рандомизированном исследовании, оценивавшем применение инфликсимаба у пациентов с сердечной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени тяжести, наблюдалось увеличение частоты смертности и госпитализации в связи с ухудшением сердечной недостаточности у пациентов, принимавших 10 мг/кг инфликсимаба, по сравнению с пациентами, принимавшими 5 мг/кг инфликсимаба и плацебо. Результаты двух несвязанных исследований также указали на повышенный риск развития ЗСН при применении ингибиторов ФНО (Curtis 2007; Setoguchi 2008). Однако некоторые документы, полученные из реестров, продемонстрировали снижение или отсутствие изменений в частоте возникновения ЗСН у испытуемых, принимавших ингибиторы ФНО, по сравнению с аналогичной контрольной группой (Wolfe 2004; Carmona 2007; Listing 2008; Cole 2007; Bernatsky 2005).

Противоречивые результаты вышеупомянутых исследований не позволяют сделать однозначный вывод о том, повышает ли лечение ингибиторами ФНО риск развития ЗСН, следовательно врачи должны внимательно осуществлять мониторинг ЗСН при применении ингибиторов ФНО.

Следует прекратить применение адалимумаба у пациентов, у которых появились новые симптомы или ухудшились симптомы ЗСН.

2.4. Демиелинизирующие заболевания

Ингибиторы ФНО, включая адалимумаб, ассоциируются с редкими случаями появления новых или ухудшения клинических симптомов и/или радиографических признаков демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, в том числе рассеянного склероза (РС) и неврита зрительного нерва, а также периферических демиелинизирующих заболеваний, в том числе синдрома Гийена-Барре.

Фактор некроза опухоли и система его рецепторов являются важными медиаторами воспаления при РА (Mori 1996). Многочисленные теории предлагают объяснение потенциальной биологической связи между ФНО и демиелинизирующим процессом. Эти теории состоят в следующем: 1) ингибиторы ФНО могут активировать скрытую инфекцию, которая может запустить аутоиммунный демиелинизирующий процесс (Andersen 2008; Robinson 2001); 2) ингибиторы ФНО могут нарушить внутренний баланс ФНО и его рецепторов в периферической нервной системе (Shin 2006; Andersen

2008); 3) ФНО имеет другую функцию в головном мозге, которая не была установлена (Andersen 2008); 4) ингибиторы ФНО могут индуцировать изменение градиента ФНО по обе стороны гематоэнцефалического барьера, вызывая повышенную экспрессию ФНО, что приводит к воспалению и демиелинизации.

Для выявления частоты встречаемости демиелинизирующих заболеваний, в частности РС, возникающих спонтанно или одновременно с применением терапии биопрепаратами у пациентов с ВЗК, был проведен систематический обзор литературных источников (Andersen 2008). Кроме того, была выполнена оценка национальной датской когорты испытуемых с ВЗК, принимавших ингибитор ФНО, для выявления и описания случаев демиелинизирующего заболевания. Целью исследования было сравнение распространенности РС в когорте ингибитора ФНО и в общей датской популяции. Частота возникновения РС была рассчитана в виде стандартизованного относительного показателя заболеваемости, определяемого путем деления количества отмеченных случаев в датской когорте испытуемых с *IBD*, принимавших ингибитор ФНО, на предполагаемое количество случаев в общей датской популяции.

Систематический обзор литературных источников выявил увеличение риска развития демиелинизирующего заболевания, в частности РС, в 4 раза у пациентов с *IBD* вне зависимости от получаемого лечения. У четверых пациентов из датской когорты испытуемых с ВЗК, принимавших ингибитор ФНО (всего 651 пациент), развилось демиелинизирующее заболевание, при этом подтвержденный диагноз РС был установлен только у одного пациента. Полное исчезновение демиелинизирующих явлений у трех других пациентов после прекращения приема ингибитора ФНО дает основание предположить существование причинной связи между приемом препарата и развитием неврологического осложнения. В датской когорте стандартизованный относительный показатель заболеваемости составил 4,2, однако данный результат не достиг уровня статистической значимости. Обзор литературы показал, что риск развития РС у пациентов, принимавших ингибитор ФНО, не превышал риск развития демиелинизирующего заболевания, в частности РС, у пациентов с ВЗК, не принимавших ингибиторы ФНО.

Известно, что существует связь между интермедиарным увеитом и развитием демиелинизирующих заболеваний (Zein 2004; Llorenc 2012; Messenger 2015). Частота развития демиелинизирующих заболеваний, выявленная в ходе всей программы клинических исследований адалимумаба, составляет <0,1 случая/100 пациенто-лет (Брошюра исследователя, выпуск 21). В программе клинических исследований увеита этот показатель составил 0,9 случаев/100 пациенто-лет (Брошюра исследователя, выпуск 21). Результаты внутреннего эпидемиологического исследования показали, что частота развития демиелинизирующих заболеваний, наблюдавшаяся в программе клинических исследований увеита, не превышает частоты, ожидаемой у пациентов с увеитом, которые не применяли адалимумаб (*Summary of Clinical Safety, Integrated Summary of Safety, R & D/15/0263; AbbVie Epidemiology Report on file — Prevalence and Incidence of Demyelinating Diseases in Patients with Uveitis: a Health Insurance Claims-Based Study, August 31 2015*). Результаты внутреннего эпидемиологического исследования (согласуются с данными, опубликованными в научной литературе (Llorenc 2012)) показали, что частота развития демиелинизирующих заболеваний/рассеянного склероза выше в подгруппе пациентов с интермедиарным увеитом. В целом все пациенты с интермедиарным увеитом находятся в группе повышенного риска развития демиелинизирующих заболеваний независимо от терапии биологическими препаратами.

Меры минимизации риска развития демиелинизирующих заболеваний у пациентов, принимающих адалимумаб.

Врачам следует с осторожностью назначать адалимумаб пациентам с ранее известными или недавно развившимися демиелинизирующими заболеваниями центральной или периферической нервной системы. В случае развития любых симптомов лечение адалимумабом необходимо прекратить.

Ввиду известной ассоциации между интермедиарным увеитом и развитием демиелизирующих заболеваний следует проводить неврологическое обследование пациентов с неинфекционным интермедиарным увеитом до начала терапии адалимумабом и регулярно во время лечения (консультация невролога, сбор неврологического анамнеза, оценка физического статуса, лабораторные данные и методы визуализации).

3.1. Безопасность по показаниям

Совокупная частота возникновения серьезных нежелательных явлений была оценена с применением мета-анализа 71 глобального клинического исследования адалимумаба по шести показаниям, включающего 23458 пациентов (*Burmester 2013*). Частота возникновения (на 100 пациенто-лет) серьезных нежелательных явлений, представляющих интерес, показана в таблице 1. Самыми частыми серьезными нежелательными явлениями были инфекции. Частота возникновения серьезных инфекций в исследованиях адалимумаба при участии пациентов с РА составила 4,6 явлений/100 пациенто-лет. Частота возникновения серьезных инфекций в исследованиях пациентов с БК (6,7 явлений/100 пациенто-лет) была выше, чем у пациентов с другими показаниями. Многие из этих явлений были внутрибрюшинными или другими желудочно-кишечными абсцессами, которые вообще часто встречаются в популяции пациентов с БК.

Прочее: часто задаваемые вопросы

1. Как длительность периода полувыведения биопрепарата влияет на профиль его безопасности, в частности в случае развития у пациента серьезной инфекции?

Время, необходимое для снижения концентраций препарата в сыворотке крови на 50 % (период полувыведения препарата), составляет приблизительно 4,5, 7–9 и 12–14 дней для препаратов этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб соответственно. До полного выведения препарата из организма необходимо три–пять периодов полувыведения. Подтверждение того, что длительность периода полувыведения биопрепарата определяет его профиль безопасности, в частности риск развития серьезной инфекции, отсутствует.

Если серьезная инфекция возникает одновременно с применением биопрепарата, наиболее важным фактором в соответствии с общепринятым подходом к надлежащему клиническому ведению серьезной инфекции является обеспечение оптимального лечения для контроля инфекции и прекращение приема биопрепарата. Поскольку большинство бактериальных инфекций отвечает на применение соответствующих антибиотиков в течение 1–3 дней, период полувыведения биопрепарата не является критическим фактором для обеспечения эффективности лечения серьезной бактериальной инфекции.

Таблица 1

Серьезные нежелательные явления при применении адалимумаба по утвержденным показаниям

Результат	<i>Burmester 2013</i>					
	РА	ПсА	АС	ЮИА	Пс	БК
<i>N</i>	14 109	837	1 684	212	3 010	3 606
Прием (пациенто-лет)	23 942,6	997,5	1 985,6	604,9	5 061,8	4 138,0
Явления/100 пациенто-лет						
Серьезные инфекции	4,6	2,8	1,4	2,0	1,7	6,7

Результат	<i>Burmester 2013</i>					
	РА	ПсА	АС	ЮИА	Пс	БК
ТБ	0,3	0,2	0	0	0,1	< 0,1
Оппортунистические инфекции	< 0,1	0	0	0	0	2,0
Злокачественные новообразования (кроме лимфомы и НМРК)	0,9	0,2	0,2	0	0,6	0,5
Лимфома	0,1	0,2	< 0,1	0	< 0,1	< 0,1
НМРК	0,2	0,1	0,3	0	0,1	< 0,1
Меланома	< 0,1	0	< 0,1	0	0,2	0,1
Демиелинизирующие нарушения	< 0,1	0	< 0,1	0	0	0,1
Волчаночный синдром	< 0,1	0	0,1	0	0	< 0,1
ЗСН	0,2	0	0,1	0	0	0
Впервые развившийся псориаз/ухудшение псориаза	< 0,1	0,1	< 0,1	0	< 0,1	< 0,1
Любое нежелательное явление, приведшее к смерти	0,8	0,3	< 0,1	0	0,2	0,1

РА — ревматоидный артрит; ПсА — псориатический артрит; АС — анкилозирующий спондилит; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; Пс — псориаз; БК — болезнь Крона.

Примечание: частота возникновения по состоянию на 06.11.2010.

Источник: *Burmester 2013*.

Ниже представлены несколько важных фактов, касающихся серьезных инфекций в контексте применения биопрепарата.

После выявления серьезной инфекции необходимо начать ее лечение с применением соответствующего антибиотика в течение 24 часов (*Kollef 2008*).

Учитывая длительность лечения большинства бактериальных инфекций и периоды полувыведения адалимумаба и этанерцепта, не следует ожидать полного выведения этих препаратов из организма до момента устранения инфекции как естественным путем, так и вследствие приема антибиотиков.

Различия в продолжительности периода полувыведения препаратов могут быть значимыми только для установления времени полного выведения препарата из организма после окончания его приема.

Периоды полувыведения всех 5 ингибиторов ФНО превышают временные рамки большинства неотложных состояний, связанных с инфекциями.

Большинство бактериальных инфекций отвечает на применение соответствующих антибиотиков в течение 1–3 дней, т.е. быстрее, чем завершается период полувыведения любого из ингибиторов ФНО.

Прием адалимумаба следует прекратить, если у пациента развились новая серьезная инфекция или сепсис, и соответствующее противомикробное или противогрибковое лечение должны быть назначены до установления контроля над инфекцией.

2. Каковы различия в безопасности различных биопрепаратов?

Не проводилось прямых исследований, сравнивавших профили безопасности различных маркируемых биопрепаратов, следовательно описание различий, если таковые есть, отсутствует.

4. Список терминов

<i>ACR</i>	Американская коллегия ревматологии
<i>AGA</i>	Американская гастроэнтерологическая ассоциация
<i>BSR</i>	Британское общество ревматологов
<i>BSRBR</i>	Регистр биопрепаратов Британского общества ревматологов
<i>DMARD</i>	Противоревматическое средство, модифицирующее течение заболевания
<i>ECCO</i>	Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита
<i>IgG1</i>	Иммуноглобулин
<i>NCI</i>	Национальный институт изучения рака
<i>NYHA</i>	Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
АС	Анкилозирующий спондилит
БК	Болезнь Крона
ВГВ	Вирус гепатита В
ВЗК	Воспалительные заболевания кишечника
ГЛТЛ	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЗСН	Застойная сердечная недостаточность
ККМ	Карцинома из клеток Меркеля
НМРК	Немеланомный рак кожи
Пс	Псориаз
ПсА	Псориатический артрит
РА	Ревматоидный артрит
РС	Рассеянный склероз
ТБ	Туберкулез
ФНО	Фактор некроза опухоли
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЮИА	Ювенильный идиопатический артрит
ЯК	Язвенный колит

*Материал подготовила А.М. Кучко,
Республиканская клиничко-фармакологическая лаборатория*