

Системная характеристика профиля безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологической практике

Филиппова А.В.¹, Колбин А.С.^{1,2}, Вербицкая Е.В.¹, Глаголев С.В.³, Поливанов В.А.⁴

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

Аннотация. Моноклональные антитела — высокоэффективные лекарственные средства, совершившие прорыв в медицине. При оценке баланса «польза-риск» вопрос фармакобезопасности играет ключевую роль, тем не менее для моноклональных антител, с учётом их особенностей, этот вопрос остаётся изученным недостаточно. В статье представлена системная характеристика профиля безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологической практике, на основании анализа базы данных спонтанных сообщений Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. Отмечена большая настороженность российских практикующих специалистов в отношении риска развития туберкулёзных инфекций по сравнению с их зарубежными коллегами. Спонтанных сообщений о развитии новообразований и отклонений лабораторных показателей, по нашим данным, напротив, регистрируется меньше. Целесообразно обратить внимание практикующих специалистов на особенности работы с изолированными отклонениями в исследованиях и сохранить настороженность в отношении проблем безопасности моноклональных антител в целом. Важно продолжать наблюдение для характеристики отсроченных нежелательных реакций (НР) типа D.

Ключевые слова: моноклональные антитела; мониторинг безопасности; фармаконадзор

Для цитирования:

Филиппова А.В., Колбин А.С., Вербицкая Е.В., Глаголев С.В., Поливанов В.А. Системная характеристика профиля безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологической практике // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.75—84. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10075.

Systemic characteristic of safety profile of monoclonal antibodies used in rheumatology practice

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

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

Abstract. Monoclonal antibodies are highly effective medications, which made a breakthrough in medicine. Taking into consideration the properties of monoclonal antibodies safety plays a key role in “risk-benefit” assessment. For monoclonal antibodies this remains studied insufficiently. The article presents a systemic characteristic of safety profile of monoclonal antibodies used in rheumatology, based on the database of spontaneous reports of the Federal Service for the Supervision of Healthcare. Specified greater alertness of Russian practitioners regarding the risk of developing tuberculosis infections in comparison to their foreign counterparts. Spontaneous reports of the development of neoplasms and deviations of laboratory tests, according to our data, on the contrary, are reported less. It is advisable to draw the attention of practitioners to the peculiarities of work with isolated deviations in laboratory tests and keep alert about the safety issues of monoclonal antibodies in general. It is important to continue monitoring to characterize delayed type D adverse drug reactions.

Keywords: monoclonal antibodies; safety monitoring; pharmacovigilance

For citations:

Philippova AV, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Glagolev SV, Polivanov VA. Systemic characteristic of safety profile of monoclonal antibodies used in rheumatology practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:75—84. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10075.

Введение

Основным направлением фармацевтической разработки последних лет стали биологические лекарственные средства — моноклональные антитела (МАБ) [1]. Первое МАБ (Muromonab-CD3) было зарегистрировано в 1992 г., что стало началом эпохи таргетных биологических препаратов. Так, в декабре 2014 г. на территории Соединенных Штатов Америки (США) было зарегистрировано 42 МАБ [2], а в 2018 г. — уже 80 [3]. Внедрение МАБ произвело переворот в различных областях медицины [4], в частности — с ингибиторами фактора некроза опухолей альфа (ФНО α) ассоциируют выраженные успехи в лечении ревматологических заболеваний [5—7]. В то же время опыт их применения ограничен как сроками наблюдения, так и величиной экспозиции. Кроме того, механизм действия изучаемых лекарственных средств (ЛС) направлен на подавление иммунной системы. По данным литературы, манифестация основных проблемы безопасности МАБ характеризуется нежелательными реакциями типов В (иммунологические реакции), С (развитие новых заболеваний) и D (отсроченные, канцерогенные и тератогенные эффекты) [8]. С учётом указанных особенностей МАБ вопрос оценки рисков их применения представляет особую актуальность.

Цель

Целью настоящего исследования было проведение системной характеристики профиля безопасности лекарственных средств моноклональных антител.

Задачи

Для реализации указанной цели в исследовании были поставлены следующие задачи:

1. Разработать критерии отбора материала, подготовить имеющийся материал для анализа выбранными методами;
2. На основании отобранного материала охарактеризовать профиль безопасности лекарственных средств моноклональных антител по показателям: частота, серьёзность, исходы и качественная характеристика нежелательных реакций;
3. Сделать выводы на основании полученных результатов.

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. Исследование спланировано как ретроспективное фармакоэпидемиологическое наблюдательное.

В анализ была включена информация по безопасности применения ЛС международных непатентованных наименований: адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, тоцилизумаб, цертолизумаб пэгол, этанерцепт, которая содержится в материалах спонтанных сообщений (СС). Авторы работали с анонимизированными данными, полученными по запросу от Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора за период 01.01.2009 — 08.05.2018 г. Сведения о реализации указанных ЛС, необходимые для расчёта экспозиции, получены из базы данных IMS Health.

Методы

Информация по безопасности, полученная Росздравнадзором, была проанализирована и внесена в базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel 2013 с учётом задач настоящего исследования. Определение валидности СС проводили по критериям, рекомендованным Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [7]. Всем включённым в анализ случаям давалась оценка причинно-следственной связи, которую проводили направители СС, сотрудники Росздравнадзора и мы. 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 оценена как «возможная», «вероятная» или «определённая». Симптомы нежелательных реакций (НР) были закодированы с использованием стандартной аналитической системы кодирования, для этой цели был выбран Медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)), версии 21.1 [9].

Расчёт экспозиции проводили по методике установленной суточной дозы, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), по формуле [10]:

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

где: P — количество пациенто-лет;
 m — масса действующего вещества во всех реализованных упаковках препарата,
 DDD (Defined Daily Dose) — установленная суточная доза, 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; позволяет сравнивать потребление ЛС одной группы между собой; является некоторой нормирующей единицей для проведения такого сравнения.

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 [6]. Для определения частоты НР использовали классификацию ВОЗ: очень частые (возникающие более чем у 10 % пациентов); частые (1 — 10 %); менее частые (0,1 — 1 %); редкие (0,01 — 0,1 %); очень редкие (менее 0,01 %) [9].

Критерии включения

Спонтанные сообщения, содержащие информацию о применении ЛС адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, тоцилизумаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт, зарегистрированные Росздравнадзором в период с 01.01.2009 по 08.05.2018 гг.

Критерии невключения

Спонтанные сообщения, не удовлетворяющие критериям валидности, дублирующие СС. Валидными считались СС, имеющие все критерии валидности: идентифицируемый репортер, идентифицируемый пациент, по меньшей мере один подозреваемый лекарственный препарат, по меньшей мере одна подозреваемая НР. При отсутствии хотя бы одного из указанных критериев СС считалось невалидным [7].

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 совмещений информации в первичных и повторных сообщениях была получена информация о 1 217 случаях развития НР при применении изучаемых МАБ.

Для группы МАБ в целом, а также для каждого изучаемого ЛС был проведён расчёт экспозиции и частоты возникновения НР. В табл. 1 представлено количество зарегистрированных случаев, экспозиция и частота сообщений об НР при применении МАБ.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, самая высокая частота сообщений о НР зафиксирована у тоцилизумаба, самая низкая — у этанерцепта. Важно отметить, что для всех анализируемых МАБ частота сообщений о НР относится к градации «часто». Исключением является этанерцепт, частота сообщений о НР которого является «нечастой».

Такие же расчёты были проведены для определения частоты сообщений о серьёзных НР, результаты представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, для СС о серьёзных НР сохраняются те же тенденции, что и для СС о НР в целом: лидером по частоте

возникновения серьёзных НР является тоцилизумаб («часто»), в то время как ЛС с самой низкой частотой сообщаемости о серьёзных НР является этанерцепт («нечасто»).

Далее аналогичным образом был проведён подсчёт и оценка частоты репортирования критериев серьёзности и исходов НР как изолированно для каждого из изучаемых МАБ, так и для группы в целом. При расчёте частоты репортирования критериев серьёзности и исходов в расчёт принимали данные о каждом заявленном симптоме НР, закодированным согласно правилам выбранной стандартной системы кодирования. В случае, если одно СС содержало информацию о нескольких симптомах, каждый из них анализировался изолированно с учётом индивидуального критерия серьёзности и исхода. Результаты указанных расчётов представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

Как видно из представленных в табл. 3 данных, самым частым критерием серьёзности как для группы МАБ в целом, так и для каждого из изучаемых МАБ является «госпитализация», в то время как наименее частый критерий серьёзности — «утрата трудоспособности».

Как видно из представленных в табл. 4 данных, чаще всего из известных исходов репортируются «улучшение состояния» и «выздоровление без последствий». Самым редким исходом является «выздоровление с последствиями».

Для проведения качественной характеристики проблем безопасности применения МАБ был проведён анализ терминов НР, закодированных специализированной стандартной системой. В случае, если одно СС содержало информацию о развитии нескольких событий, при проведении анализа такие события рассматривали изолированно за исключением случаев, когда они могут быть объединены согласно правилам кодирования. Результаты определения частоты заявленных событий представлены в табл. 5.

Как видно из представленных в табл. 5 данных, наиболее часто направляются сообщения об НР, относящиеся к системно-органным классам «Общие расстройства и нарушения в месте введения», «Инфекции и инвазии», «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей» и «Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения».

Для проведения более подробной характеристики были выбраны системно-органные классы (System Organ Class, SOC), представляющие особый интерес. Для этих классов был проведён более глубокий анализ с учётом подгрупп более низкого уровня — групповых терминов высокого уровня (High Level Group Term, HLGT) и терминов высокого уровня (High Level Term, HLT). В табл. 6 представлены наиболее часто репортируемые HLGT и HLT системно-органных классов особого интереса.

Как видно из представленных в табл. 6 данных, НР, относящиеся к группе общих расстройств и нарушений в месте введения, нарушений со стороны кожи и подкожных тканей, нарушений со стороны системы органов дыхания и иммунной системы, имеют иммунологическую природу и могут быть отнесены к типу В. НР, составляющие системно-органный класс «Инфекции и инвазии», отнесены к НР типа С.

Обсуждение

При интерпретации полученных результатов важно помнить о том, что они получены в условиях реальной медицинской практики. Качество такого рода данных, в том числе количество направляемых СС, наряду с фармакологическим профилем ЛС определяется развитостью фармаконадзора ком-

Таблица 1

Количество спонтанных сообщений, экспозиция и частота сообщений о нежелательных реакциях при применении изучаемых МАБ

ЛС	Количество СС	Экспозиция (пациенто-лет)	Частота СС (1: 10 000 (%))	Градация по ВОЗ
Адалимумаб	204	11 149	183 (1,83)	Часто
Голimumаб	75	3 471	216 (2,16)	Часто
Инфликсимаб	682	41 925	163 (1,63)	Часто
Тоцилизумаб	191	4 227	452 (4,52)	Часто
Цертолизумаб пэгол	29	2 078	140 (1,40)	Часто
Этанерцепт	36	9 465	38 (0,38)	Нечасто

Примечания: МАБ — моноклональное антитело, ЛС — лекарственное средство, СС — спонтанное сообщение, НР — нежелательная реакция, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Таблица 2

Количество спонтанных сообщений, содержащих информацию о случаях серьезных НР, экспозиция и частота сообщений о серьезных НР

ЛС	Количество СС	Экспозиция (пациенто-лет)	Частота СС (1: 10 000 (%))	Градация по ВОЗ
Адалимумаб	80	11 149	72 (0,72)	Нечасто
Голimumаб	28	3 471	72 (0,81)	Нечасто
Инфликсимаб	300	41 925	72 (0,72)	Нечасто
Тоцилизумаб	93	4 227	220 (2,20)	Часто
Цертолизумаб пэгол	15	2 078	73 (0,72)	Нечасто
Этанерцепт	25	9 465	26 (0,26)	Нечасто

Примечания: МАБ — моноклональное антитело, ЛС — лекарственное средство, СС — спонтанное сообщение, НР — нежелательная реакция, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Таблица 3

Частота репортирования различных критериев серьёзности при применении МАБ

ЛС/Исход	Частота СС по исходам (1: 100 000 (%))						Группа МАБ
	ADA	GOL	IFX	ТОС	CZP	ETN	
Смерть	99 (0,10)	115 (0,12)	36 (0,04)	213 (0,21)	96 (0,10)	11 (0,01)	62 (0,06)
Угроза жизни	99 (0,10)	86 (0,09)	81 (0,08)	379 (0,38)	192 (0,19)	0	94 (0,09)
Утрата трудоспособности	10 (0,01)	86 (0,09)	7 (0,01)	24 (0,02)	48 (0,05)	11 (0,01)	14 (0,01)
Госпитализация	529 (0,53)	63 (0,20)	315 (0,31)	1 136 (1,14)	288 (0,29)	127 (0,13)	365 (0,37)
Иное значимое событие	81 (0,08)	126 (0,40)	274 (0,27)	686 (0,69)	96 (0,10)	106 (0,11)	248 (0,25)

Примечания: МАБ — моноклональное антитело, ЛС — лекарственное средство, ADA — адалимумаб, GOL — голimumаб, IFX — инфликсимаб, ТОС — тоцилизумаб, CZP — цертолизумаб пэгол, ETN — этанерцепт.

Таблица 4

Частота репортирования различных исходов при применении МАБ

ЛС/Исход	Частота репортирования исходов (1: 100 000 (%))						
	ADA	GOL	IFX	TOC	CZP	ETN	Группа МАБ
Смерть	99 (0,10)	115 (0,12)	36 (0,04)	213 (0,21)	96 (0,10)	11 (0,01)	58 (0,06)
Выздоровление с последствиями	0	0	2 (0,002)	118 (0,12)	0	0	8 (0,01)
Состояние без изменений	404 (0,40)	259 (0,26)	112 (0,11)	615 (0,62)	337 (0,34)	21 (0,02)	188 (0,19)
Улучшение состояния	278 (0,28)	144 (0,14)	186 (0,19)	946 (0,95)	144 (0,14)	63 (0,06)	225 (0,23)
Выздоровление без последствий	296 (0,30)	230 (0,23)	267 (0,27)	1490 (1,49)	241 (0,24)	106 (0,11)	319 (0,32)
Не известно	601 (0,60)	980 (0,98)	801 (0,80)	875 (0,88)	433 (0,43)	169 (0,17)	690 (0,69)
Не применимо	152 (0,15)	432 (0,43)	222 (0,22)	260 (0,26)	144 (0,14)	11 (0,01)	194 (0,19)

Примечания: МАБ — моноклональное антитело, ЛС — лекарственное средство, ADA — адалимумаб, GOL — голимумаб, IFX — инфликсимаб, TOC — тоцилизумаб, CZP — цертолизумаб пэгол, ETN — этанерцепт.

Таблица 5

Частота репортирования НР в зависимости от принадлежности к системно-органному классу по MedDRA

Системно-органный класс	Частота (1: 100 000 (%))
Общие расстройства и нарушения в месте введения	669 (0,67)
Инфекции и инвазии	483 (0,48)
Нарушения со стороны кожи, подкожной клетчатки	382 (0,38)
Нарушения со стороны системы органов дыхания, грудной клетки и средостения	261 (0,26)
Нарушения со стороны нервной системы	221 (0,22)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	209 (0,21)
Повреждения, отравления и осложнения медицинских процедур	195 (0,21)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	142 (0,19)
Нарушения со стороны иммунной системы	109 (0,14)
Нарушения со стороны мышечной и соединительнотканной системы	94 (0,11)
Нарушения со стороны сосудов	77 (0,09)
Нарушения со стороны сердца	76 (0,08)
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенные (включая кисты и полипы)	48 (0,08)
Нарушения со стороны органа зрения	40 (0,05)
Психические нарушения	33 (0,04)
Гепатобилиарные расстройства	28 (0,03)
Исследования	21 (0,03)
Нарушения со стороны метаболизма и питания	19 (0,02)
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы	18 (0,02)
Хирургические вмешательства и иные медицинские процедуры	11 (0,01)
Нарушения, связанные с медицинским продуктом	10 (0,01)
Беременность, роды и перинатальный период	7 (0,01)
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	7 (0,01)
Врожденные, наследственные и генетические расстройства	3 (0,003)
Нарушения со стороны эндокринной системы	3 (0,003)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные расстройства	1 (0,001)
Социальные обстоятельства	0

Примечание: НЛР — нежелательная лекарственная реакция.

Таблица 6

Частота репортирования НР в зависимости от их принадлежности к подгруппам внутри SOC «Инфекции и инвазии»

SOC	HLGT и HLT	Частота (1: 100 000 (%))
Инфекции и инвазии	HLGT Инфекции, вызванные неуточненным агентом	217,11 (0,30)
	HLT Инфекции NEC	34,57 (0,05)
	HLT Инфекции нижних дыхательных путей и лёгких	69,14 (0,10)
	HLT Инфекции верхних дыхательных путей	45,63 (0,06)
	HLGT Микобактериальные инфекционные расстройства	164,56 (0,23)
	HLT Атипичные микобактериальные инфекции	2,77 (0,004)
	HLT Туберкулёзные инфекции	161,79 (0,22)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	HLGT Реакции в месте введения	84,35 (0,12)
	HLGT Изменения температуры тела	52,55 (0,07)
	HLGT Общие системные расстройства	206,04 (0,28)
	HLGT Терапевтические и нетерапевтические эффекты	313,90 (0,43)
	HLT Терапевтические и нетерапевтические эффекты (искл. токсичность)	312,52 (0,31)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	HLGT Сосудистый отёк (ангиоэдема) и крапивница	78,82 (0,11)
	HLT Сосудистые отёки (ангиоэдема)	34,57 (0,05)
	HLT Крапивница	44,25 (0,06)
	HLGT Нарушения со стороны эпидермы и дермы	268,27 (0,37)
	HLT Дерматит и экзема	31,81 (0,04)
	HLT Эритемы	60,84 (0,08)
	HLT Зуд НКДР	52,55 (0,07)
Нарушения со стороны системы органов дыхания, грудной клетки и средостения	HLGT Сыпи, высыпания, экзантемы НКДР	63,61 (0,09)
	HLGT Бронхиальные нарушения (искл. новообразования)	19,36 (0,03)
	HLT Бронхоспазм и обструкция	19,36 (0,03)
	HLGT Дыхательные нарушения НКДР	157,64 (0,22)
	HLT Нарушения дыхания	99,56 (0,14)
	HLT Кашель и связанные с ним симптомы	19,36 (0,03)
	HLT Симптомы и признаки со стороны верхних дыхательных путей	26,27 (0,04)
	HLGT Нарушения со стороны верхних дыхательных путей (искл. инфекции)	27,66 (0,04)
HLT Ларингеальный спазм, отёк и обструкция	16,59 (0,02)	
Нарушения со стороны иммунной системы	HLGT Аллергические расстройства	96,80 (0,13)
	HLT Аллергические расстройства НКДР	58,08 (0,08)
	HLT Анафилактические и анафилактоидные реакции	38,72 (0,05)

Примечания: НКДР — не классифицируемый в других рубриках; HLT «Терапевтические и нетерапевтические эффекты (искл. токсичность)» составляют, главным образом, предпочтительные термины (Preferred Term, PT) «недостаточная эффективность ЛС» и «отсутствие эффективности ЛС».

пани и длительностью нахождения ЛС на рынке. В связи с этим при оценке полученной частоты НР необходимо учитывать, что это не истинная частота НР, а частота их репортирования. Приведенные в статье расчёты частоты проведены без учёта недостоверности, поэтому они представляют лишь ориентировочную характеристику профиля безопасности МАБ. Тем не менее, проведённое исследование позволяет выделить блоки осложнений, которые, по мнению врачей, требуют информирования регуляторного органа и индустрии.

Согласно полученным результатам, частота репортирования НР относится к градации «часто», что в целом соответствует информации, представленной в референтных источниках изучаемых ЛС [11, 12].

Наши данные показали, что среди МАБ наибольшее количество сообщений как об НР в целом, так и о серьёзных НР зарегистрировано для тоцилизумаба. В литературе тоцилизумаб также характеризуют как ЛС, для которого свойственны более высокие риски развития различных проблем безопасности [13].

По нашим данным, лидирующим системно-органным классом для МАБ является «Общие расстройства и нарушения в месте введения». Согласно данным, полученные *Ma Z, и соавт.* (2017), которые отметили, что риск возникновения НР при применении МАБ выше, чем при применении малых молекул, что наблюдали за счёт группы реакций в месте введения (тип В) (Отношение шансов (ОШ) 2,93, 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,02 — 4,23) [14]. Нами отмечается также достаточно большая доля сообщений о недостаточной эффективности, которые также имеют иммунологическую природу и составляют тип В (312,52: 100 000 (0,31 %)), что характеризуется как «менее часто».

Описана возможность развития аутоиммунных нарушений, также входящих в тип В, при применении ингибиторов ФНОα [15]. По нашим данным, число сообщений о нарушениях со стороны иммунной системы, в частности аутоиммунных нарушений, не свидетельствует о какой-либо опасности. Они составляют 5,05 % нарушений со стороны иммунной системы и встречаются с частотой 5,53: 100 000 (0,006 %), что характеризуется как «очень редко». В целом, наши данные согласуются с данными литературы, согласно которым риск развития аутоиммунных нарушений, в частности развития системной красной волчанки и волчаночного синдрома, характерен для инфликсимаба и практически не характерен для иных МАБ, ингибирующих ФНОα [16].

Описанные НР иммунологической природы относятся к типу В. Согласно приведённым в табл. 6 данным, частота сообщений о наиболее распространённых НР типа В — реакций в месте введения — составляет 1 219: 100 000 (1,22 %), что соответствует градации «часто».

Многие авторы отмечают повышенный риск развития инфекционных осложнений МАБ. Эта НР впервые выявлена на стадии клинической разработки [17], затем показана при проведении мета-анализов [18] и изучении регистра пациентов [19]. В данном SOC «Инфекции и инвазии» нами выделена наиболее высокая частота сообщений о туберкулёзных инфекциях (161,79: 100 000; 0,16 %; «менее часто»), а также инфекциях нижних дыхательных путей и лёгких (69,14: 100 000; 0,07 %; «редко»). Схожие данные получены *Dixon WG, и соавт.* (2006), которые отмечали достаточно высокую частоту развития микобактериальных инфекций. Однако, согласно данным этих авторов, лидирующую позицию занимают инфекции нижних дыхательных путей [20]. *Machado MA, и соавт.* (2013), присваивают высокий уровень риска инфекциям нижних дыхательных путей [21].

В литературе обсуждают риск прогрессирования вирусного гепатита В при применении ингибиторов ФНОα. Реактивация вирусного гепатита В, как правило, сопровождается увеличением аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови [22]. По нашим данным, частота сообщений о вирусном гепати-

те как самостоятельном диагнозе классифицируется как «очень редко» высокой (1,38: 100 000; 0,001 %). Тем не менее, важное место для группы МАБ занимают сообщения об НР системно-органного класса «Исследования», в рамках которого чаще остальных репетируются случаи нарушений функции печени (23,51: 100 000; 0,02 %; «редко»), в частности — повышения печёночных ферментов.

Отмечается, что применение ингибиторов ФНОα ассоциировано с увеличением уровня печёночных ферментов в плазме крови [5], которое не всегда имеет клиническое значение [23]. Зафиксированы случаи лекарственно-индуцированного повреждения печени, ассоциированные с МАБ [24], а также тот факт, что применение МАБ может утяжелить предсуществующие заболевания печени [25]. Наши данные не подтверждают высокий риск повышения печёночных ферментов. Это может быть объяснено возможным отсутствием клинических симптомов и сравнительно небольшим увеличением показателей (превышение нормы в 2-3 раза), что в указанном сочетании может быть недостаточно для возникновения настороженности у практикующих специалистов. Отсутствие настороженности, на наш взгляд, может быть обусловлено отсутствием клинических руководств по работе с отклонениями лабораторных данных в рутинной медицинской практике, аналогичных шкале СТС-АЕ [26]. Инфекционные осложнения и случаи лекарственного повреждения печени относятся к типу С. Наиболее распространённые виды инфекционных осложнений, представленные в табл. 6, имеют частоту сообщаемости 381,66: 100 000 (0,38 %), что относится к градации «менее часто».

Также к типу С относятся новые заболевания, возникающие при применении МАБ, в частности демиелинизирующие заболевания. Приведена информация о случаях развития демиелинизирующих заболеваний [27], ассоциированных с МАБ. Наши данные подтверждают вероятность возникновения данного вида НР. Нами зафиксирована частота сообщений о случаях дискинезий, двигательных расстройств и тремора (кроме врождённого) и демиелинизирующих заболеваний 42,87: 100 000 (0,04 %), что классифицируется как «редко». Кроме того, по нашим данным, сообщения о нарушениях со стороны нервной системы занимают одно из лидирующих мест в структуре нежелательных лекарственных реакций. Схожие результаты были получены при изучении датского реестра пациентов, получающих МАБ для лечения ревматоидных заболеваний, DANBIO — частота демиелинизирующих нарушений у пациентов, получающих МАБ, превышала таковую в общей популяции (ОШ 3,91, 95 % ДИ 1,47 — 10,42) [28].

Прогрессирование сердечной недостаточности (СН) при применении МАБ — тип С — не подтверждено результатами настоящего исследования. Наши данные зафиксировали частоту репортирования

случаев СН 8,30: 100 000 (0,008 %), что классифицируется как «очень редко». Научные публикации также неоднозначно характеризуют данный вопрос. Имеются сведения о том, что этанерцепт не оказывает влияния на течение СН [29], в то время как инфликсимаб способен ухудшать течение СН III-IV классов по Нью-Йоркской классификации (NYHA) [36]. Имеются также сведения о том, что ингибиторы ФНО α не оказывают влияния на течение СН и даже способны улучшать её течение [30].

В качестве одного из основных рисков применения МАБ отмечают развитие НР типа D — новообразований [31], в частности лимфом [32, 33], злокачественных меланом [34] и немеланомного рака кожи [35]. Согласно нашим данным, сообщения о новообразованиях не вошли в число лидеров: их частота составила 48,40: 100 000 (0,08 %), что характеризуется как «редко». Такой результат может быть связан с особенностями заболевания, для лечения которого назначают МАБ. Согласно результатам исследования реестров пациентов, применение моноклональных антител, ингибирующих ФНО α , не увеличивает риск развития новообразований у пациентов, страдающих анкилозирующим спондилитом. По данным публикаций, частота новообразований в данной популяции не превышает таковую в целом в популяции [35], и в группе пациентов с анкилозирующим спондилитом, не получающих биологическую терапию [36]. Имеются данные об отсроченном развитии НР в виде новообразований, в частности, такой срок для развития лимфом у детей составил в исследовании 30 месяцев. Также описана необходимость более длительного периода наблюдения, в частности, срок наблюдения 15 лет называют недостаточным [37]. Срок наблюдения в нашем исследовании составил 10 лет, следовательно, нельзя исключить выявление указанного риска в течение ближайших лет, что подчеркивает важность проведения мониторинга безопасности МАБ.

Выводы

Полученные результаты в целом соответствуют мировым представлениям о безопасности изучаемых МАБ. Тем не менее, необходимо делать поправку на особенности метода спонтанных сообщений, который скорее характеризует настороженность наблюдателей в отношении определённых проблем безопасности, и создает лишь ориентировочное представление об истинном профиле безопасности ЛС.

Самую большую долю среди полученных сообщений составляют НР типа В, которые репетируются «часто». Большая доля реакция типа В представлена реакциями в месте введения и случаями недостаточной эффективности, в то время как СС об аутоиммунных нарушениях составили незначительную часть.

Сообщения об НР типа С регистрируются «менее часто». Большинство зафиксированных НР данного типа — микобактериальные инфекционные осложнения. Отмечено преобладание туберкулезных инфекций по сравнению с иными инфекционными осложнениями, что отличает наши данные от международных. Этот факт может свидетельствовать об относительно большей настороженности российских практикующих специалистов в отношении туберкулезных инфекций по сравнению с их зарубежными коллегами. Иные вновь возникшие заболевания — демиелинизирующей природы и развитие и прогрессирование СН — по нашим данным репортируются «редко» и «очень редко» соответственно. Частота сообщений об отклонениях со стороны печёночных ферментов ниже, чем по литературным данным. Это может быть связано с недостаточным вниманием практикующих специалистов к изолированным отклонениям лабораторных показателей ввиду недостаточной настороженности.

Сообщения о новообразованиях (тип D) фиксируются «редко». Небольшое количество таких сообщений может быть обусловлено недостаточной длительностью наблюдения (10 лет).

Несмотря на то, что метод спонтанных сообщений обладает ограничениями в отношении характеристик истинного профиля безопасности ЛС, он позволяет определить характер настороженности врачей в отношении МАБ. Это важно при локализации программ управления рисками МАБ. По нашему мнению, для повышения качества данных, получаемых методом спонтанных сообщений, целесообразно обратить внимание практикующих специалистов на особенности работы с изолированными отклонениями в исследованиях, а также сохранение настороженности в отношении проблем безопасности МАБ в целом. Важно продолжение наблюдения за пациентами, получившими МАБ, для характеристики отсроченных НР типа D.

Представляется целесообразным дальнейшее проведение мониторинга безопасности МАБ как методом спонтанных сообщений, так и иными, более точными методами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филиппова 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)

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)

Philippova 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

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")

Литература / References

- Motola D, De Ponti F, Poluzzi E, et al. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006;62(5):610-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796703> (Дата обращения 28.04.2019) DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02700.x
- Cai NH. Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Approved Therapeutic Antibodies. *MOJ Immunology.* 2014;5(1):28. URL: <https://medcraveonline.com/MOJ/МОИ-01-00028.pdf> (дата обращения 29.01.2019) DOI: 10.15406/moji.2014.01.00028
- Cai NH. Therapeutic monoclonal antibodies approved by FDA in 2017. *MOJ Immunol.* 2018; 6 (3): 82-84. URL: <https://medcraveonline.com/MOJ/МОИ-06-00198.pdf> (дата обращения 29.01.2019) DOI: 10.15406/moji.2018.06.00198
- 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: 29.01.2019).
- Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis.

Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1612-7 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20448284> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1136/ard.2009.1121366. Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (ред. от 01.07.2015). [Federal Law № 61 «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» ot 12.04.2010 (red. ot 01.07.2015) (In Russ).] [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/7. Евразийский Экономический Союз. Правила надлежащей практики фармаконадзора. 2016. [Evrazijskij Ekonomicheskij Soyuz. Pravila nadlezhashchej praktiki farmakonadzora. 2016. (In Russ).] URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026106> (дата обращения 29.01.2019)8. 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? *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2013;10(3):17–25. (In Russ).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bezopasnost-biopreparatov-i-malyh-molekul-suschestvuyut-li-razlichiya> (дата обращения: 29.01.2019).

9. Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for

- Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs Second Edition — Report of CIOMS Working Groups III and V. 1999. URL: <https://cioms.ch/shop/product/guidelines-preparing-core-clinical-safety-information-drugs-second-edition-report-cioms-working-groups-iii-v/> (Дата обращения 14.04.2019).
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 proizvoditeliymi lekarstvennykh preparatov, nahodyashchihsva v obrashchenii na territorii Rossijskoj Federacii, periodicheskikh otchetov po bezopasnosti lekarstvennykh 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&nd=0.19540445776213033#0907058692763435> (Дата обращения 14.04.2019 г.).
11. Государственный реестр лекарственных средств. Актетра. 2019 [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. Actetra. 2019. (In Russ.)] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=D0B0D0BAD182D0B5D0BCD180D0B0&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
12. Государственный реестр лекарственных средств. Инфликсимаб. 2019 [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. Infliximab. 2019. (In Russ.)] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=u0418u043du044u043bu0438u043au0441u0438u043cu0430u0431&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
13. 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 14.04.2019).
14. Ma Z, Liu X, Xu X, et al. Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7145. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28640088> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1093/rheumatology/keq343
15. Wroński J, Fiedor P. The Safety Profile of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Ankylosing Spondylitis: Are TNF Inhibitors Safer Than We Thought? *J Clin Pharmacol*. 2019;59(4):445-462. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30476367> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1002/jcp.1348
16. De Rycke L, Baeten D, Kruihof E. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2192-2201. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15986349> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1002/art.21190
17. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, 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(19):2275-85. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705109> (Дата обращения 14.04.2019).
18. Michaud TL, Rho YH, Shamlan T. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med*. 2014;127(12):1208-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950486> (Дата обращения 14.04.2019). DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.06.012
19. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol*. 2010;37(5): 928-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20360181> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.3899/jrheum.091107
20. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2368-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868999> (дата обращения 28.04.2019) DOI: 10.1002/art.21978
21. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2199-213. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686218> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1007/s00296-013-2772-6
22. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Inflammatory Arthritis Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(5):724-731. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28834412> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1002/acr.23346
23. Tong Q, Cai Q, DeMooij T, et al. Adverse events of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in ankylosing spondylitis. *PLoS One*. 2015;10(3):1-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357466/> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1371/journal.pone.0119897
24. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al. Liver injury from tumor necrosis factor-alpha antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):558-564. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333219> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.025
25. Van Denderen JC, Blom GJ, Van Der Horst-Bruinsma IE, et al. Elevated liver enzymes in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *Clin Rheumatol*. 2012;31(12):1677-1682. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22941219> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1007/s10067-012-2072-7
26. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf (Дата обращения 14.04.2019)
27. Kaltsonoudis E, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):1-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24938855> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1186/ar4582
28. Dreyer L, Magyari M, Laursen B, et al. Risk of multiple sclerosis during tumour necrosis factor inhibitor treatment for arthritis: a population-based study from DANBIO and the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):785-786. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26698850> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208490
29. Mann DL, McMurray JVV, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-1602. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023878> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2
30. Chung ES. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-3140. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796126> (Дата обращения 14.04.2019). DOI: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2
31. Saliba L, Moulis G, Abou Taam M, et al. Tumor necrosis factor inhibitors added to nonbiological immunosuppressants vs. nonbiological immunosuppressants alone: a different signal of cancer risk according to the condition. A disproportionality analysis in a nationwide pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(2):162-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26604187> (Дата обращения 14.04.2019). DOI: 10.1111/fcp.12171
32. Geborek P, Bladström A, Turesson C, et al. Tumor necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):699-703. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695534> (Дата обращения 14.04.2019). DOI: 10.1136/ard.2004.030528
33. Wong AK, Kerkoutian S, Said J, et al. Risk of lymphoma in patients receiving antitumor necrosis factor therapy: a meta-analysis of published randomized controlled studies. *Clin Rheumatol*. 2012;31(4):631-636. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147207> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1007/s10067-011-1895-y
34. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*. 2013;346(1):f1939-f1939. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23568792> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1136/bmj.f1939
35. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR. Tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):48-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23055441> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1002/art.37740
36. Hellgren K, Dreyer L, Arkeba EV, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):105-111. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147709> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209270
37. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR. Tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):48-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23055441> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1002/art.37740
38. Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. *Rheumatol Int*. 2007;27(4):369-373. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17028862> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1007/s00296-006-0215-3