

Вопросы безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологии

Филиппова А. В.¹, Колбин А. С.^{1,2}, Вербицкая Е. В.¹, Глаголев С. В.³,
Поливанов В. А.⁴, Мазуров В. И.⁵, Самигуллина Р. Р.⁵

¹ — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова

² — Санкт-Петербургский государственный университет

³ — Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

⁴ — Центр фармаконадзора, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора

⁵ — Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Аннотация. Успехи практической ревматологии последних лет во многом связаны с появлением в рутинной медицинской практике генно-инженерных биологических препаратов — моноклональных антител (МАБ). Сегодня МАБ широко применяются для лечения системных аутоиммунных заболеваний, причём перечень заболеваний постоянно растёт. МАБ являются следующим, более прогрессивным этапом терапии при недостаточной эффективности традиционных методов лечения. Тем не менее, данных по безопасности накоплено недостаточно ввиду недавнего применения МАБ в рутинной практике и ограниченности выборки пациентов. Кроме того, особенности профиля безопасности МАБ не позволяют клиническим исследованиям выявить все риски, характерные для данной группы лекарственных средств. В этой связи особую важность приобретают данные постмаркетингового наблюдения. Применение МАБ сопряжено с рисками отсроченных нежелательных реакций (НР) — типов В (иммуноаллергические реакции), С (новые заболевания) и D (отсроченные тератогенные и онкогенные эффекты). Выделение факторов риска по данным реальной медицинской практики особенно актуально. Проведено изучение факторов риска возникновения нежелательных реакций в целом и серьёзных нежелательных реакций на основании анализа базы данных спонтанных сообщений Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и данных регистра ревматологических пациентов, получающих МАБ, клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Показано, что факторы, исходящие со стороны пациента (пол, возрастная группа) не влияют на выраженность риска возникновения НР, в том числе серьёзных НР, в то время как фактором риска со стороны моноклональных антител можно считать выбор тоцилизумаба, который увеличивает риск серьёзных НР.

Ключевые слова: моноклональные антитела; фармаконадзор; безопасность моноклональных антител; факторы риска

Для цитирования:

Филиппова А.В., Колбин А.С., Вербицкая Е.В., Глаголев С.В., Поливанов В.А., Мазуров В.И., Самигуллина Р.Р. Вопросы безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологии. *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.44—52. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10082.

Safety issues of monoclonal antibodies used in rheumatology

Philippova AV¹, Kolbin AS^{1,2}, Verbitskaya EV¹, Glagolev SV³, Polivanov VA⁴, Mazurov VI⁵, Samigullina RR⁵

¹ — Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

² — St. Petersburg State University

³ — Federal Service for the Supervision of Healthcare

⁴ — Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medical Products of Roszdravnadzor

⁵ — North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Abstract. Success in practical rheumatology of the latest decade achieved mainly due to monoclonal antibodies (MABs) appearance in routine medical practice. At the same time, the experience of practical application of MABs is limited both by observation period and exposure and their clinical and pharmacological properties do not allow to fully characterizing their safety profile with the data from clinical studies. The use of MABs is associated with the risk of delayed adverse drug reactions (ADRs) — types B (immunoallergic reactions), C (new diseases) and D (delayed teratogenic and oncogenic effects). Determination of risk factors in real medical evidence is especially important. The risk factors of ADRs including serious ADRs were studied based on an analysis of the spontaneous reports database of the Federal Service for Supervision in Healthcare and the data from

rheumatologic register of patients receiving MABs — the E.E. Eikhvald Clinic in North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. It was shown that the factors coming from the patient (gender, age group) do not affect the severity of the risk of occurrence of ADR, including serious ADRs, while the risk factor for monoclonal antibodies can be considered the choice of tocilizumab, which increases the risk of serious ADRs.

Keywords: monoclonal antibodies; pharmacovigilance; monoclonal antibody safety; risk factors

For citation:

Philippova AV, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Glagolev SV, Polivanov VA, Mazurov VI. Safety issues of monoclonal antibodies used in rheumatology. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;3:44-52. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10082.

Введение

Лекарственные средства (ЛС) моноклональных антител (МАБ) стали главным и наиболее успешным достижением фармакологии последнего десятилетия. Современные публикации возлагают большие надежды на МАБ, называя их лекарственными средствами будущего [1]. В ревматологической практике МАБ становятся терапией выбора при недостаточной эффективности базисных противовоспалительных препаратов и являются новым, более высокотехнологичным этапом терапии [2, 3]. С ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) ассоциируются значительные успехи в лечении ревматологических заболеваний [4].

Сегодня опыт мониторинга безопасности МАБ достаточно мал по сравнению с таковым для малых молекул, он ограничен сроками наблюдения и величиной экспозиции [5, 6]. Известно, что по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции (НР), возникающие при применении МАБ, чаще всего относятся к типам В (иммуноаллергические реакции), С (развитие новых заболеваний) и D (отсроченные канцерогенные и тератогенные эффекты) [7, 8]. Главную роль при мониторинге безопасности НР указанных типов играет постмаркетинговый фармаконадзор, так как регистрационные клинические исследования не позволяют в полной мере охарактеризовать профиль безопасности МАБ и выделить факторы риска [8]. В частности, оптимальными методами мониторинга НР указанных типов являются метод ведения регистра пациентов и метод спонтанных сообщений [8].

С учётом описанных сложностей мониторинга безопасности МАБ и принимая во внимание большие терапевтические возможности и перспективы развития данной группы ЛС, важно определить факторы риска возникновения проблем безопасности при применении МАБ.

Цель

Цель исследования — определение факторов риска развития НР и серьёзных НР у пациентов, получающих биологические моноклональные антитела.

Материалы

Работу выполняли в 2016—2019 гг. в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Данные получены по запросу от Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств» ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора за период 01.01.2009—08.05.2018 гг., клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, при ведении регистра ревматологических пациентов. Сведения о реализации указанных ЛС, необходимые для расчёта экспозиции, получены из базы данных IMS Health.

Настоящее исследование планировалось как ретроспективное фармакоэпидемиологическое наблюдательное. В анализ была включена информация о результатах применения ЛС международных непатентованных наименований: адалимумаб (ADA), голимумаб (GOL), инфликсимаб (IFX), тоцилизумаб (TOC), цертолизумаб пэгол (CZP), этанерцепт (ETN), которая содержится в материалах спонтанных сообщений (СС). Работа проводилась с анонимизированными данными. Группы обследованных включали пациентов с верифицированными ревматическими заболеваниями, а также имеющие необходимые критерии включения и невключения.

Методы

Информация по безопасности, полученная Росздравнадзором, была подготовлена для анализа, проанализирована и внесена в базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel 2013 с учётом дизайна настоящего исследования. Определение валидности СС проводили по критериям, рекомендованным Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [9]. Всем включённым в анализ случаям давали оценку причинно-следственной связи, которую проводили направиатели СС, сотрудники Росздравнадзора и наши эксперты. Оценка причинно-следственной связи проведена с использованием классификации ВОЗ (WHO-UMC). В анализ включали СС, для которых

причинно-следственная связь хотя бы одной из указанных сторон была оценена как «возможная», «вероятная» или «определённая». Расчёт экспозиции проводили по методике установленной суточной дозы, рекомендованной ВОЗ по следующей формуле [10]:

$$P = \frac{m}{DDD} \times 365$$

где: P — количество пациенто-лет;
 m — масса действующего вещества во всех реализованных упаковках ЛС;
 DDD (Defined Daily Dose) — установленная суточная доза.

DDD — принята ВОЗ в качестве основы международной методологии для проведения статистических исследований в области потребления лекарственных средств. Это средняя поддерживающая суточная доза ЛС для взрослого человека массой тела 70 кг, может применяться для оценки и сравнительной оценки потребления ЛС на всех уровнях. Она позволяет сравнивать потребление ЛС одной группы между собой, является некоторой нормирующей единицей для проведения такого сравнения.

Показатели электронных историй болезни регистра пациентов клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова также внесены в отдельную базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel 2013 с учётом задач настоящего исследования.

Для определения факторов риска было проведено сравнение удельного веса определённого фактора в группах пациентов с НР в целом и пациентов с серьёзными НР (группа Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора) и группе пациентов регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Сравнение проводили попарно при помощи метода отношения шансов и метода χ^2 . Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы WinPeri для персонального компьютера. В случае если удельный вес фактора в группе АИС Росздравнадзора достоверно превышал таковой в рефератной группе регистра им. Э.Э. Эйхвальда, то данный фактор считали фактором риска.

Изучение проводили для следующих факторов: пол, возрастная группа, получаемый МАБ. Серьёзными считали НР, приведшие к смерти, врождённым аномалиям или порокам развития, представлявшие угрозу жизни; требующие госпитализации или приведшие к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности [9]. Распределение пациентов на группы по возрасту проведено с использованием классификации возраста, предложенной ВОЗ: детский 0-17 лет; молодой 18-44 года; средний 45-59 лет; пожилой 60-74 года; старческий 75-89 лет; долгожительство более 90 лет [11].

Критерии включения

Спонтанные сообщения, содержащие информацию о применении лекарственных средств ADA, GOL, IFX, ТОС, СЗР и ЕТN, зарегистрированные Росздравнадзором в период с 01.01.2009 по 08.05.2018 гг. Данные о поле, возрасте и получаемом МАБ пациентов, получающих изучаемые МАБ в клинике им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова в период с 01.01.2006 по 08.05.2018 гг.

Критерии невключения

Спонтанные сообщения, не удовлетворяющие критериям валидности и дублирующиеся. Валидными считали СС, имеющие все критерии валидности: идентифицируемый репортёр, идентифицируемый пациент, по меньшей мере один подозреваемый ЛС, по меньшей мере одна подозреваемая НР. При отсутствии хотя бы одного из указанных критериев СС считали не валидным [9].

Результаты

Всего за анализируемый период времени Росздравнадзором было зарегистрировано 1 510 первичных и повторных СС, содержащих информацию о НР при применении изучаемых МАБ. После исключения невалидных и дублирующих сообщений, а также совмещения информации в первичных и повторных сообщениях была получена информация о 1 217 случаях развития НР при применении изучаемых МАБ. В регистре клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова за указанный период времени было зарегистрировано 1 039 пациентов, получавших изучаемые МАБ. Экспозиция изучаемых ЛП и количество зарегистрированных НР представлено в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, величина удельного веса ADA, GOL и IFX в регистре клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и в структуре АИС Росздравнадзора сопоставима. Удельный вес ТОС в структуре как НР в целом, так и серьёзных НР оказался больше, чем в регистре пациентов, а СЗР и ЕТN — меньше.

Среди серьёзных нежелательных реакций МАБ обращают на себя внимание: злокачественные новообразования (бронхогенный рак правого лёгкого, рак желудка, рак молочной железы), аллергические симптомы (анафилактоидные реакции, аллергический дерматит), инфекционные осложнения (туберкулёзные инфекции, гнойные инфекции, клостридиальные инфекции, инфекции дыхательных путей), отсутствие эффективности лекарственного средства.

В табл. 2 представлены результаты сравнения доли мужчин и женщин в группах пациентов с НР в целом и серьёзными НР с референтной группой.

Таблица 1

Экспозиция изучаемых МАБ и количество нежелательных реакций в целом и серьёзных нежелательных реакций, зарегистрированных в АИС Росздравнадзора

Лекарственное средство / Показатель	ADA	GOL	IFX	ТОС	CZP	ETN	Всего
Общая экспозиция (пациенто-лет (%))	11 149 (15,42)	3 471 (4,80)	41 925 (57,98)	4 227 (5,85)	2 078 (2,87)	9 965 (13,08)	72 315
Экспозиция в регистре клиники им. Э.Э. Эйхвальда (абсолютное количество, (%))	206 (19,8)	43 (4,1)	571 (55,0)	80 (7,7)	49 (7,7)	90 (8,7)	1 039
АИС Росздравнадзора: количество НР в целом (абсолютное количество (%))	204 (16,8)	75 (6,2)	682 (56,0)	191 (15,6)	29 (2,4)	36 (3,0)	1 217
АИС Росздравнадзора: количество серьёзных НР (абсолютное количество (%))	80 (14,8)	28 (5,2)	300 (55,5)	93 (17,2)	15 (2,7)	25 (4,6)	541

Примечания: АИС — автоматизированная информационная система; ADA — адалимумаб; GOL — голimumаб; IFX — инфликсимаб; ТОС — тоцилизумаб; CZP — цертолизумаб пэгол; ETN — этанерцепт; СС — спонтанное сообщение; АИС — автоматизированная информационная система

Таблица 2

Результаты сравнения доли мужчин и женщин группы регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и группы пациентов АИС Росздравнадзора, у которых развились нежелательные реакции в целом и серьёзные нежелательные реакции

Пол	Доля (%) в группе		р-значение	ОШ	95 % ДИ
	АИС РЗН	Регистр Эйхвальда			
<i>Нежелательные реакции в целом</i>					
Мужчины	41,15	41,96	= 0,886	0,96	0,55 — 1,68
Женщины	58,85	58,04	= 0,886	1,04	0,60 — 1,82
<i>Серьёзные нежелательные реакции</i>					
Мужчины	43,54	41,96	= 0,776	1,09	0,62 — 1,89
Женщины	56,46	58,04	= 0,887	0,96	0,55 — 1,68

Примечания: АИС РЗН — автоматизированная информационная система Росздравнадзора; ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

Таблица 3

Результаты сравнения доли пациентов разного возраста регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и пациентов АИС Росздравнадзора, у которых развились нежелательные реакции в целом и серьёзные нежелательные реакции

Возрастная группа	Доля (%) в группе		р-значение	ОШ	95 % ДИ
	АИС РЗН	Регистр Эйхвальда			
<i>Нежелательные реакции в целом</i>					
Молодой возраст	56,95	37,34	= 0,005	2,26	1,28 — 3,97
Средний возраст	28,70	32,15	= 0,646	0,87	0,48 — 1,58
Пожилкой возраст	12,71	26,85	= 0,014	0,40	0,20 — 0,84
Старческий возраст	1,64	3,66	= 0,408	0,49	0,09 — 2,71
<i>Серьёзные нежелательные реакции</i>					
Молодой возраст	55,46	37,34	= 0,007	2,17	1,23 — 3,81
Средний возраст	27,17	32,15	= 0,438	0,79	0,43 — 1,44
Пожилкой возраст	14,85	26,85	= 0,038	0,48	0,24 — 0,96
Старческий возраст	2,52	3,66	= 0,701	0,74	0,16 — 3,38

Примечания: АИС РЗН — автоматизированная информационная система Росздравнадзора; ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

Как видно из табл. 2, соотношение мужчин и женщин в группах АИС Росздравнадзора для НР в целом и серьёзных НР сопоставимо с таковым для группы регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. На основании указанных результатов можно заключить, что фактор пола не определяет риск развития ни НР в целом, ни серьёзных НР.

В табл. 3 представлены аналогичные результаты изучения сравниваемых групп с учётом принадлежности к различным возрастным группам.

Как видно из табл. 3, молодой возраст достоверно больше представлен в группах пациентов с НР (ОШ 2,26; 95 % ДИ 1,28—3,97) и серьёзными НР (ОШ 2,17; 95 % ДИ 1,23—3,81) по сравнению с референтной группой пациентов регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Пожилой возраст, напротив, представлен достоверно меньше как в группе НР в целом (ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,20—0,84), так и в группе серьёзных НР (ОШ 0,48; 95 % ДИ 0,24—0,96). Это может свидетельствовать о большем риске возникновения НР в целом и серьёзных НР у пациентов молодого возраста и меньшем риске — у пациентов пожилого возраста. Тем не менее, с учётом особенностей выборки пациентов, составляющих группу регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда, данный вывод является дискуссионным.

В табл. 4 представлены результаты сравнения доли назначений, изучаемых МАБ в группах пациентов с НР и серьёзными НР и референтной группой.

Как видно из табл. 4, ни один МАБ не зарекомендовал себя в качестве фактора риска возникновения НР в целом, так как удельный вес назначений каждого из МАБ сопоставим в сравниваемых группах. Однако отмечены тенденции к повышению доли ТОС (ОШ 2,19; 95 % ДИ 0,90—5,36) и уменьшению доли ЕТН (ОШ 0,31; 95 % ДИ 0,08—1,18) в структуре группы АИС Росздравнадзора, что свидетельствует о больших рисках развития НР в целом, сопряжённых с применением ТОС и меньших — при применении ЕТН. Кроме того, доля ТОС достоверно выше (ОШ 2,52; 95 % ДИ 1,05—6,09) в группе пациентов с серьёзными НР по сравнению с долей в группе регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Из представленных данных следует, что ТОС сопряжён с большим риском различных проблем безопасности по сравнению с иными МАБ. В то же время ЕТН имеет тенденцию к меньшей выраженности риска НР в целом.

Обсуждение

В одном из положений рекомендаций Европейской противоревматической лиги 2016 года (European League Against Rheumatism, EULAR) по ведению ревматоидного артрита с применением синтетических и биологических препаратов сделан акцент на безопасности применения МАБ [12]. При этом в последние годы были предложены методы количественно-

Таблица 4

Результаты сравнения доли назначений МАБ в группе регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и группе пациентов АИС Росздравнадзора, у которых развились нежелательные реакции в целом и серьёзные нежелательные реакции

МАБ	Доля МАБ (%) в группе		Р-значение	ОШ	95 % ДИ
	АИС РЗН	Регистр Эйхвальда			
Нежелательные реакции в целом					
ADA	16,76	19,83	= 0,586	0,82	0,40 — 1,67
GOL	6,16	4,14	= 0,553	1,43	0,44 — 4,64
IFX	56,04	54,96	= 0,887	1,04	0,60 — 1,81
ТОС	15,69	7,70	= 0,082	2,19	0,90 — 5,36
CZP	2,38	4,72	= 0,472	0,59	0,14 — 2,51
ЕТН	2,96	8,66	= 0,075	0,31	0,08 — 1,18
Серьёзные нежелательные реакции					
ADA	14,79	19,83	= 0,353	0,71	0,38 — 1,30
GOL	5,18	4,14	= 0,757	1,21	0,36 — 4,09
IFX	55,45	54,96	= 0,887	1,04	0,60 — 1,81
ТОС	17,19	7,70	= 0,036	2,52	1,05 — 6,09
CZP	2,77	4,72	= 0,472	0,59	0,14 — 2,51
ЕТН	4,62	8,66	= 0,269	0,53	0,17 — 1,64

Примечания: МАБ — моноклональное антитело; ADA — адалимумаб; GOL — голимумаб; IFX — инфликсимаб; ТОС — тоцилизумаб; CZP — цертолизумаб пэгол; ЕТН — этанерцепт; СС — спонтанное сообщение; АИС РЗН — автоматизированная информационная система Росздравнадзора; ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал.

го определения риска проблем безопасности МАБ, в частности, риска инфекционных осложнений [13].

В отношении ингибиторов ФНО- α в описанных выше рекомендациях EULAR не отмечено преимуществ по показателям эффективности и безопасности какого-либо из ингибиторов ФНО- α по сравнению с лекарственными средствами данного механизма действия. При неудовлетворительных результатах лечения ингибитором ФНО- α допускается назначение пациенту альтернативного ингибитора ФНО- α [12]. Литературные данные также не выделяют преимуществ какого-либо из ингибиторов ФНО- α , в частности, Smolen JS, et al. (2016 г.), проводя сравнение CZP и ADA в рамках двухлетнего рандомизированного клинического исследования EXXELERATE у пациентов с ревматоидным артритом, пришел к выводу, что при совместном применении указанных препаратов с метотрексатом ни один из них по параметрам эффективности и безопасности не имеет преимуществ. Более того, авторы отмечают преимущество незамедлительного перевода пациента с одного ингибитора ФНО- α на другой без периода отмывки при неудовлетворительных результатах исходно назначенного ингибитора ФНО- α [14]. Результаты нашего анализа параметров безопасности применения ингибиторов ФНО- α также не позволяют выделить какой-либо препарат из данной группы ни с положительной, ни с отрицательной стороны.

На основании проведенного изучения параметров безопасности не показано различий между полами для рисков развития НР в целом и серьезных НР. Отмечено увеличение доли пациентов молодого возраста (ОШ 2,26; 95 % ДИ 1,28—3,97) и уменьшение доли пациентов пожилого возраста (ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,20—0,84) в группе АИС Росздравнадзора с НР в целом по сравнению с референтной группой регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. То же распределение отмечено для серьезных НР: молодой возраст (ОШ 2,17; 95 % ДИ 1,23—3,81); пожилой возраст (ОШ 0,48; 95 % ДИ 0,24—0,96). Указанные результаты могут навести на мысль о большем риске, сопряженном с применением МАБ у пациентов молодого возраста и снижении данного риска при применении МАБ у пожилых пациентов. Однако необходимо сделать поправку на то, что в регистре пациентов клиники им. Э.Э. Эйхвальда достаточно большую долю составляют пациенты, которым МАБ были назначены в рамках специализированных программ медицинской помощи в связи с наличием инвалидности. В этой связи большая часть пациентов данной группы в большей степени имели факторы риска, обусловленные внешними причинами. Более того, Strangfeld A, et al. (2011 г.) называет возраст пациента старше 60 лет фактором риска развития инфекционных осложнений при применении биологической терапии ингибиторами ФНО- α [13].

Согласно полученным данным, с ТОС было связано повышение риска НР в целом, однако они не выходили за рамки статистически значимых различий с группой сравнения. При этом в имеющейся литературе, напротив, отмечаются более высокие риски, сопряженные с применением ТОС по сравнению и другими МАБ [15]. Следует отметить, что ТОС достоверно больше представлен в структуре группы пациентов АИС Росздравнадзора с серьезными НР (ОШ 2,52; 95 % ДИ 1,05-6,09) по сравнению с референтной группой регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Целый ряд авторов (Campbell LC, et al. (2011 г.)) отмечают повышение риска развития НР в целом при применении ТОС по сравнению с иными ингибиторами ФНО- α [15]. Однако это не согласуется с рекомендациями EULAR по ведению ревматоидного артрита, которые декларируют возможность применением монотерапии с ингибиторами ИЛ-6 [12]. Имеются данные о том, что монотерапия ТОС показывает лучшие результаты, чем применение метотрексата [16—18]. Вместе с тем, Tarp S, et al. (2017 г.) на основании системного метаанализа сделали заключение о том, что с ТОС были ассоциированы риски серьезных НР. Согласно их данным, ТОС чаще вызывает серьезные НР, чем ETN (ОШ 1,31; 95 % ДИ 1,04—1,67) в период наблюдения, равный 6 месяцам [19]. Yokota S, et al. (2016 г.) в рамках наблюдательного исследования у педиатрических пациентов с ювенильным ревматоидным артритом заключили, что ТОС вызывает серьезные НР более часто в условиях реальной медицинской практики по сравнению с условиями клинических исследований [20]. Sakai R, et al. (2015 г.) при проведении перспективного когортного исследования также выделили ТОС как фактор риска развития серьезных НР по сравнению с группой ингибиторов ФНО- α (ОШ 1,45; 95 % ДИ 0,94—2,25) [21]. Machado SH, et al. (2016 г.), проводя обзор опубликованных данных по безопасности применения ТОС в КИ, сосредоточили внимание на смертельных исходах. По их мнению, ТОС не повышает вероятность смертельных исходов [22]. Исследование FUNCTION, в котором приняли участие 12 российских исследовательских центров, не даёт однозначной характеристики профиля безопасности ТОС. Несмотря на хорошую переносимость, ТОС обладает рисками инфекционных осложнений, повышенный уровня холестерина и печёночных ферментов и транзиторного снижения уровня нейтрофилов. Отмечено, что в отсроченной перспективе при наблюдении длительностью 104 недели, оценивается как благоприятный [23].

На основании наших результатов можно заключить, что пол пациента не может рассматриваться как фактор риска возникновения НР в целом и серьезных НР. В то же время, несмотря на наличие предпосылок к тому, что молодой возраст может являться фактором риска, данный вывод является

дискутабельным ввиду влияния внешних причин, оказывающих влияние на возрастной состав референтной популяции. Среди моноклональных антител наиболее небезопасным в отношении риска серьезных НР оказался ТОС.

Выводы

Таким образом, не удалось выделить каких-либо достоверных данных о наличии факторов риска возникновения НР в целом и серьезных НР, исходящих со стороны пациента: пол не показал достоверного влияния, в то время как выделение молодого воз-

раста как фактора риска является дискутабельным. Фактором риска со стороны моноклональных антител можно считать выбор ТОС — он увеличивает риск серьезных НР.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является тот факт, что его результаты, полученные на основании анализа базы данных спонтанных сообщений, сравниваются с опубликованными данными исследований, проведенных с использованием иных методов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов в связи с данной работой.

Участие авторов. Филиппова А.В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Колбин А.С., Мазуров В.И. — разработка модели, интерпретация результатов, финальное утверждение текста статьи; Вербицкая Е.В., Глаголев С.В., Поливанов В.А., Самигуллина Р.Р. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филиппова (Гурьянова) Анастасия Владимировна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: a.v.filippova2012@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3499-4608

SPIN-код: 3989-9803

аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Вербицкая Елена Владимировна

ORCID ID: 0000-0003-3770-993X

SPIN-код: 4701-8118

к. б. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; руководитель отдела фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Института фармакологии им. А.В. Вальдмана

Глаголев Сергей Владимирович

заместитель начальника Управления, начальник отдела организации фармаконадзора Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Philippova (Gurianova) Anastasia

Corresponding author

e-mail: a.v.filippova2012@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3499-4608

SPIN-code: 3989-9803

MD, Post-graduate student, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, St. Petersburg

Kolbin Alexey

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, DrSci, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Verbitskaya Elena

ORCID ID: 0000-0003-3770-993X

SPIN-code: 4701-8118

PhD (Pharm. med), Associate Professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia; Chief of Department of Pharmacoepidemiology and Biostatistics, A.V. Valdman Institute of Pharmacology FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia

Glagolev Sergey

MD, MSc (Pharm. med), Deputy chief, Department for quality control of medical products, Chief, Division for pharmacovigilance, Roszdravnadzor

Поливанов Виталий Анатольевич

SPIN-код: 1699-3254

Руководитель Центра фармаконадзора ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора)

Мазуров Вадим Иванович

ORCID ID: 0000-0002-6341-3334

SPIN-код: 6823-5482

д. м. н, академик РАН, профессор, Главный научный консультант СЗГМУ им. И.И. Мечникова; заведующий кафедрой терапии и ревматологии им Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им И.И. Мечникова

Самигуллина Рузана Рамилдовна

ORCID ID: 0000-0002-6341-3334

SPIN-код: 6590-4637

руководитель центра терапии генно-инженерными биологическими препаратами клиники им. Э.Э. Эйхвальда при СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Vitaly Polivanov

SPIN-code: 1699-3254

MD, Director of the Center for pharmacovigilance of the Federal state budgetary institution "Information and methodical center for evaluation, accounting and analysis of circulation of medical products" of Roszdravnadzor (FSBU "IMCEAACMP")

Mazurov Vadim

ORCID ID: 0000-0002-6341-3334

SPIN-code: 6823-5482

MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Chief Scientific Consultant, North-Western Medical University I.I. Mechnikova, Head of the Department of Therapy and Rheumatology named after E.E. Eichwald North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Samigullina Ruzana

ORCID ID: 0000-0002-6341-3334

SPIN-code: 6590-4637

MD, Head of the Center for Therapy with Genetically Engineered Biological Preparations E.E. Eichwald at the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Литература / References

1. Козлов И.Г. Моноклональные антитела новая эра в фармакологии и терапии // *Лечебное дело*. — 2006. — №1. — С.26-31. [Kozlov IG. Monoklonal'nye antitela novaya era v farmakologii i terapii. *Lechebnoe delo*. 2006;1:26-31. (In Russ).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/monoklonal'nye-antitela-novaya-era-v-farmakologii-i-terapii> (дата обращения: 10.10.2019).
2. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Голimumаб в лечении псориазического артрита // *Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. — 2013. — Т.5. — №4. — С.120-125. [Mazurov VI, Beliaeva IB. Golimumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Vestnik severo-zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* — Bulletin of the Northwestern State Medical University. I.I. Mechnikov. 2013; 5(4):120-125. (In Russ).] URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_21206873_33326394.pdf (дата обогачения 10.10.2019).
3. Лила А.М., Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А. и др. Актуальные аспекты современной ревматологии // *Терапия*. — 2018. — Т.22. — №4. — С.13-19. [Lila AM, Nasonov EL, Olyunin YA, et al. Actual aspects of contemporary rheumatology. *Therapy*. 2018;22(4):13-19. (In Russ).] URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_35358410_12615792.pdf (дата обращения 10.10.2019).
4. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(10):578-82. URL: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2009.181> (дата обращения: 10.10.2019)
5. Cai NH. Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Approved Therapeutic Antibodies. *MOJ Immunology*. 2014;5(1):28. URL: <https://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-01-00028.pdf> (дата обращения 10.10.2019).
6. Cai NH. Therapeutic monoclonal antibodies approved by FDA in 2017. *MOJ Immunol*. 2018;6 (3):82-84. URL: <https://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-06-00198.pdf> (дата обращения 10.10.2019).
7. Колбин А.С., Харчев А.В. Безопасность биопрепаратов и малых молекул. Существуют ли различия? // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №3. — С.17-25. [Kolbin AS, Kharchev AV. Safety of Biological Preparations and Small Molecules. Are There Any Differences? *Pediatric pharmacology*. 2013;10(3):17-25. (In Russ).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bezopasnost-biopreparatov-i-malyh-molekulschestvuyut-li-razlichiya> (дата обращения: 10.10.2019).
8. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HG. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. *Drug Saf*. 2009;32(10):811-817.
9. Евразийский Экономический Союз. Правила надлежащей практики фармаконадзора. 2016. [Evrazijskij Ekonomicheskij Soyuz.

- Pravilanadlezhashchej praktiki farmakonadzora. 2016. (In Russ).] URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026106> (дата обращения 10.10.2019).
10. Методические рекомендации. «Методические рекомендации по подготовке разработчиками и производителями лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов» (утв. Росздравнадзором 04.06.2013 г.) [Metodicheskie rekomendacii. «Metodicheskie rekomendacii po podgotovke razrabotchikami i proizvoditelyami lekarstvennyh preparatov, nahodyashchihся v obrashchenii na territorii Rossijskoj Federacii, periodicheskikh otchetov po bezopasnosti lekarstvennyh preparatov» (utv. Roszdravnadzorom 04.06.2013 g.) (In Russ).] URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=148856&fld=134&dst=100439,0&rnd=0.19540445776213033#0907058692763435> (Дата обращения 10.10.2019 г.).
11. Wu AM, Senter PD. Arming antibodies: prospects and challenges for immunconjugates. *Nat Biotechnol*. 2005;23:1137-46.
12. Smolen JS, Landew? R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management Lof rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264816> (Дата обращения 10.10.2019).
13. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1914-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264816> (Дата обращения 10.10.2019).
14. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):28-38. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169319> (Дата обращения 10.10.2019).
15. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078627> (Дата обращения 10.10.2019).
16. Fleischmann R, Takeuchi T, Schlichting D, et al. Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited or no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): phase 3 trial results. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):506-517. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27723271> (Дата обращения 10.10.2019).

17. Lee EB, Fleischmann RM, Hall S, et al. Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2012;64:S1049.
18. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):88-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297346> (Дата обращения 10.10.2019).
19. Trap S, Furst DE, Boers M, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology.* 2017; 56:417-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28013201> (Дата обращения 10.10.2019).
20. Yakota S, Itoh Y, Morio T. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1654-60 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013079/> (Дата обращения 10.10.2019).
21. Sakai R, Cho SK, Nanki T, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25880658> (Дата обращения 10.10.2019).
22. Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Drug Safety Evaluation.* 2016;16(4):493-500. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2017.1303479> (Дата обращения 14.04.2019).
23. Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Мазуров ВИ, и др. Долгосрочная безопасность и эффективность препарата тоцилизумаб у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML28124) // *Научно-практическая ревматология.* — 2018. — Т.56. — №3. — С.280-285. [Nasonov EL, Stanislav ML, Mazurov VI, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with early rheumatoid arthritis of moderate or high activity (results of Phase III multicenter extension clinical study ML28124). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):280-285 (In Russ).] DOI: 10.14412/1995-4484-2018-280-285. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297346> (Дата обращения 10.10.2019)