

Какие неблагоприятные реакции на генно-инженерные биологические препараты относят к парадоксальным?

Муравьев Ю.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Contact: Yuri Muravyev; murawyu@mail.ru

Поступила 14.02.17

В статье обсуждается появление необычных — парадоксальных — неблагоприятных реакций, возникающих в результате лечения ревматических болезней генно-инженерными биологическими препаратами.

Ключевые слова: ревматические болезни; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; парадоксальные неблагоприятные реакции.

Для ссылки: Муравьев Ю.В. Какие неблагоприятные реакции на генно-инженерные биологические препараты относят к парадоксальным? Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):531–534.

WHAT ADVERSE REACTIONS TO BIOLOGICAL AGENTS ARE PARADOXICAL?

Muravyev Yu.V.

The paper discusses the appearance of unusual — paradoxical — adverse reactions that occur as a result of treatment of rheumatic diseases with biological agents.

Keywords: rheumatic diseases; biological agents; tumor necrosis factor- α inhibitors; paradoxical adverse reactions.

For reference: Muravyev Yu.V. What adverse reactions to biological agents are paradoxical? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):531–534 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-531-534

Парадоксальными неблагоприятными реакциями (НР) считают случаи возникновения во время применения при ревматических болезнях генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) патологических состояний, которые обычно лечатся этим классом препаратов, т. е. подозреваемый ГИБП должен изначально иметь доказанный лечебный эффект при том заболевании, которое он вызвал. В таком случае парадоксальная НР классифицируется как «истинная» или «подлинная» [1]. Это хорошо иллюстрируется возникновением заново (*de novo*) псориаза в период применения ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) [2]. Аналогично, ГИБП могут ухудшить течение предшествующего заболевания (например, обострение псориаза или псориатического артрита — ПсА, когда начинают лечение ингибитором ФНО α). Кроме того, парадоксальные НР фактически служат внесуставными проявлениями болезни (например, увеит в период лечения спондилоартрита ингибиторами ФНО α). Широкий диапазон парадоксальных НР включает дерматологические, кишечные и офтальмологические заболевания, связанные главным образом с применением ингибиторов ФНО α . Истинные парадоксальные НР включают псориаз, болезнь Крона и суппуративный гидраденит [1].

Другие парадоксальные НР могут быть квалифицированы как «пограничные» парадоксальные НР, которыми можно считать возникшие в период применения ГИБП иммунообусловленные состояния, не являющиеся показанием для назначения этих пре-

паратов, несмотря на логическую обоснованность. Например, саркоидоз может возникнуть в период лечения ингибиторами ФНО α , но ингибиторы ФНО α не одобрены для его лечения [3]. К пограничным парадоксальным НР относят склерит, саркоидоз и другие гранулематозные болезни (анулярную гранулему, гранулематоз кишечника, дерматит), васкулит, витилиго, гнездную алопецию. В то же время ряд специфических НР, возникающих в период лечения ГИБП (например, демиелинизирующие болезни, системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром, индуцированные ингибиторами ФНО α), не следует считать парадоксальными.

Парадоксальные НР не распространены и не наблюдались в период разработки программы по лечению ГИБП. В дальнейшем информация о них сообщалась как описание случаев или серии случаев. Главным образом, парадоксальные НР описывались при назначении ингибиторов ФНО α (впервые — при ревматических заболеваниях, затем — при псориазе и болезни Крона) и гораздо реже — при лечении другими классами ГИБП больных ревматоидным артритом (РА) и другими болезнями. Это объясняется тем, что ингибиторы ФНО α первыми появились в аптечной сети и имели большее число показаний. К парадоксальным НР, связанным с применением ГИБП, относится широкий круг состояний (табл. 1) [1].

Доступные данные о случившихся парадоксальных НР ограничены. Так, с января 2002 г. по сентябрь 2009 г. национальным

фармаконадзором было заявлено о 57 случаях вновь возникшего или обострившегося псориаза у больных, получавших ингибиторы ФНО α [4]. Только в одном центре во Франции среди 296 больных спондилоартритом, лечившихся инфликсимабом, этанерцептом и адалимумабом, было зарегистрировано 12 парадоксальных НР (псориаз, острый передний увеит, воспалительное заболевание кишечника), что в целом составило 1,9 на 100 персон-лет [5].

Первые сообщения о псориазе, связанном с лечением ингибиторами ФНО α , появились в 2003 г. [6], а недавно проведен анализ 207 случаев [7, 8]. Псориаз, возникший в период лечения ингибиторами ФНО α , может быть индуцирован без предрасполагающих факторов. Применение метотрексата в качестве сопутствующего препарата для лечения основного заболевания не предотвращает возникновения НР. Инфекции не являются провоцирующим фактором. Парадоксальный псориаз наблюдался как у мужчин, так и у женщин, независимо от возраста. У большинства больных не отмечалось псориаза — и в анамнезе, и семейного. При всех болезнях,

леченных ингибиторами ФНО α , может развиваться парадоксальный псориаз, но преимущественно при РА, с хорошим контролем, в целом, основной болезни. После начала лечения парадоксальный псориаз может возникнуть через несколько дней или даже через несколько лет. Бывает псориаз бляшковидный, пустулезный и каплевидный. Наиболее часто поражаются кожа головы, сгибательные поверхности и ладонно-подошвенные области [9]. Менее часто вовлекаются ногти, но с типичными изменениями (онихолизис, обесцвечивание и точечное выкрашивание) [7, 8]. Частота псориаза у получающих ГИБП больных РА в Великобритании составляет 1,04 на 1000 персон-лет [95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–1,54], этот показатель равен нулю у больных РА, не получавших ГИБП [10]. В табл. 2 представлены показатели случаев парадоксальных НР: псориаза и увеита — из данных регистров разных стран.

Парадоксальный псориаз гистологически не отличался от обычного, и в целом исходы его были благоприятными. Однако у половины больных, которым был назначен другой ингибитор ФНО α , наблюдался рецидив кожных изменений [7].

Предварительные открытые исследования показали, что ритуксимаб может быть эффективным у больных с периферической формой ПсА [14], однако у трех больных (серонегативным РА и системной красной волчанкой) развился псориаз [15]. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях абатацепт оказался эффективным при ПсА и улучшал кожные проявления псориаза [16]. В то же время появились сообщения о нескольких случаях возникновения или обострения псориаза в период лечения абатацептом больных РА или ПсА [17–20]. Опубликованы данные о связи лечения тоцилизу-

Таблица 1 Парадоксальные НР на ГИБП

НР	Истинные	НР	Пограничные
	ГИБП		ГИБП
Псориаз	Ингибиторы ФНО α Ритуксимаб Тоцилизумаб Устекинумаб	Увеит	Ингибиторы ФНО α (этанерцепт)
Болезнь Крона или язвенный колит	Ингибиторы ФНО α (этанерцепт)	Склерит	Ингибиторы ФНО α
Суппуративный гидраденит	Ингибиторы ФНО α Ритуксимаб	Саркоидоз	Ингибиторы ФНО α (этанерцепт)
		Анулярная гранулема, гранулематоз кишечника, дерматит, васкулит, гнездная алопеция	Ингибиторы ФНО α
		Витилиго	Ингибиторы ФНО α Устекинумаб

Таблица 2 Число случаев развития парадоксальных псориаза и увеита в период применения ГИБП (из регистров разных стран)

Регистр	НР	Болезнь	ГИБП	Число больных	Число случаев на 1000 персон-лет (95% ДИ)
Регистр Британского ревматологического общества [10]	Псориаз	РА	Ингибиторы ФНО α	9826 больных, леченных ингибиторами ФНО α , и 2880 – БПВП	В целом: 1,04 (0,67–1,54) Адалимумаб относительно этанерцепта: 4,6 (1,7–12,1) Адалимумаб относительно инфликсимаба: 3,5 (1,3–9,3)
Испанский регистр НР ГИБП при ревматических болезнях (BIOBADA-SER) [11]	Псориаз		Ингибиторы ФНО α		В целом: 2,31 (1,69–2,35) Адалимумаб: 3,2 (1,8–5,8) Этанерцепт: 2 (1,1–3,6) Инфликсимаб: 2,2 (1,4–3,4)
Французский регистр [12]	Псориаз	РА	Ритуксимаб	1927	Впервые возникший псориаз: 1,04 (0,13–3,8) Обострение псориаза: 2,6 (0,84–6,1)
Шведский биологический регистр [13]	Увеит	Спондилоартрит	Ингибиторы ФНО α	1385 Адалимумаб – 406 Этанерцепт – 354 Инфликсимаб – 605	Обострение увеита до и после начала лечения на 100 персон-лет Адалимумаб: 12,9 (11,7–14,2) и 7,7 (5,9–9,6) Этанерцепт: 9,6 (9,4–10,9) и 20,2 (17,5–22,8) Инфликсимаб: 12,7 (11,5–13,8) и 11,7 (10,1–13,3)

мабом с развитием псориаза у единичных больных [21, 22]. Наконец, описаны обострение псориаза у двух больных псориазом, лечившихся устекинумабом [23, 24], и потеря трудоспособности из-за развития ПсА на фоне лечения устекинумабом тяжелого бляшечного псориаза [25]. Сообщается о развитии артрита в период лечения ингибиторами ФНО α у больных воспалительными заболеваниями кишечника [26].

Результаты открытых и рандомизированных контролируемых исследований показали, что у больных спондилоартритами применение ингибиторов ФНО α может уменьшить частоту обострения увеитов [27–30]. Однако описаны случаи возникновения увеитов в период лечения ингибиторами ФНО α [31]. Специальный анализ 121 случая показал, что этанерцепт чаще, чем инфликсимаб и адалимумаб, был связан с развитием увеита, в то время как основными заболеваниями были спондилоартрит (72%), ювенильный идиопатический артрит (11%) и РА (10%) [32]. В целом лечение увеита было локальным, без отмены ГИБП. Отмена препарата была у единичных больных, у которых наблюдался рецидив увеита после возобновления лечения ГИБП [13].

Предполагаемые гипотезы для объяснения возникновения парадоксальных НР в период лечения ГИБП ревматических болезней: дисбаланс в продукции цитокинов, различие иммунологических свойств моноклональных антител и растворимых рецепторов ФНО α , единственный тип продукции интерферона I, сдвиги в профиле Th1/Th2.

Таким образом, парадоксальные НР — по сути новая группа НР, не ограничивающиеся ингибиторами ФНО α , что обосновывает необходимость их тщательного изучения и поиска новых, еще не описанных случаев НР, которые могут возникнуть в период применения любых доступных ГИБП.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Toussiot E, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016;2(2):e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239
2. Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical adverse effects of anti-TNF- α treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5:421–31. doi: 10.1586/eci.09.18
3. Toussiot E, Pertuiset E. TNF α blocking agents and sarcoidosis: an update. *Rev Med Interne*. 2010;31:828–37. doi: 10.1016/j.revmed.2010.02.007
4. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:700–6.
5. Fouache D, Goëb V, Massy-Guillemant N, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:761–4. doi: 10.1093/rheumatology/kep083
6. Baeten D, Kruithof E, van den Bosch F, et al. Systematic safety follow-up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis*. 2003;62:829–34. doi: 10.1136/ard.62.9.829
7. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008;59:996–1001. doi: 10.1002/art.23835
8. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:233–40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.04.003
9. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:1048–55. doi: 10.1016/j.cgh.2010.07.022
10. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:209–15. doi: 10.1136/ard.2007.087288
11. Hernandez MV, Sanmarti R, Canete JD, et al. Cutaneous adverse events during treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions with tumor necrosis factor antagonists: study using the Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Dec;65(12):2024–31. doi: 10.1002/acr.22096
12. Thomas L, Canoui-Poitine F, Gottenberg JE, et al. Incidence of new-onset and flare of preexisting psoriasis during rituximab therapy for rheumatoid arthritis: data from the French AIR registry. *J Rheumatol*. 2012 May;39(5):893–8. doi: 10.3899/jrheum.111347. Epub 2012 Apr 15.
13. Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, et al. The effect of TNF inhibitor treatment on occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1271–2.
14. Jimenez-Boj E, Stamm TA, Sadlonova M, et al. Rituximab in psoriatic arthritis: an exploratory evaluation. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1868–71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201897
15. Dass S, Vital EM, Emery P. Development of psoriasis after B cell depletion with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2715–18. doi: 10.1002/art.22811
16. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63:939–48. doi: 10.1002/art.30176
17. Jost C, Hermann J, Caelen Lel-S, et al. New onset psoriasis in a patient receiving abatacept for rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep*. 2009;2009. pii: bcr09.2008.0845.
18. Kato K, Satoh T, Nishizawa A, Graninger W. Psoriasiform drug eruption due to abatacept. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:362–3. doi: 10.2340/00015555-1042
19. Florent A, Albert C, Giaccherio D, Graninger W. Reactivation of cutaneous psoriasis during abatacept therapy for spondyloarthropathy. *Joint Bone Spine*. 2010;77:626–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.015
20. Brunasso AM, Laimer M, Massone C. Paradoxical reactions to targeted biological treatments: a way to treat and trigger? *Acta Derm Venereol*. 2010;90:183–5. doi: 10.2340/00015555-0777
21. Laurent S, Le Parc JM, Clerici T, et al. Onset of psoriasis following treatment with tocilizumab. *Br J Dermatol*. 2010;163:1364–5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10005.x

22. Palmou-Fontana N, Sanchez Gavino JA, McGonagle D, et al. Tocilizumab-induced psoriasiform rash in rheumatoid arthritis. *Dermatology (Basel)*. 2014;228:311-3. doi: 10.1159/000362266
23. Puig L, Morales-Munera CE, Lopez-Ferrer A, et al. Ustekinumab treatment of TNF antagonist-induced paradoxical psoriasis flare in a patient with psoriatic arthritis: case report and review. *Dermatology (Basel)*. 2012;225:14-7. doi: 10.1159/000339864
24. Hay RA, Pan JY. Paradoxical flare of pustular psoriasis triggered by ustekinumab, which responded to adalimumab therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:751-2. doi: 10.1111/ced.12392
25. Carija A, Ivic I, Marasovic-Krstulovic D, et al. Paradoxical psoriatic arthritis in a patient with psoriasis treated with ustekinumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2114-6. doi: 10.1093/rheumatology/kev263
26. Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:496-503. doi: 10.1038/nrgastro.2012.125
27. Suhler EB, Smith JR, Giles TR, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:819-22. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.141
28. Galor A, Perez VL, Hammel JP, et al. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology*. 2006;113:2317-23. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.04.038
29. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1631-4. doi: 10.1136/ard.2006.052092
30. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:696-701. doi: 10.1136/ard.2008.092585
31. Le Garrec J, Marcelli C, Mouriaux F. Can tumor necrosis factor inhibitors induce sclero-uveitis? *J Fr Ophtalmol*. 2009;32:511.e1-6.
32. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:503-10. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.005

**Ответы на вопросы к лекции
А.В. Волкова, Т.В. Мартынюк
«Легочная артериальная гипертензия
при системных заболеваниях
соединительной ткани:
современное состояние проблемы»**

(с. 485):

- 1 - А
- 2 - А
- 3 - А, В
- 4 - Б
- 5 - А
- 6 - Г
- 7 - А
- 8 - Б
- 9 - Г
- 10 - Г