

Тромбоэмболия – неожиданная неблагоприятная реакция, возникшая в период применения ингибитора фактора некроза опухоли α адалимумаба

Ю.В. Муравьев, Г.И. Гридина, Д.Е. Каратеев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев
muravyu@mail.ru

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyov
muravyu@mail.ru

Поступила 15.02.13

Тромбоэмболия (ТЭ) до настоящего времени не считалась неблагоприятной реакцией (НР), обусловленной применением ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), и поэтому не упоминалась в разделах «побочное действие» Федерального руководства по использованию лекарственных средств [1] и инструкций по применению, вкладываемых в каждую упаковку препарата, хотя первое сообщение о легочной ТЭ, возникшей на фоне лечения ингибитором ФНО α инфликсимабом (ИНФ), было опубликовано еще 10 лет назад [2].

Ранее было показано, что лечение ИНФ, химерным соединением на основе гибридных мышинных и человеческих IgG₁ моноклональных антител (МАТ) к ФНО α , вызывает образование антинуклеарных антител (АНА) у 53–68% и антител к дуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (дсДНК) у 5–10% больных ревматоидным артритом (РА) [3–6]. Назначение другого ингибитора ФНО α – этанерцепта (ЭТЦ) – вызывает аналогичные процессы у 11 и 5–13% больных соответственно [7, 8]. Применение ИНФ, а также полностью человеческого МАТ к ФНО α адалимумаба (АДА) сопровождается образованием антител к этим препаратам [9, 10]. Появились единичные работы, посвященные анализу индуцируемых ингибиторами ФНО α антител к кардиолипину (АКЛ) [11, 12]. У больных РА частота обнаружения АКЛ в целом выше, чем в популяции [13–15]. Однако их клиническое значение при РА, несмотря на наличие известного тромбоэмболического потенциала, оставалось неясным, хотя считалось, что они являются неспецифическим маркером активации иммунной системы.

В дальнейшем было установлено, что лечение ИНФ в течение первых 3 мес приводит к заметному нарастанию частоты обнаружения АКЛ классов IgG и IgM, появление которых связано как с ухудшением лечебного эффекта, так и с увеличением числа инфузионных реакций [16]. В настоящее время уже не вызывает сомнений факт частой индукции ингибиторами ФНО α образования антител к ДНК, дсДНК и фосфолипидам (АФЛ) [17], клиническое значение которых по-прежнему не совсем понятно, но теорети-

чески последние могут предрасполагать к развитию антифосфолипидного синдрома (АФС) с тромбоэмболическими осложнениями, поскольку АФЛ связываются с фосфолипидами в присутствии кофактора – β -2-гликопротеина I (β -2-ГПИ), фосфолипид-связывающего белка, обладающего антикоагулянтной активностью, что приводит к подавлению синтеза антикоагулянтных и усилению образования прокоагулянтных медиаторов [18]. Поэтому не вызывает удивления недавно опубликованное описание развития легочной ТЭ и тромбоза глубоких вен у трех больных (РА, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом) через 1–3 года после начала лечения ЭТЦ [19]. В то же время данные регистра Британской ассоциации ревматологов не подтверждают увеличения риска развития тромбоэмболических осложнений у больных РА в результате лечения ингибиторами ФНО α [20].

Тем не менее назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) приводит к образованию антител к ним [21–24]. Более того, образование антител к АДА может быть одним из факторов риска (ФР) развития тромбоэмболических НР [25], хотя они определялись только у 4 из 8 больных с ТЭ, возникшей в период лечения АДА. С нашей точки зрения, у остальных 4 больных ТЭ, возможно, связана с иными, пока малоизученными ФР, которые могут реализоваться в результате применения АДА.

Приводим собственное наблюдение.

Больная Ш., 57 лет. Длительность заболевания к моменту начала лечения составила 10 мес. Дебют заболевания с болей в суставах кистей, припухлости лучезапястных суставов. В январе 2012 г. находилась на лечении в ФГБУ «НИИР» РАМН с диагнозом: РА, серопозитивный по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ранняя стадия, активность III степени (DAS28 – 6,69), неэрозивный, III функциональный класс. Остеоартроз с преимущественным поражением коленных, голеностопных суставов. Хроническая обструктивная болезнь легких, хронический обструктивный бронхит, ремиссия. При осмотре: рост 168 см, масса тела 119 кг, артрит мелких суставов кистей, лучезапястных, коленных сус-

тавов. При обследовании СОЭ по Панченкову 35 мм/ч, уровень С-реактивного белка 42,2 мг/дл; РФ 94 МЕ/мл; АЦПП >200 ед/мл. Начата терапия метотрексатом (МТ) в дозе 10 мг/нед, с постепенным повышением до 20 мг/нед. В течение 3 мес лечилась амбулаторно, ежемесячно сдавала анализы крови. Отмечалось увеличение СОЭ до 50 мм/ч, снижение уровня гемоглобина до 110–117 г/л. Число тромбоцитов в пределах $309 \cdot 10^9$ /л. По истечении 3-месячного срока монотерапии МТ, в связи с сохраняющейся активностью воспалительного процесса, потребностью в ежедневном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, необходимостью регулярного местного введения глюкокортикоидов, назначен АДА в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. Первое введение АДА выполнено 4.04.12. В течение следующего 3-месячного периода продолжала лечение, отмечала уменьшение болей, скованности; сохранялись болезненность при пальпации правого голеностопного сустава и боль при ходьбе в области правой голени.

20.06.12 (к этому времени выполнено 6 инъекций АДА по 40 мг, 20 инъекций МТ, из них 16 – по 20 мг) обратилась по месту жительства с жалобами на общую слабость, одышку, недомогание, кашель, боли в левой половине грудной клетки, лихорадку до 38°C. Осмотрена терапевтом. Диагноз: правосторонняя пневмония. Назначена антибактериальная терапия (цефазолин 4 г/сут), АДА и МТ отменены. В течение 3 дней лихорадка регрессировала, однако оставалась одышка, в связи с чем госпитализирована по месту жительства.

11.07.12, находясь в стационаре, отметила усиление одышки и болей в правой ноге, отек правой ноги. При обследовании: гемоглобин 124 г/л, тромбоциты $272 \cdot 10^9$ /л; коагулограмма: протромбиновый индекс 83% (норма 80–120), международное нормализованное отношение (МНО) 4,43 (норма 0,8–1,3); активированное частичное тромбиновое время 43,9 с (норма 24–32); тромбиновое время 26,1 (11–17,8) с. При ультразвуковом доплеровском сканировании (УЗДС) вен нижних конечностей: илеофemorальный тромбоз справа, по эхокардиографии – легочная гипертензия, на компьютерной томографии (ангиопульмонографии) массивная ТЭ легочной артерии. Больная переведена в кардиологический блок интенсивной терапии, где проведен тромболитический препарат (актилизе). По завершении курса терапии антикоагулянтами при УЗДС диагностированы признаки реканализации. Одышка регрессировала. Подобрана доза варфарина. 27.07.12 выписана с рекомендациями курсового приема детралекса, приема варфарина под контролем МНО, эластичного бинтования нижних конечностей. Подобрана гипотензивная терапия. Лечение МТ возобновлено после пропуска 5 инъекций, АДА – после пропуска 4 инъекций, на фоне приема варфарина. В течение 6 мес после возобновления базисной терапии тромбоз не рецидивировал.

Обсуждение. У больных РА нередко развиваются тромбозоэмболические осложнения, поэтому чрезвычайно

важна идентификация ФР их возникновения [26, 27]; более того, за последнее десятилетие наблюдается рост числа подобных случаев [28]. В то же время результаты проведенных исследований по анализу частоты развития венозных ТЭ при РА противоречивы [29, 30]. Выраженный системный воспалительный процесс сам по себе может быть ФР тромбозоэмболий при РА, поскольку, активируя тромбоциты и образование тромбина, он усиливает процессы коагуляции [31].

Специальный анализ 85 случаев ТЭ (42 артериальных и 43 венозных), возникших за 7-летний период применения ингибиторов ФНО α , (в 13 из них отмечались АНА и антитела к АФС), позволяет авторам предполагать участие ингибиторов ФНО α в развитии данного осложнения. Однако для подтверждения этой гипотезы необходимы соответствующие контролируемые исследования [32], поскольку недавно на большом материале было показано, что наличие острой бактериальной инфекции увеличивает риск развития ТЭ (в том числе легочных и глубоких вен) более чем в два раза [33]. Сообщалось также о повышении частоты возникновения венозных ТЭ у больных с остеопорозом по сравнению с больными, не имеющими остеопороза [34].

В клинической практике, как правило, не контролируется образование антител к ингибиторам ФНО α , поэтому больные продолжают лечение МАТ несмотря на возможное возникновение таких антител, что в конечном итоге приводит к появлению иммунных комплексов (ИК) препарат–антитело [35–37]. Через систему компонента ИК могут активировать тромбоциты, вызывая их агрегацию и выброс прокоагулянтов [38, 39]. Образование ИК может прекратиться только после отмены МАТ, но возможная опасность продолжительной стимуляции иммунной системы подобными ИК не изучалась, и расширение знаний в этом плане может привести к обнаружению неожиданных НР. Анализ причин ТЭ в описываемом нами случае вызывает определенные затруднения, поскольку не было возможности определения антител к АДА, но имелись такие ФР, как высокая активность системного воспалительного процесса и возникновение острой инфекции. Однако по тяжести НР относится к серьезным, по шкале оценки причинно-следственной связи с «подозреваемым» препаратом (АДА) соответствует возможной [40], и поэтому информация о ней обязательно должна быть доведена до сведения практикующих врачей.

Таким образом, пришло время рассмотреть необходимость использования в клинической практике соответствующего иммунологического контроля лечения ГИБП, в первую очередь ингибиторами ФНО α , что уже обсуждается в печати [20]. Кроме того, представляется целесообразным дополнить раздел «побочное действие» инструкций по применению зарегистрированных в России ингибиторов ФНО α информацией о ТЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XIII. М.: Эхо, 2012;980 с.
2. Eklund K.K., Peltomaa R., Leirisalo-Repo M. Occurrence of pulmonary thromboembolism during infliximab therapy. Clin Exp Rheumatol 2003;21:679.
3. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy

- of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1998;41:1552–63.
4. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with

- Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
5. De Rycke L., Kruithof E., van Damme N. et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthr Rheum* 2003;48:1015–23.
 6. Charles P.J., Smeenk R.J., de Jong J. et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthr Rheum* 2000; 43:2383–90.
 7. 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.
 8. Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478–86.
 9. Bartelds G.M., Wijbrandts C.A., Nurmohamed M.T. et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921–6.
 10. Radstake T.R., Svenson M., Eijsbouts A.M. et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1739–45.
 11. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1125–7.
 12. Ferraccioli G., Mecchia F., Di Poi E., Fabris M. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid patients treated with etanercept or conventional combination therapy: direct and indirect evidence for a possible association with infections. *Ann Rheum Dis* 2002;61:358–61.
 13. Shi W., Krilis S.A., Chong B.H. et al. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med* 1990;20:231–6.
 14. Keane A., Woods R., Dowding V. et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1987;26:346–50.
 15. Wolf P., Gretler J., Aglas F. et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis: their relation to rheumatoid nodules and cutaneous vascular manifestations. *Br J Dermatol* 1994;131:48–51.
 16. Jonsdottir T., Forslid J., van Vollenhoven A. et al. Treatment with tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1075–8.
 17. Ferraro-Peyret C., Coury F., Tebib J.G. et al. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies with autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthr Res Ther* 2004;6:535–43.
 18. Насонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов Р.Т. и др. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук-во для практикующих врачей. Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003;507 с.
 19. Makol A., Grover M., Guggenheim C., Hassouna H. Etanercept and venous thromboembolism: a case series. *J Med Case Rep* 2010;4:12.
 20. Davies R., Galloway J.B., Watson K.D. et al. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1831–4.
 21. Wolbink G.J., Aarden L.A., Dijkmans B.A. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:211–5.
 22. Krieckaert C.L., Lems W.F. Are we ready for therapeutic drug monitoring of biologic therapeutics? *Arthr Res Ther* 2011;13:120.
 23. Ducourau E., Mulleman D., Paintaud G. et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthr Res Ther* 2011;13:105.
 24. Van der Maas A., van den Bemt B.J., Wolbink G. et al. Low infliximab serum trough levels and anti-infliximab antibodies are prevalent in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab in daily clinical practice: results of an observational cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:184.
 25. Korswagen L.A., Bartelds G.M., Krieckaert C.L. et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthr Rheum* 2011;63:877–83.
 26. Marnett A., Barcellona D., Marongiu F. Rheumatoid arthritis and thrombosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:846–55.
 27. Liang K.P., Liang K.V., Matteson E.L. et al. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthr Rheum* 2006;54:642–8.
 28. Bacani A.K., Gabriel S.E., Crowson C.S. et al. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: increase in venous thromboembolic events? *Arthr Rheum* 2012;64:53–61.
 29. Spencer F.A., Emery C., Lessard D. et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006;21:722–7.
 30. Huerta C., Johansson S., Wallander M.A. et al. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007;167:935–43.
 31. Wagner D.D., Burger P.C. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2131–7.
 32. Petitpain N., Gambier N., Wahl D. et al. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000–2006. *Biomed Mater Eng* 2009;19:355–64.
 33. Schmidt M., Horvath-Puho E., Thomsen R.W. et al. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med* 2012;271:608–18.
 34. Breart G., Cooper C., Meyer O. et al. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2010;21:1181–7.
 35. Van der Laken C.J., Voskuyl A.E., Roos J.C. et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:253–6.
 36. Baert F., Noman M., Vermeire S. et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601–8.
 37. Bendtzen K., Geborek P., Svenson M. et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor α inhibitor infliximab. *Arthr Rheum* 2006;54:3782–9.
 38. Meyer T., Robles-Carrillo L., Robson T. et al. Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mice. *J Thromb Haemost* 2009;7:171–81.
 39. Ginsberg M., Henson P.M. Enhancement of platelet response to immune complexes and IgG aggregates by lipid A-rich bacterial lipopolysaccharides. *J Exp Med* 1978;147:207–17.
 40. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al. Method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–45.