

УДК 616.94+615-085.136-02

Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен

Е.Л. Насонов¹, Р.С. Козлов², С.Б. Якушин²¹ Институт ревматологии РАМН, Москва, Россия² НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

В настоящее время блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО) представляют собой новую возможность в лечении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит. Однако их применение связано с такой проблемой, как повышение риска развития тяжелых инфекций (пневмония, сепсис), и вероятностью реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза. В этой статье представлен обзор данных клинических и пострегистрационных исследований, посвященных оценке риска развития тяжелых инфекций, а также информации из крупных национальных регистров, включающих пациентов, получающих блокаторы ФНО.

Особое внимание уделено вопросам, связанным с активацией туберкулеза во время анти-ФНО терапии у этих пациентов. Приводятся данные по частоте латентного и активного туберкулеза у пациентов, получающих инфликсимаб и другие блокаторы ФНО. Рассмотрены общие положения разработанных в последнее время национальных рекомендаций по скринингу латентной туберкулезной инфекции у пациентов, являющихся кандидатами на терапию блокаторами ФНО, по диагностике и лечению туберкулеза во время анти-ФНО терапии.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли, ревматоидный артрит, блокаторы ФНО, инфликсимаб, тяжелые инфекции, латентный туберкулез, рекомендации.

Infectious Complications of the Anti-TNF Therapy: «Praemonitus, Praemunitus»

E.L. Nasonov¹, R.S. Kozlov², S.B. Yakushin²¹ Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Tumor necrosis factor (TNF)-blocking agents are one of the new options in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, Crohn disease, ulcerative colitis. However, anti-TNF therapy is associated with the increased risk for severe infections (pneumonia, sepsis) and probability for the reactivation of latent infections, mainly tuberculosis. This paper reviews the clinical data from clinical and post-marketing studies on assessment of the risk for severe infections, as well as information from the large national registries of patients under anti-TNF therapy.

A focus on issues concerning activation of tuberculosis in patients receiving TNF-blocking agents was made. Incidence rates of latent and active tuberculosis during the administration of infliximab and other TNF antagonists were presented. Also, general key points of the recently developed national guidelines for the screening of latent tuberculosis infection in candidates for anti-TNF therapy, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients under anti-TNF therapy were presented.

Key words: tumor necrosis factor, rheumatoid arthritis, TNF-blocking agents, infliximab, severe infections, latent tuberculosis, guidelines.

Введение

В 1980-е годы профессор Р. Маини (Институт ревматологии, Лондон) и профессор М. Фельдман (Лондонский Имперский колледж) выявили у больных *ревматоидным артритом* (РА) 12 цитокинов, ни один из которых не удалось обнаружить в сыворотках здоровых людей. Ученые показали, что выработка цитокинов стимулируется *фактором некроза опухоли* (ФНО), на основании чего ими был сделан вывод, что подавление активности ФНО сможет блокировать процесс и предотвращать развитие воспаления. Через некоторое время были получены моноклональные антитела к ФНО, которые в масштабных клинических исследованиях, проведенных в 1990-х гг., проявили более высокую эффективность, чем существующая терапия, в том числе у пациентов, не отвечающих на терапию традиционными противоревматическими препаратами. При проведении клинических исследований антител к ФНО оказалось, что эти препараты эффективны и при лечении других воспалительных заболеваний, таких как болезнь Крона, язвенный колит и др. В августе 1998 г. первый препарат из группы блокаторов ФНО, инфликсимаб, был зарегистрирован для лечения болезни Крона, а в ноябре 1999 г. – для применения в комбинации с метотрексатом у пациентов с РА, не ответивших на монотерапию метотрексатом. С этого момента, по словам профессора Маини, и началась «эпоха антицитокиновой терапии», которая явилась своего рода «прорывом» в лечении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний.

Блокаторы ФНО- α

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке существует 3 препарата, которые являются блокаторами (антагонистами, ингибиторами) ФНО: инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт.

Инфликсимаб (Ремикейд®) представляет собой моноклональные антитела к ФНО- α , полученные с помощью гибридомной технологии. Это химерный белок, одна часть которого (75%) имеет человеческое происхождение, другая (25%) – мышшиное. Препарат связывается со всеми формами ФНО- α : растворимым мономером, растворимым тримером и трансмембранной формой, но не связывается с ФНО- β . Введение человеческого белка в молекулу первоначально созданного мышшиного антитела привело к существенному снижению иммуногенности препарата.

Адалимумаб (Хумира®) представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО- α . Он связывается с растворимой и

трансмембранной формами ФНО- α , но не связывается с ФНО- β . Впервые в мире зарегистрирован в декабре 2002 г.

Этанерцепт (Энбрел®) создан с помощью генной инженерии и представляет собой белок, являющийся аналогом человеческого рецептора к ФНО- α . Этанерцепт – это внеклеточный домен рецептора (белок р75) к ФНО- α , соединенный с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина. Препарат обратимо связывается с растворимой и трансмембранной формами как ФНО- α , так и лимфотоксина (ФНО- β).

Инфликсимаб стал первым препаратом из группы блокаторов ФНО. Его коммерческое применение началось в 1998 г. и к середине 2006 г. этот препарат получили уже более 843 тыс. пациентов во всем мире [1, 2]. Таким образом, в настоящее время именно по инфликсимабу имеется наибольший опыт применения и наибольшая база данных по его безопасности.

Из трех указанных препаратов в России зарегистрирован только инфликсимаб, официальным дистрибьютером которого в странах Европы и в России является компания Шеринг-Плау. Этот препарат используется в России с 2001 г. и первоначально был зарегистрирован для лечения болезни Крона. В последующем спектр показаний был расширен, и в настоящее время, наряду с болезнью Крона, включает в себя еще 5 нозологических форм: ревматоидный артрит, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, псориазический артрит и псориаз.

Механизм и риск развития инфекций

Известно, что ФНО представляет собой ключевой воспалительный цитокин, продуцируемый макрофагами и активированными Т-лимфоцитами. Он обладает разнообразными биологическими функциями и участвует во многих патофизиологических процессах. Роль ФНО- α при инфекциях также крайне многообразна, в том числе он:

- стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ ;
- влияет на созревание клеток, участвующих в воспалении, и активирует нейтрофилы и макрофаги;
- усиливает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1) на эндотелиальных клетках;
- усиливает выработку протеолитических ферментов;
- играет ключевую роль в образовании гранулемы путем индукции апоптоза инфицированных клеток и в ее сохранении;

– участвует в уничтожении внутриклеточных микроорганизмов, таких как *Listeria* и *Salmonella*.

Учитывая биологические эффекты ФНО- α , блокада которого является основным механизмом действия препаратов этой группы (блокаторов ФНО), логично предположить, что их применение может сопровождаться снижением иммунной защиты организма и повышением его восприимчивости к различным инфекциям.

Это теоретическое предположение получило свое подтверждение уже на этапе доклинических экспериментов на животных и клинических исследований, в том числе и опорных (pivotal trials), результаты которых стали основой для регистрации этих препаратов. При клинических исследованиях блокаторов ФНО инфекции были зарегистрированы как серьезное нежелательное явление, относящееся к категории «очень частое», т.е. наблюдающееся с частотой >10% [3, 4].

Так, в клинических исследованиях инфликсимаба (n=3263) инфекции регистрировались у 36% пациентов (средняя длительность наблюдения – 51 нед) по сравнению с 25% пациентов, получавших плацебо (37 нед). Наиболее частыми были инфекции дыхательных путей (включая синусит, фарингит и бронхит) и инфекции мочевыводящих путей. Из тяжелых инфекций у пациентов на фоне терапии инфликсимабом были зарегистрированы пневмония, целлюлит, абсцесс и сепсис. Частота развития тяжелых инфекций в 1-летних плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с РА, получавших инфликсимаб в комбинации с метотрексатом (n=924), составила 5,3%, по сравнению с 3,4% пациентов, получавших метотрексат + плацебо.

В клинических исследованиях инфликсимаба были зарегистрированы 7 случаев оппортунистических инфекций: по 2 случая кокцидиомикоза (1 летальный исход) и гистоплазмоза (1 летальный исход) и по 1 случаю пневмоцистоза, нокардиоза и цитомегаловирусной инфекции. Туберкулез был зарегистрирован у 14 пациентов, 4 из которых умерли от милиарной формы заболевания. В большинстве этих случаев туберкулез развивался в первые 2 месяца от начала терапии инфликсимабом, что, возможно, отражает реактивацию латентной микобактериальной инфекции.

В клинических исследованиях у пациентов с язвенным колитом (n=484) инфекции, потребовавшие лечения антимикробными препаратами, были зарегистрированы у 19% больных, получавших инфликсимаб, по сравнению с 14% пациентов, получавших плацебо. Типы инфекций, включая тяжелые, у пациентов с язвенным колитом были

сходны с таковыми у пациентов с РА и другими заболеваниями.

Таким образом, наряду с прочими нежелательными эффектами анти-ФНО терапии, была выявлена такая проблема, как увеличение частоты развития и тяжести течения инфекций, включая развитие оппортунистических инфекций, а также повышенный риск реактивации имеющейся у пациента латентной инфекции, и в первую очередь туберкулеза.

В начале эпохи клинического применения антицитокиновой терапии ее основоположник, профессор Р. Маини, в одном из своих интервью (2001 г.), прогнозируя будущее анти-ФНО препаратов, на вопрос: «Какой препарат, ремикейд или энбрел, предпочтительнее применять у пациентов с наличием инфекций в анамнезе и почему?», – ответил следующее:

«Данные клинических исследований не подтверждают повышенной частоты развития тяжелых инфекций у пациентов, получающих антагонисты ФНО. Однако пациенты с наличием в анамнезе или имеющейся в настоящее время инфекцией исключаются из клинических исследований и таким образом не отражают популяцию пациентов с РА в целом. Пострегистрационный опыт применения блокаторов ФНО выявил низкую частоту развития тяжелых инфекций, таких как инфекции суставов, сепсис, пневмония, туберкулез, кокцидиомикоз и опоясывающий герпес. Некоторые пациенты умерли от инфекций на фоне анти-ФНО терапии. Однако в данный момент нельзя считать блокаторы ФНО единственной причиной тяжелого течения инфекции. Важно помнить, что у пациентов с РА подавлены эндогенные механизмы иммунной защиты, при этом они часто получают кортикостероиды или другие иммуносупрессивные препараты, такие как метотрексат или азатиоприн, и, возможно, имеют предрасполагающие факторы, такие как сахарный диабет, хронические заболевания печени и почек, гнойные заболевания бронхов, или нелеченные латентные инфекции, такие как туберкулез. Поскольку ФНО- α (как и лимфотоксин) являются компонентами врожденного иммунитета, то теоретически возможно, что длительная блокада этих молекул может повышать чувствительность к инфекциям или активировать латентные инфекции...».

По мере накопления опыта клинического применения увеличивалось и количество случаев развития инфекций, включая оппортунистические, на фоне анти-ФНО терапии. Более того, регистрировались случаи тяжелых инфекций, в ряде случаев заканчивавшиеся летальным исходом. Однако пострегистрационные данные, касающиеся

риска развития инфекций, были весьма противоречивы. Некоторые авторы указывали на низкую частоту развития тяжелых инфекций, сходную с таковой для других базисных противоревматических препаратов (глюкокортикоиды, метотрексат и др.) или в целом для популяции пациентов с РА [5-7]. По данным других исследований, частота инфекций, включая тяжелые, в реальной популяции пациентов с РА и другими состояниями, получающих блокаторы ФНО, была выше таковой, зарегистрированной в клинических исследованиях этих препаратов [8-12], в которых использовались более жесткие критерии исключения, касающиеся пациентов с риском развития инфекции.

Данное серьезное нежелательное явление стало предметом обсуждения на заседании Совещательного комитета по артритах Управления США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA Arthritis Advisory Committee), состоявшемся в марте 2003 г. [5].

Рассмотрев данные пострегистрационных исследований по частоте инфекций при применении анти-ФНО терапии, FDA приняло решение изменить и дополнить разделы «Особые указания» и «Нежелательные реакции» в листах-вкладышах ко всем 3 зарегистрированным препаратам (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб). Целью этого было повысить информированность, как врачей, так и пациентов, о существовании такой проблемы, связанной с безопасностью препаратов этой группы.

В настоящее время в последней версии инструкции по медицинскому применению препарата инфликсимаб в разделе «Особые указания» содержится следующая информация [4]: *«В клинических исследованиях присоединение инфекции, потребовавшей лечения, было отмечено у 35% больных, получавших терапию инфликсимабом, и у 22% больных, получавших плацебо. В постмаркетинговой практике инфекционные осложнения были наиболее частыми серьезными побочными эффектами, в отдельных случаях с фатальным исходом. Примерно 50% всех фатальных исходов было связано с инфекционными осложнениями. Сообщалось о случаях развития туберкулеза, включая миллиарный туберкулез и туберкулез с внелегочной локализацией, в некоторых случаях с фатальным исходом».*

Анти-ФНО терапия и тяжелые инфекции

Наиболее частыми инфекциями при применении блокаторов ФНО являются инфекции верхних дыхательных путей и синусит. Данная информация отражена в разделе «Нежелательные реакции» в листах-вкладышах ко всем препаратам этой группы.

Так, у пациентов с РА, получавших инфликсимаб в плацебо-контролируемых исследованиях (n=1129), была зарегистрирована частота случаев развития следующих инфекций: инфекции верхних дыхательных путей (инфликсимаб – 32%, плацебо – 25%), синусит (инфликсимаб – 14%, плацебо – 8%), фарингит (инфликсимаб – 12%, плацебо – 8%) [13].

Сходным образом, среди инфекций, зарегистрированных в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с РА, получавших адалимумаб (n=705), наиболее частыми были инфекции верхних дыхательных путей (адалимумаб – 17%, плацебо – 13%) и синусит (адалимумаб – 11%, плацебо – 9%) [3].

Однако более важной проблемой, связанной с анти-ФНО терапией, помимо риска развития инфекций в целом, является повышение частоты тяжелых инфекций, таких как пневмония, сепсис, остеомиелит, абсцесс и др. Применительно к препаратам этой группы к категории «тяжелые» относятся инфекции, при которых имеется непосредственная угроза для жизни пациента (т.е. заканчиваются летальным исходом, представляют угрозу для жизни или приводят к инвалидности) или требуется проведение мероприятий (антимикробная терапия, хирургическое вмешательство и др.) с целью устранения этого риска, а также инфекции, требующие госпитализации.

Известно, что одной из основных причин смерти среди пациентов с РА является пневмония. Фактором риска развития тяжелой пневмонии могут быть сами препараты, применяемые для терапии данного заболевания. Учитывая особенности блокаторов ФНО, эти препараты также могут способствовать риску развития пневмонии и ее более тяжелому течению.

Еще в декабре 2004 г. на основании результатов пострегистрационных исследований компания-производитель выпустила письмо с информацией по безопасности, в котором отмечалось, что пациенты, получающие инфликсимаб, имеют повышенный риск развития пневмонии. На основании этих данных в лист-вкладыш к препарату в разделы «Предупреждения» и «Нежелательные реакции» были внесены соответствующие дополнения.

Тем не менее, накапливающиеся пострегистрационные данные, касающиеся риска развития тяжелых инфекций, включая пневмонию, у пациентов, получающих анти-ФНО терапию, остаются противоречивыми [14–18]. Так, например, в 2002 г. в Швейцарии было проведено исследование, в котором анализировалась частота развития инфекций у пациентов с РА в течение 2 лет до начала терапии

блокаторами ФНО и на фоне лечения этими препаратами [8]. Из 60 включенных в анализ пациентов инфекции, соответствующие определению «тяжелые», развились у 11 (18,3%) пациентов, получавших инфликсимаб или этанерцепт. Они включали в себя: 5 случаев пневмонии, 2 случая дивертикулита и по 1 случаю пиелонефрита, уросепсиса, абсцесса стопы и септического артрита коленного сустава; у 4 из этих пациентов имела место вторичная инфекция кровотока [8]. Полученная в этом исследовании частота тяжелых инфекций почти в 2 раза превышала таковую в клинических и пострегистрационных исследованиях этих препаратов [5, 6, 13]. В то же время следует отметить, что у 7 из 11 пациентов имелись сопутствующие заболевания, и 10 из 11 одновременно получали другие иммуносупрессивные препараты (метотрексат, преднизолон, циклоспорин, аминохинолины) [8].

По данным Британского национального регистра пациентов с РА, в который на конец марта 2005 г. было включено 9508 пациентов, получающих анти-ФНО терапию, общая частота тяжелых инфекций не является более высокой, по сравнению с группой сравнения, получающей традиционные противоревматические препараты [19]. При анализе данных было обнаружено повышение частоты только инфекций кожи и мягких тканей и инфекций, вызванных внутриклеточными микроорганизмами (сальмонеллы, листерии, легионеллы).

Недавно F. Wolfe и соавт. провели долгосрочное исследование по изучению исходов РА, включавшее 16788 пациентов, которые каждые 6 месяцев на протяжении 3,5 лет заполняли специальные анкеты [20]. Среди этих пациентов доля получавших препараты анти-ФНО терапии оказалась достаточно высокой: инфликсимаб – 36,9%, этанерцепт – 12,8%, и небольшое количество пациентов получали адалимумаб (последний из появившихся на фармацевтическом рынке препаратов этой группы). В результате исследования оказалось, что в отличие от таких базисных препаратов для лечения РА, как преднизолон и лефлуномид, при применении ингибиторов ФНО- α не наблюдается достоверного повышения риска развития пневмонии у пациентов с РА. Отношение рисков госпитализации по поводу пневмонии для этанерцепта составило 0,8, а для инфликсимаба и адалимумаба статистически значимо не отличалось от нуля [20].

Сходные данные по частоте развития тяжелых инфекций у пациентов, получающих блокаторы ФНО, получены при анализе Североамериканского регистра TREAT, созданного для оценки безопасности различных методов лечения болезни Крона [21]. По состоянию на август 2004 г. в этот регистр

были включены 6290 пациентов с болезнью Крона, из которых 3179 получали инфликсимаб. При проведении анализа оказалось, что летальность пациентов, получавших инфликсимаб, статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов, получавших другую терапию (0,53 на 100 пациентов-лет против 0,43 на 100 пациентов-лет; $p=0,43$). Частота развития тяжелых инфекций у пациентов, получавших инфликсимаб, составила 1,7% и оказалась достоверно выше, по сравнению с пациентами, не получавшими инфликсимаб (1,37 на 100 пациентов-лет против 0,65 на 100 пациентов-лет; $p<0,001$). Однако при внесении поправок на другие факторы влияние инфликсимаба на риск развития серьезных инфекций оказалось незначимым (отношение рисков 0,99; $p=0,97$) [21]. При этом независимыми предикторами развития тяжелых инфекций оказались, в отличие от инфликсимаба, такие факторы, как применение преднизона ($p<0,001$), наркотических анальгетиков ($p<0,001$) и тяжелая степень заболевания ($p=0,02$).

В другом крупном исследовании – START (Исследование безопасности инфликсимаба при лечении ревматоидного артрита) изучали безопасность применения инфликсимаба в комбинации с метотрексатом в течение 1 года у пациентов с РА и сопутствующими заболеваниями [22]. Все пациенты ($n=1084$) были разделены на 3 группы: 1-я группа – метотрексат + плацебо, 2-я группа – инфликсимаб в дозе 3 мг/кг + метотрексат, 3-я группа – инфликсимаб в дозе 10 мг/кг + метотрексат. Через 22 нед относительный риск развития тяжелых инфекций во 2-й группе, по сравнению с 1-й группой, составил 1,0 и не имел статистически значимых различий ($p=0,995$). Таким образом, риск развития тяжелых инфекций у пациентов, получавших одобренную дозу инфликсимаба (3 мг/кг) в комбинации с метотрексатом сходен с таковым у пациентов, получавших только метотрексат [22]. Следует отметить, что у пациентов в 3-й группе наблюдался повышенный относительный риск развития тяжелых инфекций (3,1; $p=0,013$), однако данный режим терапии инфликсимабом (в дозе 10 мг/кг + метотрексат, затем поддерживающая терапия в дозе 10 мг/кг) не одобрен в настоящее время.

Для того чтобы установить риск развития тяжелых инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, получающих антагонисты ФНО- α , исследователи из Клиники Майо (США) провели метаанализ накопленных к настоящему моменту данных (до декабря 2005 г.) [23]. Для поиска использовались электронные базы данных и базы данных материалов научных конференций, проводимых

Европейской Лигой по борьбе с ревматизмом и Американским колледжем ревматологов. Всего в метаанализ было включено 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований 2 анти-ФНО препаратов – инфликсимаба и адалимумаба, которые применялись в течение 12 недель и более. Общая популяция в данном метаанализе составила 3493 пациента, которые получали анти-ФНО терапию; 1512 пациентов получали плацебо. В ходе проведенного метаанализа было рассчитано объединенное отношение рисков «анти-ФНО терапия/плацебо» для такого показателя, как частота тяжелых инфекций (т.е. инфекций, требующих назначения антимикробной терапии и/или госпитализации пациентов). Данный показатель составил 2,0 (95% ДИ = 1,3–3,1). Было установлено, что 1 случай тяжелой инфекции приходился на 59 пациентов (95% ДИ = 39–125), получавших лечение в течение от 3 до 12 месяцев.

Согласно комментариям FDA, данный метаанализ не выявил никаких дополнительных проблем, связанных с риском развития инфекций, и лишь подтвердил известные данные, которые отражены в листах-вкладышах к препаратам и в информационных листках для пациентов [24]. Таким образом, однозначный вывод о том, что пациенты, получающие анти-ФНО терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых инфекций, в настоящее время сделать невозможно. Для установления истинной частоты инфекций в популяции пациентов с РА и другими состояниями, получающих блокаторы ФНО, требуется проведение дальнейших длительных пострегистрационных исследований и анализ накапливающихся данных из крупных регистров пациентов.

Анти-ФНО терапия и туберкулез

Как указывалось выше, уже на стадии клинических исследований у пациентов, получающих блокаторы ФНО, были зарегистрированы случаи развития туберкулеза (14 – для инфликсимаба, 13 – для адалимумаба). Для этанерцепта на этой стадии разработки препарата не было выявлено ни одного случая туберкулеза (из 3280 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях в США и в Европе). Следует отметить, что туберкулез манифестировал в первые месяцы от начала терапии блокаторами ФНО, при этом более 90% случаев регистрировались в странах с низкой распространенностью данного заболевания. Оба этих факта позволили предположить, что развитие туберкулеза на фоне применения блокаторов ФНО – это не новые случаи, а реактивация уже имеющегося у пациента заболевания, которое находится

в неактивной форме («латентный» туберкулез) на момент начала анти-ФНО терапии.

Тем не менее, другие случаи развития туберкулеза, включая диссеминированный и внелегочный, продолжали наблюдаться в пострегистрационный период для всех 3 препаратов. Так, в 2002 г. было зарегистрировано уже 25 случаев туберкулеза, связанных с терапией этанерцептом, 52% которых были представлены внелегочными формами [25, 26].

Через 3 года от начала применения инфликсимаба, в октябре 2001 г., компания-производитель выпустила письмо с информацией по безопасности, в котором указывалось, что как в клинических, так и в пострегистрационных исследованиях, у пациентов, получавших блокаторы ФНО, зарегистрированы случаи туберкулеза и других оппортунистических инфекций, включая инвазивные грибковые инфекции (гистоплазмоз, пневмоцистоз) и листериоз. Некоторые из этих случаев закончились летальным исходом. Учитывая это, в лист-вкладыш к инфликсимабу был добавлен раздел «Предупреждение в рамке» (так называемое «black box warning», которое помещается на 1-й странице крупным шрифтом с целью привлечения внимания врачей и пациентов), а также внесены дополнения в разделы «Предупреждения» и «Нежелательные реакции».

Основной причиной описанных действий стало то, что за период с августа 1998 г. (дата первой регистрации препарата) по июнь 2001 г. во всем мире у пациентов, получавших инфликсимаб, было зарегистрировано 84 случая туберкулеза. К тому моменту лечение инфликсимабом в мире получили около 170 тыс пациентов. Во многих из этих случаев на момент клинической манифестации заболевания регистрировался уже диссеминированный или внелегочный туберкулез. Из 84 пациентов 14 умерли, однако не во всех случаях туберкулез был основной причиной смерти. Большинство случаев туберкулеза были зарегистрированы в течение первых 7 месяцев от начала терапии инфликсимабом. При этом подчеркивалось, что большинство пациентов получали сопутствующее лечение иммуносупрессивными препаратами.

В настоящее время текст раздела «Предупреждения в рамке» на примере инфликсимаба выглядит нижеследующим образом [13].

РИСК РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ

Туберкулез (часто диссеминированный или внелегочный на момент клинической манифестации), инвазивные грибковые инфекции и другие оппортунистические инфекции наблюдались у пациентов, получавших инфликсимаб. Некоторые из этих инфекций

закончились летальным исходом. Лечение туберкулеза у пациентов с положительной реакцией на туберкулин снижает риск реактивации туберкулеза у пациентов, получающих лечение инфликсимабом. Однако активный туберкулез развивался и у получающих инфликсимаб пациентов, которые до начала терапии инфликсимабом были туберкулинонегативными.

Пациенты должны быть обследованы на наличие латентной туберкулезной инфекции с помощью кожной пробы с туберкулином. Лечение латентного туберкулеза должно быть начато до назначения инфликсимаба. Врачи должны наблюдать за пациентами, получающими инфликсимаб, с целью выявления симптомов и признаков активного туберкулеза, включая и туберкулинонегативных пациентов.

По оценкам FDA, сделанным на основании данных, полученных после регистрации инфликсимаба (в сентябре 2002 г.), частота туберкулеза на фоне терапии инфликсимабом составляла 37 случаев на 100 тыс. пациентов в США и 150 случаев на 100 тыс. пациентов в странах ЕС [25]. При этом частота туберкулеза в общей популяции пациентов с РА составляла 6,2 случая на 100 тыс. пациентов в США и 20 случаев на 100 тыс. пациентов в странах ЕС [25, 27].

По последним данным из периодических отчетов по безопасности, выпускаемых в рамках надзора за безопасностью анти-ФНО препаратов, частота туберкулеза составила: 33 случая на 100 тыс. пациентов – для инфликсимаба (во всем мире с момента регистрации препарата по август 2004 г.), 27,1 случаев на 100 тыс. пациентов – для этанерцепта (во всем мире с момента регистрации препарата по февраль 2005 г.) [28, 29].

Результаты пострегистрационных исследований, проведенных до настоящего времени, однозначно подтверждают повышенную частоту выявления туберкулеза у пациентов, получающих любые блокаторы ФНО [12, 19, 25, 27, 30–33]. При этом более чем в 50% случаев наблюдаются диссеминированный и внелегочные формы туберкулеза, включая туберкулез лимфатических узлов, брюшины и костно-суставной, что может представлять определенные затруднения в диагностике. Ранние сроки развития заболевания от начала анти-ФНО терапии (например, для инфликсимаба – 75% случаев в первые 1,5 месяца и 97% случаев – в первые 7 месяцев) [5], а также результаты обследования таких пациентов (наличие факторов риска развития туберкулеза) указывают на то, что в большинстве случаев имеет место реактивация латентного туберкулеза [26, 27, 33–35].

Следует отметить, что повышенная частота развития туберкулеза характерна для популяции пациентов с РА [36]. Об этом также свидетельствуют данные, полученные в Испании, согласно которым риск развития туберкулеза в несколько раз выше у пациентов с РА, чем в общей популяции [37, 38]. Более того, риск развития активного туберкулеза значительно повышается во время терапии блокаторами ФНО. Так, по данным регистра BIOBADASER (База данных по биологическим препаратам Испанского общества по ревматологии), который включает в себя пациентов с ревматоидными заболеваниями, получающих антагонисты ФНО, частота активного туберкулеза у пациентов с РА была в 22,6 раза выше, чем в общей популяции в Испании, и в 6,2 раза выше, чем в популяции пациентов с РА, не получавших антагонисты ФНО [32, 38].

Следует отметить, что данные крупных регистров пациентов, таких как BIOBADASER и TREAT (см. выше), несмотря на наличие некоторых ограничений, являются наиболее достоверной информацией по безопасности и наиболее точно отражают пострегистрационный опыт применения препаратов в реальной популяции пациентов. В России также был создан в декабре 2005 г. и ведется в настоящее время «Регистр пациентов с ревматоидным артритом, получающих лечение инфликсимабом», который по состоянию на ноябрь 2006 г. насчитывает 300 пациентов.

Таким образом, в отличие от противоречивых данных, касающихся частоты тяжелых инфекций, связанных с анти-ФНО терапией, повышенный риск развития туберкулеза (в большинстве случаев прогрессирование латентной инфекции в активный туберкулез) у пациентов, получающих блокаторы ФНО, является неотъемлемым нежелательным явлением, напрямую связанным с механизмом действия препаратов данной группы.

Все вышесказанное и расширяющиеся показания к применению анти-ФНО терапии привели к необходимости разработки рекомендаций по выявлению пациентов, имеющих риск развития/реактивации туберкулеза на фоне лечения блокаторами ФНО, а также по лечению туберкулеза этой категории пациентов. В последнее время в разных странах (Великобритания, Франция, США, Испания, страны Латинской Америки) были разработаны и внедрены в клиническую практику соответствующие рекомендации [38–42].

Упомянутые национальные рекомендации имеют ряд различий в связи с разной распространенностью туберкулеза и соответственно наличием/отсутствием обязательной БЦЖ-вакцинации.

Эти различия касаются методов, используемых для скрининга туберкулеза (внутрикожная проба с туберкулином или рентгенография легких), критериев их интерпретации, методов оценки риска, а также режимов профилактики и лечения латентного и активного туберкулеза. Наиболее близкими к Российской практике являются рекомендации Британского торакального общества и Британских обществ по ревматологии и гастроэнтерологии [42], однако они также требуют адаптации в соответствии с существующими в нашей стране приказами и стандартами диагностики и лечения туберкулеза [43, 44].

Тем не менее, во всех этих рекомендациях имеются сходные общие положения, принципы и алгоритм действий, направленных на минимизацию риска развития туберкулеза, которые описаны далее.

1. До начала терапии блокаторами ФНО следует проводить обследование пациентов с целью выявления у них *активного* или *латентного* туберкулеза. Это обследование должно включать в себя:

- тщательный сбор эпидемиологического анамнеза (включая данные о БЦЖ-вакцинации, контакте с инфицированными МБТ и больными туберкулезом, семейный анамнез туберкулеза, данные о предшествующем противотуберкулезном лечении) и выявление факторов риска, таких как проживание в регионах с высокой распространенностью туберкулеза, пребывание в закрытых учреждениях, наличие в анамнезе положительной пробы Манту или изменений на рентгенограмме, соответствующих ранее перенесенному туберкулезу; неадекватно леченный туберкулез в анамнезе и др.;

- клиническое обследование;

- рентгенографию легких и при необходимости

- консультацию пульмонолога/фтизиатра;

- **при наличии изменений** на рентгенограмме легких или клинических признаков, позволяющих заподозрить туберкулез – микроскопию мазков мокроты или культуральное исследование соответствующего клинического материала, компьютерную томографию органов грудной клетки и бронхоскопию;

- **при отсутствии изменений** на рентгенограмме легких – внутрикожную пробу с туберкулином (PPD) с оценкой ее результатов через 48–72 ч. Следует помнить, что проба Манту может быть ложноотрицательной у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как РА, болезнь Крона, язвенный колит и др., а также у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Более того, оценку пробы Манту следует проводить с учетом наличия/отсутствия в анамнезе у пациента БЦЖ-вакцинации и сроков ее проведения.

2. В случае выявления активного туберкулеза (легких или внелегочного) следует назначить противотуберкулезное лечение в соответствии с существующими стандартами. **При этом терапию блокаторами ФНО нельзя начинать до завершения полного курса противотуберкулезного лечения.**

3. В случае выявления латентного туберкулеза следует **начать профилактическое лечение** противотуберкулезными препаратами в соответствии с существующими стандартами.

4. У пациентов с наличием на рентгенограмме изменений, соответствующих ранее перенесенному туберкулезу, или с наличием в анамнезе ранее перенесенного внелегочного туберкулеза, по поводу которого они получали адекватное лечение, необходимость в проведении профилактического противотуберкулезного лечения отсутствует.

5. Во время анти-ФНО терапии следует тщательно наблюдать за пациентами, **включая пациентов с отрицательной реакцией на туберкулин**, для выявления развития симптомов и признаков, позволяющих заподозрить туберкулез. К ним относятся: астения, снижение массы тела, субфебрильная лихорадка, кашель, одышка, кровохарканье, повышенная потливость, локальные симптомы (в зависимости от пораженного органа).

6. В случае выявления симптомов, подозрительных на туберкулез, следует провести стандартное диагностическое обследование (клиническое, рентгенологическое, лабораторное).

7. В случае подтверждения активного туберкулеза следует **немедленно прекратить анти-ФНО терапию** и назначить режим противотуберкулезного лечения в соответствии с существующими стандартами.

8. Возобновлять отмененное из-за развития активного туберкулеза лечение блокаторами ФНО **не разрешается.**

Внедрение данных рекомендаций в ряде стран уже дало свои положительные результаты в виде снижения частоты случаев активного туберкулеза у пациентов, получающих блокаторы ФНО. Наиболее показательными являются результаты, полученные в Испании при анализе данных регистра BIOBADASER (основан в феврале 2000 г.), основная цель которого – активное наблюдение за долгосрочной безопасностью биологических препаратов (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) у пациентов с ревматоидными заболеваниями [32]. В марте 2002 г. в Испании в ревматологическую практику были внедрены официальные рекомендации по предотвращению реактивации латентной туберкулезной инфекции. Для оценки эффективности применения рекомендаций было проведено

сравнение частоты активного туберкулеза у пациентов, получающих антагонисты ФНО, до принятия официальных рекомендаций (n=1690) и после их внедрения (с марта 2002 г. по апрель 2004 г.; n=1143). В итоге оказалось, что соблюдение рекомендаций привело к снижению частоты активного туберкулеза среди пациентов, включенных в BIOBADASER, на 78% ($p=0,008$), а среди пациентов с РА – на 83%, при этом частота достигла показателей, характерных для контрольной популяции пациентов с РА, не получающих биологические препараты [38].

Риск развития инфекций можно минимизировать

Таким образом, повышенный риск развития инфекций является очевидным нежелательным явлением, специфичным для всей группы препаратов, конечным результатом действия которых является блокада эффектов ФНО. При этом наличие данного нежелательного явления не зависит от конкретного механизма блокады ФНО, происхождения препарата, технологии его производства, способа введения и других характеристик. Частота инфекций и их структура являются приблизительно одинаковыми для инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба, о чем свидетельствуют данные плацебо-контролируемых исследований. Учитывая это, прямых сравнительных исследований этих препаратов не проводилось, а небольшие различия в частоте инфекций между отдельными препаратами этой группы, выявляемые в пострегистрационных исследованиях, скорее всего, связаны с такими факторами, как наличие сопутствующих заболеваний, сопутствующей иммуносупрессивной терапии, а не только с собственным действием блокаторов ФНО на механизмы иммунной защиты пациентов.

Учитывая вышесказанное, данное нежелательное явление в принципе невозможно предотвратить, поскольку оно напрямую связано с механизмом действием препаратов этой группы. Однако при лечении пациентов анти-ФНО препаратами можно минимизировать риск развития инфекций. Для этого в первую очередь необходимо помнить о наличии такого нежелательного явления, которое является одним из наиболее распространенных у блокаторов ФНО. Специальные предупреждения в листах-вкладышах имеют целью повысить настороженность как практических врачей, использующих в своей практике анти-ФНО препараты (ревматологи, гастроэнтерологи, дерматологи), так и самих пациентов. Кроме того, добиться снижения риска развития инфекций, включая туберкулез

(см. выше), позволяет соблюдение при проведении анти-ФНО терапии изложенных ниже принципов.

До лечения:

- тщательно отбирать пациентов, которым показана анти-ФНО терапия. Так, при РА, язвенном колите и болезни Крона блокаторы ФНО применяются только в качестве 2-й линии терапии и только при неэффективности адекватно проводимой традиционной терапии;

- не применять блокаторы ФНО у пациентов с клинически значимой инфекцией в активной форме;

- проявлять крайнюю осторожность при рассмотрении вопроса о применении блокаторов ФНО у пациентов с повышенной восприимчивостью к инфекциям, с хронической инфекцией или наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции;

- по возможности, выявлять наличие у пациента латентной инфекции и в случае ее выявления лечение блокаторами ФНО **не следует начинать до полного излечения инфекции.**

Во время и после лечения:

- информировать пациентов о том, что лечение данными препаратами в силу особенностей их действия может снижать способность организма бороться с инфекциями, а также повышать склонность к развитию инфекций или ухудшать течение уже имеющихся инфекций;

- инструктировать пациентов о том, что в случае выявления у себя во время или после лечения блокаторами ФНО признаков и/или симптомов инфекции (повышение температуры тела, общая слабость, кашель или гриппоподобные симптомы) или симптомов, позволяющих заподозрить туберкулез (длительно сохраняющийся кашель, снижение массы тела, субфебрильная температура), следует **немедленно** сообщить об этом врачу;

- пациенты, получающие анти-ФНО терапию, должны тщательно наблюдаться с целью выявления симптомов и признаков инфекции. Такое наблюдение следует продолжать еще в течение 6 месяцев после завершения терапии, так как препараты этой группы могут выводиться из организма в течение данного срока;

- в случае развития инфекции пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. При развитии тяжелой инфекции терапия блокаторами ФНО **должна быть прекращена.** По поводу инфекции должно проводиться соответствующее обследование и лечение.

Заключение

Несмотря на своего рода «прорыв» в лечении ряда аутоиммунных заболеваний (ревмато-

идный артрит, болезнь Крона, язвенный колит), обусловленный внедрением анти-ФНО терапии, применение всех блокаторов ФНО- α сопровождается спектром нежелательных явлений, среди которых одним из наиболее распространенных и значимых являются инфекции, включая тяжелые, в первую очередь, туберкулез. Однако, если вопрос о повышенной частоте тяжелых инфекций у пациентов, получающих блокаторы ФНО, остается относительно спорным вследствие противоречивости данных пострегистрационных исследований, то риск реактивации латентного туберкулеза на фоне анти-ФНО терапии имеет как теоретическое обоснование, так и отчетливые клинические доказательства. Сам механизм действия блокаторов ФНО предрасполагает к развитию инфекций, поэтому данное нежелательное явление следует рассматривать как неизбежное. При этом следует подчеркнуть, что вклад в его развитие вносит не

только анти-ФНО терапия, но и такие факторы, как природа и характер основного заболевания и агрессивная сопутствующая терапия (иммуносупрессивные препараты).

Практические врачи, принимая решение о назначении блокаторов ФНО, должны в первую очередь знать и помнить о нежелательных явлениях при их применении. Соблюдение описанных выше достаточно простых принципов и осторожность на протяжении всего лечения позволяют многократно снизить риск развития инфекций у пациентов, получающих эти препараты. Что касается туберкулеза, то в настоящее время определен алгоритм мероприятий, позволяющий минимизировать частоту данного нежелательного явления. Во многих странах мира разработаны и применяются на практике рекомендации по скринингу и выявлению латентного туберкулеза у пациентов, получающих анти-ФНО терапию, а также по его лечению.

Литература

1. Hsia E.C., Ruley K.M., Rahman M.U. Infliximab (Remicade®): from bench to clinical practice. A paradigm shift in rheumatology practice. *APLAR J Rheumatol* 2006; 9:107-18.
2. PSUR 14 – 12 Oct 2006.
3. US Package Insert for Humira.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Ремикейд от 21.04.2006.
5. Food and Drug Administration, Arthritis Advisory Committee. Update on the TNF- α blocking agents. Rockville, Maryland: FDA; 2003.
6. Weinblatt M.E., Kremer J.M., Bankhurst A.D., et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340:253-9.
7. Maini R.N., Taylor P.C. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 2000; 51:207-29.
8. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A., Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology* 2003; 42:617-21.
9. Estrach C., Moots R.J., Andrews S., et al. High incidence of pneumonia in patients on anti-TNF therapy. *Rheumatology* 2002; 41 (Suppl. 1):93.
10. Smith D., Letendre S. Viral pneumonia as serious complication of etanercept therapy. *Ann Intern Med* 2002; 136:174.
11. Baghai M., Osmon D.R., Wolk D.M., et al. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clin Proc* 2001; 6:653-6.
12. Bresnihan B., Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:185-202.
13. US Package Insert for Remicade. 19 May 2006.
14. Estrach C., Abernethy V.E., Dawson J.K. Infections and anti-TNF therapy: strategies for screening based on clinical experience. *Rheumatology* 2004; 43:115-6.
15. Inanc N., Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006; 27:67-71.
16. Imperato A.K., Bingham C.O. 3rd., Abramson S.B. Overview of benefit/risk of biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (5 Suppl. 35):S108-14.
17. Giles J.T., Bathon J.M. Serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intensive Care Med* 2004; 19:320-34.
18. Dinarello C.A. Anti-cytokine therapeutics and infections. *Vaccine* 2003; 21 (Suppl. 2):S24-34.
19. Symmons D.P., Silman A.J. The world of biologics. *Lupus* 2006; 15:122-6.
20. Wolfe F., Caplan L., Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying anti-rheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:628-34.
21. Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D., et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:621-30.
22. Westhovens R., Yocum D., Han J., et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1075-86.
23. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review

- and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295:2275-85.
24. Questions and Answers on Remicade/FDA action. May 19, 2006. Available from: www.fda.gov/cder/drug/infopage/infliximab/qa.htm
 25. Tauber W.B. Serious Adverse Events associated with use of anti-TNF alpha drugs. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration: 2004.
 26. Mohan A.K., Cote T.R., Block J.A., et al. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004; 39:295-9.
 27. Wolfe F., Michaud K., Anderson J., Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50:372-9.
 28. PSUR Wyeth – February 2005.
 29. PSUR 10 – Centocor Schering Plough – August 2004.
 30. Keane J., Gershon S., Wise R.P., et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098-104.
 31. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:714-20.
 32. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Valverde V.R., Mola E.M., Montero M.D., on behalf of the BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2122-7.
 33. Gardam M.A., Keystone E.C., Menzies R., et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:148-55.
 34. Arend S.M., Breedveld F.C., VanDissel J.T. TNF- α blockade and tuberculosis: better look before you leap. *Neth J Med* 2003; 61:111-9.
 35. Long R., Gardam M.A. Tumor necrosis factor- α inhibitors and the reactivation of the latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003; 168:1153-6.
 36. Yamada T., Nakajima A., Inoue E., et al. Elevated risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis* 2006 [in press].
 37. Carmona L., Hernandez-Garcia C., Vadillo C., et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1436-9.
 38. Carmona L., Gomez-Reino J.J., Valverde V.R., et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1766-72.
 39. National recommendations for the prophylaxis and management of tuberculosis occurring during treatment with Remicade. Available from: <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/remicade/reco.pdf>
 40. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha – California, 2002-2003. *MMWR* 2004; 53:683-6.
 41. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45:ii7-22.
 42. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax* 2005; 60:800-5.
 43. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г.
 44. Стандарты (модели протоколов) лечения больных туберкулезом. Приложение к приказу № 33 Минздрава России от 02.02.1998 г. М.: Ремедиум; 1998.