

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-34-47>

Обзорная статья | Review



Вопросы безопасности терапии тоцилизумабом и другими ингибиторами интерлейкинов

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова[✉], Д.А. Некрасов, В.И. Свинухов, Н.С. Привальцева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Рязанова Анастасия Юрьевна** nastasyakus@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Моноклональные антитела к интерлейкинам и их рецепторам с 2001 г. успешно применяют для лечения ревматологических заболеваний, а с 2020 г. используют в составе комплексной терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19. В связи с этим представляют интерес вопросы безопасности терапии препаратами данной группы, в том числе по показаниям, по которым они ранее не применялись. Цель работы: анализ информации о возможных нежелательных реакциях при применении тоцилизумаба и других ингибиторов интерлейкинов для повышения безопасности фармакотерапии пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, а также пациентов с тяжелым течением COVID-19. По данным литературы наиболее частыми нежелательными реакциями при применении тоцилизумаба и других ингибиторов интерлейкинов являются инфекционные осложнения, гиперхолестеринемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения и повышение активности печеночных ферментов. Серьезную угрозу для жизни представляют также реакции гиперчувствительности и острые инфузионные реакции, протекающие по типу псевдоаллергических реакций. Однако выявление нежелательных реакций ингибиторов интерлейкинов затруднено, поскольку препараты этой группы применяют длительно с большими интервалами между введениями. Кроме того, их часто используют в комбинации с другими лекарственными средствами (например, метотрексатом, глюкокортикостероидами), что не всегда позволяет достоверно соотнести развитие нежелательной реакции с применением конкретного препарата. Безопасность применения тоцилизумаба и других ингибиторов интерлейкинов в комплексной терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19 в настоящее время изучена недостаточно, поэтому необходимо продолжение ее исследования с увеличением числа участников и взвешенным анализом отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения этих препаратов при данном заболевании.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты; моноклональные антитела; интерлейкины; рецепторы интерлейкинов; тоцилизумаб; ревматоидный артрит; COVID-19; нежелательные реакции; фармаконадзор; гепатотоксичность; межлекарственное взаимодействие

Для цитирования: Петров В.И., Рязанова А.Ю., Некрасов Д.А., Свинухов В.И., Привальцева Н.С. Вопросы безопасности терапии тоцилизумабом и другими ингибиторами интерлейкинов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):34–47. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-34-47>

Safety of Therapy with Tocilizumab and Other Interleukin Inhibitors

V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova✉, D.A. Nekrasov, V.I. Svinukhov, N.S. Privaltseva

Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Anastasia Yu. Ryazanova** nastasyakus@mail.ru

ABSTRACT

Monoclonal antibodies directed against interleukin and interleukin receptors have been successfully used for the treatment of rheumatic diseases since 2001, and since 2020 they have been used as part of complex therapy for patients with severe COVID-19. This raises the question of safety of these products, especially when used for new indications. The aim of the study was to analyse data on potential adverse reactions to tocilizumab and other interleukin inhibitors in order to increase the safety of pharmacotherapy of systemic connective tissue diseases, as well as of severe COVID-19. Literature data suggest that the most frequent adverse reactions to tocilizumab and other interleukin inhibitors are infections, hypercholesterolemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and increased liver enzyme activity. Hypersensitivity and acute infusion reactions, manifested as pseudoallergic reactions, also pose serious health risks and can even be fatal. However, the identification of undesirable reactions to interleukin inhibitors is challenging, due to their prolonged intake and long intervals between injections. Besides, they are often used in combination with other medicines, such as methotrexate or glucocorticosteroids, which complicates establishment of a reliable correlation between an adverse reaction and a particular medicine. At present, the safety of tocilizumab and other interleukin inhibitors for the treatment of severe COVID-19 has not been studied properly and needs further research with an increased number of participants and a careful analysis of the risk/benefit ratio of these medicines when used for COVID-19 treatment.

Key words: genetically engineered biological preparations; monoclonal antibodies; interleukins; interleukin receptors; tocilizumab; rheumatoid arthritis; COVID-19; adverse drug reactions; pharmacovigilance; hepatotoxicity; drug-drug interactions

For citation: Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Nekrasov D.A., Svinukhov V.I., Privaltseva N.S. Safety of therapy with tocilizumab and other interleukin inhibitors. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):34–47. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-34-47>

Введение

В 1998 г. в ревматологической практике появился первый генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) или «биологический агент» (в англоязычной литературе – «biological agent», «biologics»), или «агент, модифицирующий биологический ответ» [1], – инфликсимаб, представляющий собой моноклональное антитело к фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Инфликсимаб и разработанные затем ГИБП этой группы были признаны наиболее эффективными болезнью-модифицирующими препаратами для лечения ревматических заболеваний. Специфической терапевтической мишенью ГИБП, применяемых в ревматологической практике, помимо ФНО- α явились интерлейкины (ИЛ), В-лимфоциты, Т-лимфоциты и др. Принципиальным отличием ГИБП

от большинства классических препаратов, применяемых в ревматологии, является возможность блокирования специфических путей и сигналов воспалительного процесса, а также избирательность действия на клетки-мишени при минимальном негативном влиянии на нормальные ткани и органы [1].

Препараты моноклональных антител, блокирующие действие ИЛ, в первую очередь ИЛ-6, были разработаны в 2000-х годах для применения в ревматологии у пациентов с неэффективностью терапии моноклональными антителами к ФНО- α . ИЛ-6 – это многофункциональный цитокин, вырабатываемый различными типами клеток, участвующий в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции иммуноглобулинов, активация Т-клеток,

стимуляция выработки белков острой фазы воспаления в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний и в том числе играет важную роль в развитии цитокинового шторма при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). ИЛ-1 β индуцирует экспрессию генов и продукцию медиаторов воспаления ИЛ-6 и циклооксигеназы-2. ИЛ-17А – провоспалительный цитокин, стимулирует Т-клеточный иммунитет и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и др. [2].

Первым препаратом, блокирующим эффекты ИЛ-6, одобренным Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), стал иммунодепрессант тоцилизумаб¹ – моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. Затем в клиническую практику были введены другие препараты, являющиеся моноклональными антителами к ИЛ-6 и другим провоспалительным ИЛ и их рецепторам (табл. 1). Так, в 2019 г. в Российской Федерации был зарегистрирован отечественный препарат нетакимаб, который позже был включен в отечественные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19². В 2020 г. были зарегистрированы еще два отечественных препарата – олокизумаб и левилимаб.

Применение тоцилизумаба и других ингибиторов ИЛ в ревматологии ограничено в первую очередь риском развития инфекционных осложнений (особенно у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, латентным туберкулезом и при наличии других скрытых очагов инфекции), а также отдаленных осложнений в виде повышения частоты злокачественных новообразований вследствие угнетения противоопухолевого иммунитета [2]. В то же время не всегда возможно соотносить применение ГИБП и развитие нежелательной реакции (НР), поскольку эти препараты, как правило, используют длительно с большим интервалом между введениями и часто в комбинации с другими лекарственными средствами, такими как метотрексат, глюкокортикостероиды (ГКС) [2].

Цель работы – анализ информации о возможных нежелательных реакциях при применении тоцилизумаба и других ингибиторов интерлейкинов для повышения безопасности фармакотерапии пациентов с системными

заболеваниями соединительной ткани, а также пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Безопасность терапии у пациентов с ревматоидным артритом и другими системными заболеваниями соединительной ткани

Общепринятой классификацией НР является классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [3], в соответствии с которой выделяют реакции типов А, В, С, D, E и др. Однако в связи с выявлением новых механизмов развития и особенностей течения НР при применении моноклональных антител и других ГИБП W.J. Pichler [4] в 2006 г. предложил использовать новую классификацию НР вместо традиционной, где выделил 5 типов НР (табл. 2).

По данным клинических исследований безопасности тоцилизумаба и по информации спонтанных сообщений, поступивших в пост-регистрационный период в регуляторные органы, наиболее частыми НР на фоне применения препарата в ревматологии являются инфекции верхних дыхательных путей, угнетение кроветворения и развитие гиперхолестеринемии (табл. 3).

M.H. Schiff и соавт. [5] в 2011 г. опубликовали обобщенные данные 5 завершившихся клинических исследований III фазы, двух продолжающихся исследований и одного клинического фармакологического исследования, в которых общее применение тоцилизумаба у 4009 пациентов составило 8580 пациенто-лет (ПЛ), а длительность наблюдения – 9414 ПЛ. Частота всех НР в пересчете на 100 ПЛ составила 278,2/100 ПЛ, серьезных НР – 14,4/100 ПЛ. Частота НР, потребовавших отмены терапии тоцилизумабом, составила 5,8/100 ПЛ, большинство из этих НР наблюдалось в первые 6 мес. терапии. Наиболее распространенными НР являлись инфекционные осложнения (81/100 ПЛ), представленные в основном инфекциями верхних дыхательных путей и назофарингитом. Серьезные НР на фоне терапии тоцилизумабом были представлены тяжелыми инфекционными осложнениями (4,7/100 ПЛ), в том числе оппортунистическими инфекциями (0,23/100 ПЛ), а также злокачественными новообразованиями (1,1/100 ПЛ), перфорацией желудочно-кишечного тракта (0,28/100 ПЛ),

¹ <https://www.drugs.com/history/actemra.html>

² Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 13 (14.19.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

Таблица 1. Моноклональные антитела к интерлейкинам и их рецепторам³

Table 1. Monoclonal antibodies directed against interleukins and interleukin receptors³

Международное непатентованное название (торговое название, производитель) <i>International non-proprietary name (trade name, manufacturer)</i>	Год первой регистрации в мире / в Российской Федерации <i>Year of approval outside the Russian Federation / Year of approval in the Russian Federation</i>	Тип моноклональных антител <i>Type of monoclonal antibody</i>	Мишень <i>Target</i>	Официальные показания <i>Approved indications</i>	Рекомендован в Российской Федерации для лечения COVID-19 <i>Recommended for COVID-19 treatment in the Russian Federation</i>
Тоцилизумаб (Актемра®, Roche, Швейцария) <i>Tocilizumab (Actemra®, Roche, Switzerland)</i>	2003/2009	Гуманизированные IgG1 <i>Humanised IgG1</i>	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6 <i>Soluble and membrane-bound IL-6 receptors</i>	Ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит <i>Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis</i>	Да <i>Yes</i>
Силтуксимаб (Sylvant®, Janssen, Германия) <i>Siltuximab (Sylvant®, Janssen, Germany)</i>	2014/нет <i>2014/not approved</i>	Химерные IgG1c <i>Chimeric IgG1c</i>	Циркулирующий ИЛ-6 <i>Circulating IL-6</i>	Многоочаговая болезнь Кастлемана <i>Multi-focal Castleman disease</i>	Нет <i>No</i>
Сарилумаб (Кевзара®, Sanofi, Франция) <i>Sarilumab (Kevzara®, Sanofi, France)</i>	2017/2018	Человеческие IgG1 <i>Human IgG1</i>	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6 <i>Soluble and membrane-bound IL-6 receptors</i>	Ревматоидный артрит <i>Rheumatoid arthritis</i>	Да <i>Yes</i>
Олокизумаб (Артлегия, Р-Фарм, Россия) <i>Olokizumab (Artlegia, R-Farm, Russia)</i>	Нет/2020 <i>Not approved/2020</i>	Гуманизированные IgG4/каппа <i>Humanised IgG4/kappa</i>	Циркулирующий ИЛ-6 <i>Circulating IL-6</i>	Ревматоидный артрит <i>Rheumatoid arthritis</i>	Да <i>Yes</i>
Левилимаб (Илсира®, Биокад, Россия) <i>Levilimab (Ilsira®, Biocad, Russia)</i>	Нет/2020 <i>Not approved/2020</i>	Человеческие IgG1 <i>Human IgG1</i>	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6 <i>Soluble and membrane-bound IL-6 receptors</i>	Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), ревматоидный артрит <i>Novel coronavirus infection (COVID-19), rheumatoid arthritis</i>	Да <i>Yes</i>
Канакинумаб (Иларис®, Novartis, Швейцария) <i>Canakinumab (Ilaris®, Novartis, Switzerland)</i>	2009/2012	Человеческие IgG1/каппа <i>Human IgG1/kappa</i>	ИЛ-1β (индуцирует продукцию ИЛ-6) <i>IL-1β (induces IL-6 production)</i>	Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки, болезнь Стилла, подагрический артрит <i>Autoinflammatory periodic fever syndromes, Still's disease, gouty arthritis</i>	Да <i>Yes</i>
Анакинра (Кинерет®, Sobi, Швеция) <i>Anakinra (Kineret®, Sobi, Sweden)</i>	2001/2021	Рекомбинантная версия белка-антагониста <i>Recombinant version of the antagonist protein</i>	Рецептор ИЛ-1α и ИЛ-1β <i>IL-1α and IL-1β receptor</i>	Криопирин-ассоциированные периодические синдромы <i>Cryopyrin-associated periodic syndromes</i>	Да <i>Yes</i>

³ <https://drugs.com>
<https://grls.rosminzdrav.ru>

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 13 (14.19.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Международное непатентованное название (торговое название, производитель) <i>International non-proprietary name (trade name, manufacturer)</i>	Год первой регистрации в мире / в Российской Федерации <i>Year of approval outside the Russian Federation / Year of approval in the Russian Federation</i>	Тип моноклональных антител <i>Type of monoclonal antibody</i>	Мишень <i>Target</i>	Официальные показания <i>Approved indications</i>	Рекомендован в Российской Федерации для лечения COVID-19 <i>Recommended for COVID-19 treatment in the Russian Federation</i>
Нетакимаб (Эфлейра®, Биокад, Россия) <i>Netakimab (Efleira®, Biocad, Russia)</i>	Нет/2019 <i>Not approved/2019</i>	Гуманизированные <i>Humanised</i>	ИЛ-17А в тканях, крови и других биологических жидкостях <i>IL-17A in tissues, blood and other biological fluids</i>	Псориаз, анкилозирующий спондилит <i>Psoriasis, ankylosing spondylitis</i>	Да <i>Yes</i>

Примечание. IgG – иммуноглобулин G; ИЛ – интерлейкин.

Note. IgG—immunoglobulin G; IL—interleukin.

Таблица 2. Классификация нежелательных реакций при применении генно-инженерных биологических препаратов по W.J. Pichler (адаптировано из [4])**Table 2.** Classification of adverse drug reactions to biological agents according to W.J. Pichler (adapted from [4])

Тип реакции <i>Reaction type</i>	Патогенез <i>Pathogenesis</i>	Клинические проявления <i>Clinical manifestations</i>
Альфа <i>Alpha</i>	Возникают в результате повышения уровня системных цитокинов при экзогенном введении цитокинов либо путем активации эндогенных клеток <i>Increased systemic cytokine levels associated with administration of cytokines or activation of endogenous cells</i>	Синдром высвобождения цитокинов: «гриппоподобный» синдром, лихорадка, усталость, миалгия, сыпь, желудочно-кишечные симптомы, цитокиновый шторм, полиорганная дисфункция <i>Cytokine release syndrome: flu-like syndrome, fever, fatigue, myalgia, rash, gastrointestinal symptoms, cytokine storm, multiple organ dysfunction</i>
Бета <i>Beta</i>	Реакции немедленного типа – опосредованные IgE; реакции замедленного типа – задействованы IgG, а также система комплемента или Т-лимфоциты <i>Immediate reactions are IgE-mediated; delayed reactions involve IgGs as well as the complement system or T-lymphocytes</i>	Анафилактический шок, крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, реакции в месте введения препарата <i>Anaphylactic shock, urticaria, bronchospasm, Quincke's oedema, reactions at the injection site</i>
Гамма <i>Gamma</i>	Частично обусловлены механизмом действия препарата, что приводит к нарушению функции иммунной системы в виде иммуносупрессии либо к иммунному дисбалансу, проявляющемуся в виде аутоиммунных или воспалительных заболеваний <i>Reactions are partly due to the medicine's mechanism of action which leads to immune dysfunction in the form of immunosuppression, or to immune imbalance manifested as autoimmune or inflammatory diseases</i>	Инфекции, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания <i>Infections, malignant neoplasms, autoimmune diseases</i>
Дельта <i>Delta</i>	Обусловлены действием лекарственных средств на молекулы, которые обычно чрезмерно экспрессируются в опухолевых клетках, но экспрессируются также и в здоровых клетках (перекрестное действие) <i>Reactions are due to the agent's effect on molecules that are usually overexpressed in tumor cells, but are also expressed in healthy cells (cross reactivity)</i>	Угревая сыпь (при назначении моноклональных антител против рецептора эпидермального фактора роста) <i>Acne (in the case of monoclonal antibodies against the epidermal growth factor receptor)</i>
Эпсилон <i>Epsilon</i>	Иммунная система не участвует <i>The immune system is not involved</i>	Тромбоз, сердечная недостаточность (при применении ингибиторов ФНО- α), ретинопатия, психические расстройства (при применении интерферонов) <i>Thrombosis, heart failure (in the case of TNF-α inhibitors), retinopathy, mental disorders (in the case of interferons)</i>

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные на фоне применения тоцилизумаба⁴

Table 3. Adverse drug reactions registered for tocilizumab⁴

Реакции в соответствии с системно-органным классом <i>Reactions by system organ class</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	Частота встречаемости, % <i>Frequency, %</i>
Со стороны дыхательной системы <i>Respiratory system</i>	Инфекции верхних дыхательных путей <i>Upper respiratory tract infections</i>	Очень часто, ≥10% <i>Very common, ≥10%</i>
	Кашель, одышка, назофарингит, бронхит <i>Cough, shortness of breath, nasopharyngitis, bronchitis</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
Со стороны нервной системы <i>Nervous system</i>	Головокружение, головная боль <i>Dizziness, headache</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
Со стороны сердечно-сосудистой системы <i>Cardiovascular system</i>	Гипертензия <i>Hypertension</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
Со стороны кожи <i>Skin</i>	Сыпь, зуд, крапивница <i>Rash, itching, hives</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
	Отек Квинке <i>Quincke's oedema</i>	Частота не изучена <i>Frequency not reported</i>
	Синдром Стивена–Джонсона <i>Stevens–Johnson syndrome</i>	Единичные спонтанные сообщения <i>Few spontaneous reports</i>
Общие реакции <i>General reactions</i>	Серьезные системные инфекции: целлюлит, пневмония, простой герпес, опоясывающий герпес <i>Serious systemic infections: cellulitis, pneumonia, herpes simplex, herpes zoster</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
	Реакции гиперчувствительности <i>Hypersensitivity reactions</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
	Фатальная анафилаксия <i>Fatal anaphylaxis</i>	Единичные спонтанные сообщения <i>Few spontaneous reports</i>
	Злокачественные опухоли <i>Malignant tumours</i>	Частота не изучена <i>Frequency not reported</i>
	Периферические отеки <i>Peripheral oedema</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
Со стороны желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal tract</i>	Боль в животе, язвы на слизистой полости рта, гастрит, диарея <i>Abdominal pain, mouth ulcers, gastritis, diarrhea</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
	Стоматит, изъязвление слизистой желудка, дивертикулит <i>Stomatitis, gastric ulcer, diverticulitis</i>	Менее часто, 0,1–1% <i>Uncommon, 0,1–1%</i>
	Перфорация желудочно-кишечного тракта (особенно при применении в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами, кортикостероидами, метотрексатом) <i>Gastrointestinal perforation (especially with concomitant nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, or methotrexate)</i>	Редко, <0,1% <i>Rare, <0,1%</i>
Со стороны печени <i>Liver</i>	Повышение активности трансаминаз, уровня общего билирубина <i>Increased transaminases and total bilirubin</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
Со стороны системы кроветворения <i>Hematopoietic system</i>	Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения <i>Leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia</i>	Очень часто, ≥10% <i>Very common, ≥10%</i>
Местные реакции <i>Local</i>	Реакции в месте введения <i>Injection site reactions</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>

⁴ <https://www.drugs.com/sfx/tocilizumab-side-effects.html>
<https://grls.rosminzdrav.ru>

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

Реакции в соответствии с системно-органным классом <i>Reactions by system organ class</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	Частота встречаемости, % <i>Frequency, %</i>
Нарушения обмена веществ <i>Metabolic disorders</i>	Гиперхолестеринемия <i>Hypercholesterolemia</i>	Очень часто, ≥10% <i>Very common, ≥10%</i>
	Повышение массы тела, периферические отеки <i>Weight gain, peripheral oedema</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
	Гипертриглицеридемии <i>Hypertriglyceridemia</i>	Менее часто, 0,1–1% <i>Uncommon, 0,1–1%</i>
Со стороны костно-мышечной системы <i>Musculoskeletal system</i>	Боль в спине <i>Back pain</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
	Бактериальный артрит <i>Bacterial arthritis</i>	Частота не изучена <i>Frequency not reported</i>
Со стороны органов зрения <i>Visual organs</i>	Конъюнктивит <i>Conjunctivitis</i>	Часто, 1–10% <i>Common, 1–10%</i>
Со стороны мочевыделительной системы <i>Urinary system</i>	Нефролитиаз <i>Nephrolithiasis</i>	Менее часто, 0,1–1% <i>Uncommon, 0,1–1%</i>
Со стороны эндокринной системы <i>Endocrine system</i>	Гипотиреозидизм <i>Hypothyroidism</i>	Менее часто, 0,1–1% <i>Uncommon, 0,1–1%</i>

инфарктом миокарда (0,25/100 ПЛ) и инсультом (0,19/100 ПЛ) [5].

Инфекционные осложнения. Применение иммунодепрессантов всегда вызывает настороженность в отношении инфекций. По данным М.Н. Schiff и соавт. [5], частота серьезных инфекций при применении тоцилизумаба в пересчете на 100 ПЛ составила 4,7/100 ПЛ (3,5/100 ПЛ для пациентов, получавших препарат в дозе 4 мг/кг, и 4,9/100 ПЛ для пациентов, получавших препарат в дозе 8 мг/кг), при этом частота развития пневмонии – 1/100 ПЛ. В целом у 20 пациентов из 2644 (0,7%) были зарегистрированы 22 оппортунистические инфекции (0,23/100 ПЛ). Из них 14 случаев были классифицированы как серьезные: туберкулез (8 случаев), кандидоз, включая системный, пищеводный, желудочно-кишечный и кандидозный остеомиелит (6 случаев), грибковые инфекции без указания возбудителя (3 случая), другие микобактериальные инфекции – пневмоцистная и криптококковая пневмонии (по одному случаю). Все оппортунистические инфекции наблюдались у пациентов, получивших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг однократно, за исключением пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, у пациента, получившего тоцилизумаб в дозе 4 мг/кг. Таким образом, инфекционные осложнения терапии тоцилизумабом относятся к предсказуемым НР, связаны с основным механизмом действия

препарата (тип А по классификации ВОЗ) и являются дозозависимыми, а значит, их риск может возрастать у пациентов, получающих высокие дозы препаратов или комбинации с иммуносупрессорами (например, с ГКС).

Результаты метаанализа 6 рандомизированных исследований [6] свидетельствуют о более высокой частоте возникновения инфекций у пациентов с РА, получающих комбинированную терапию препаратами тоцилизумаб и метотрексат (отношение шансов OR 1,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,58), по сравнению с контрольной группой (терапия метотрексатом или другим базисным противовоспалительным препаратом), в то время как частота инфекций у пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом, была сопоставима с показателями в контрольной группе. Частота инфекций в изучаемых группах в целом варьировала от 17 до 49%, а серьезных инфекций – от 1 до 6%, при этом максимальные значения наблюдались в группах, получающих комбинированную терапию тоцилизумабом (8 мг/кг) и метотрексатом. Тем не менее авторы затрудняются в разделении НР при применении собственно тоцилизумаба и комплексной фармакотерапии РА.

В крупном проспективном когортном исследовании, выполненном в Великобритании (19 282 пациентов с РА, 46 771 ПЛ) [7], частота серьезных инфекций на фоне терапии ГИБП

составила 5,51/100 ПЛ для всей когорты (95% ДИ 5,29–5,71), при этом 30-дневная летальность при развитии серьезных инфекций составляла 10,4% (95% ДИ 9,2–11,6%). Применение тоцилизумаба сопровождалось более высоким риском развития серьезных инфекций по сравнению с ингибитором ФНО- α этанерцептом (отношение рисков HR 1,22, 95% ДИ 1,02–1,47), а применение цертолизумаба, еще одного препарата из этой группы, – более низким (HR 0,75, 95% ДИ 0,58–0,97).

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в США [8] и включавшем 31 801 пациента с РА, которым были назначены ГИБП, частота госпитализации, связанной с инфекцией, составила 15,3/100 ПЛ для всех ГИБП (95% ДИ 14,7–15,9) и 14,9/100 ПЛ при применении тоцилизумаба (95% ДИ 12,6–17,8).

Во французском observationalном исследовании, охватывающем 1491 пациента с РА, были предприняты попытки выявить независимые факторы риска серьезных инфекционных осложнений при назначении тоцилизумаба [9]. Частота возникновения серьезных инфекций составила 4,7/100 ПЛ. Значимыми факторами, повышающими риск инфекционных осложнений, являлись более высокий показатель активности РА, отсутствие антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, количество палочкоядерных нейтрофилов в крови $>5\%$ от числа лейкоцитов до начала терапии, сопутствующая терапия лефлуномидом. Сопутствующая терапия метотрексатом или преднизолоном не приводила к значимому увеличению риска инфекционных осложнений.

В исследовании R.J. Moots и соавт. [10] проведен анализ влияния нейтропении на фоне применения тоцилизумаба на частоту развития инфекций у пациентов в клинических исследованиях III и IV фазы и при длительном наблюдении. Было установлено, что, несмотря на снижение абсолютного количества нейтрофилов у 37,1% пациентов, получающих тоцилизумаб, частота инфекционных осложнений на фоне терапии тоцилизумабом достоверно не отличалась среди пациентов с нейтропенией и нормальным уровнем лейкоцитов. Частота серьезных инфекций на фоне терапии РА другим антагонистом ИЛ-6, сарилумабом, по данным метаанализа 53 клинических исследований, была сопоставима с таковой на фоне терапии тоцилизумабом, что позволило сделать вывод о класс-специфичности указанной НР [11].

Реакции гиперчувствительности. Тоцилизумаб и другие моноклональные антитела – ингиби-

торы ИЛ представляют собой высокоиммуногенные белки, которые воздействуют на иммунную систему. Эти препараты вводятся парентерально и не подвергаются метаболизму в организме. Истинные аллергические реакции при применении моноклональных антител и других ГИБП направлены против самого белка. Частота таких реакций зависит от степени гуманизации применяемого белка, который часто является антителом. Аллергический иммунный ответ может быть направлен на постоянную или переменную часть моноклонального антитела. Например, мышинные антитела (почти не используемые в настоящее время), а также химерные антитела (силтуксимаб) имеют, по крайней мере, некоторые ксеногенные детерминанты на своей постоянной части, которые могут довольно быстро вызывать иммунный ответ, а гуманизированные или полностью человеческие антитела обладают низкой иммуногенностью, поскольку существует иммунологическая толерантность к постоянной части иммуноглобулина. Тем не менее сайт связывания антигена моноклонального антитела может вызывать иммунный ответ. Другим важным фактором иммуногенности моноклональных антител является содержание в нем адьювантов. Способ применения (подкожное против внутривенного введения), изотип IgG и сопутствующая терапия, в частности, ГКС или метотрексатом, также могут оказывать влияние на степень сенсibilизации. Кроме того, могут быть задействованы и механизмы псевдоаллергических реакций [4].

В соответствии с классификацией W.J. Pichler [4], реакции гиперчувствительности при применении ГИБП относятся к бета-типу. Реакции бета-типа, опосредованные IgE, могут проявляться в виде местной реакции (гиперемия, появление уртикарных элементов в месте инъекции), если ГИБП применяются подкожно, но также могут явиться причиной возникновения крапивницы и анафилаксии. Такая реакция развивается быстро, как правило, в течение 20 мин после инъекции. Необходимо отличать ее от неспецифического раздражения, которое может развиваться в результате воздействия растворителя для инъекционных препаратов. При этом также могут возникнуть местное покраснение и уртикарные элементы, но выраженность таких местных проявлений, как правило, уменьшается при последующих введениях. Однако это не является строгим критерием, позволяющим отличить их от проявлений аллергической реакции, поскольку на фоне образования IgE также

может развиваться толерантность к применяемым препаратам. Большинство аллергических реакций этого типа являются легкими, но в отдельных исследованиях описана тяжелая анафилаксия, опосредованная IgE [4].

Острые инфузионные реакции, в основном не связанные с индукцией синтеза IgE, возникают у 3–5% пациентов при применении моноклональных антител, часто непосредственно во время инфузии, и могут быть уменьшены за счет замедления скорости инфузии. Такие реакции сопровождаются ознобом, тошнотой, одышкой, головной болью и лихорадкой [4].

Реакции замедленного типа появляются более чем через 6 ч после введения моноклонального антитела. Они могут быть подразделены на реакции, опосредованные IgG и Т-клетками. Нормальный физиологический иммунный ответ на чужеродный растворимый белок опосредован иммуноглобулином. Таким образом, выработка антител класса IgG, направленных на ГИБП, на сегодняшний день является наиболее частой реакцией. Образование антител IgG против ГИБП наблюдается довольно часто, если ГИБП иммуногенен и если лечение не сопровождается одновременным применением других иммунодепрессантов, таких как метотрексат или ГКС. Наиболее частым результатом при образовании антител является инактивация ГИБП. Образование антител к ГИБП может также приводить к активации каскада комплемента посредством образования иммунного комплекса, а также посредством активации нейтрофилов, опосредованной рецептором Fc-IgG, и, таким образом, может вызывать заболевания, сопровождающиеся образованием иммунных комплексов (сывороточная болезнь, васкулит, нефрит). Такие симптомы, как миалгия, артралгия, лихорадка, сыпь, зуд, отек лица и губ, дисфагия, крапивница, могут появляться через 3–12 сут [4]. Другой НР, связанной с образованием IgG, может быть тромбоцитопения. Развивается при образовании иммунных комплексов, которые связываются с рецепторами Fc-IgG на тромбоцитах и затем удаляются из кровотока фагоцитарной системой в печени и селезенке. В таких иммуноглобулинзависимых реакциях, вероятно, участвуют также Т-клетки, но в основном в качестве регуляторов гуморального иммунного ответа [4].

При подозрении на возможное развитие реакции гиперчувствительности ее наличие можно подтвердить кожными тестами с ГИБП. В присутствии специфического IgE к ГИБП, как правило, появляется локальная реакция с образованием

уртикарных элементов. Если задействованы Т-клетки, то через 24–72 ч могут образоваться уплотнение и пузырьки.

В целом при проведении клинических исследований III фазы новых ГИБП реакции гиперчувствительности регистрируют с частотой в 1–10%. Однако в крупном исследовании, выполненном в США [12], где 80 587 пациентов получали ГИБП (725 591 инъекция препарата), реакции гиперчувствительности были зафиксированы только в 248 случаях, и их совокупная частота за 6 мес. для всех ГИБП была ниже 1%. В исследовании J.H. Salmon и соавт. были изучены случаи серьезных реакций, возникших на фоне внутривенного введения моноклональных антител [13]. У 100 из 4145 пациентов на фоне внутривенного введения ГИБП наблюдались тяжелые инфузионные реакции, в том числе у 56 – при применении ритуксимаба (0,7/100 ПЛ), у 15 – абатацепта (0,6/100 ПЛ) и у 29 – тоцилизумаба (1/100 ПЛ). Результаты проведенного анализа показали, что более высокий риск развития тяжелой инфузионной реакции на введение препаратов моноклональных антител был ассоциирован с наличием антител к циклическому цитруллиновому пептиду (OR 2,5, 95% ДИ 1,01–6,17) и отсутствием базисной противовоспалительной терапии (OR 1,67, 95% ДИ 1,0–2,86) [13].

Гепатотоксичность. Признаки нарушения функции печени у пациентов, получавших тоцилизумаб и другие ингибиторы интерлейкинов, в большинстве клинических исследований отмечены в 1–10% случаев. Как правило, сообщалось о повышении активности трансаминаз и уровня сывороточного билирубина. Эти показатели в основном возвращались к норме или значительно снижались после прекращения или снижения дозы препарата. В целом ни повышение активности трансфераз, ни увеличение уровня билирубина не сопровождались клиническими признаками печеночной недостаточности. При этом во многих случаях у пациентов имелись и другие возможные причины нарушения функции печени, такие как аутоиммунный гепатит, стероидиндуцированный стеатогепатит и одновременное применение препарата с другими гепатотоксичными ЛС, особенно с метотрексатом [14, 15].

Сердечно-сосудистые осложнения. Результаты клинических исследований III фазы показали способность тоцилизумаба повышать уровень липидов в плазме крови и одновременно снижать уровень С-реактивного белка, играющего

важную роль в удалении из организма лизофосфолипидов и жирных кислот, что позволило предположить возможное увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на фоне применения этого препарата. Однако в пострегистрационных долгосрочных исследованиях не была показана какая-либо тенденция к увеличению риска развития ССЗ [16–18]. Более того, в крупном американском пострегистрационном исследовании [19] при сравнении терапии РА тоцилизумабом и другими базисными противовоспалительными препаратами была выявлена тенденция к снижению риска ССЗ (HR 0,84, 95% ДИ 0,56–1,26) и значительное снижение риска возникновения любого сердечно-сосудистого события и реваскуляризации на фоне применения тоцилизумаба. В исследовании O. Kleveland и соавт. [20] однократное введение тоцилизумаба перед проведением чрескожного коронарного вмешательства использовалось для уменьшения повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на электрокардиограмме. Была подтверждена способность тоцилизумаба уменьшать содержание С-реактивного белка и тропонина в плазме крови по сравнению с плацебо. Таким образом, несмотря на негативное влияние на липидный профиль, увеличение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии тоцилизумабом не наблюдалось.

Злокачественные новообразования. В исследовании K. Yamamoto и соавт. [21] показано, что у 2,24% (0,83/100 ПЛ) из 5573 пациентов после внутривенного введения тоцилизумаба в течение 3 лет были зарегистрированы злокачественные новообразования. Из всех выявленных новообразований только злокачественная лимфома имела значимо более высокую частоту, чем в целом среди населения Японии (13 случаев, стандартизированное отношение инцидентностей (SIR) 3,13, 95% ДИ 1,82–5,39). Сходные данные были получены в исследовании M. Harigai и соавт. [22]: значимое увеличение SIR на фоне применения тоцилизумаба, инфликсимаба, этанерцепта, абатацепта, адалимумаба и голимумаба у 14 440 пациентов было выявлено только для злокачественной лимфомы – 6,18 (95% ДИ 4,81–7,64). Тем не менее авторы полагают, что для выявления канцерогенного эффекта при применении антицитокиновых препаратов необходимы более длительные исследования [21, 22].

Безопасность применения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19

Активные инфекционные заболевания, к которым относится COVID-19, как правило, являются противопоказанием к применению ГИБП в ревматологической практике из-за риска утяжеления инфекции⁵. Однако открытие роли гипериммунного ответа или цитокинового шторма как основы патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома и мультиорганной дисфункции при COVID-19 послужило поводом для начала применения тоцилизумаба, а в последующем и других препаратов, блокирующих эффекты цитокинов, в качестве упреждающей противовоспалительной терапии. Хотя до недавнего времени ни один из препаратов, ингибирующих цитокины, официально не был зарегистрирован как средство для лечения COVID-19, во многих странах тоцилизумаб и другие ГИБП антиинтерлейкинового ряда применяют в клинической практике off-label у пациентов с наиболее тяжелым течением этого заболевания. Первые сообщения об успешном опыте применения тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19 были опубликованы китайскими исследователями уже вскоре после начала пандемии [23, 24]. В дальнейшем эффективность препарата была продемонстрирована в многочисленных наблюдательных исследованиях, которые проводились в разных странах, в том числе в Российской Федерации [25, 26]. Но, несмотря на вероятную эффективность тоцилизумаба и других ингибиторов цитокинов для снижения риска развития острого респираторного дистресс-синдрома, мультиорганного поражения и необходимости применения искусственной вентиляции легких, вопросы безопасности терапии, в том числе касающиеся персистенции основного возбудителя и присоединения вторичной инфекции на фоне иммуносупрессии, спровоцированной совместным применением антицитокиновых моноклональных антител и ГКС, остаются актуальными.

S. Gundling и соавт. [27] оценивали безопасность терапии тоцилизумабом при COVID-19 у 18 пациентов. В течение 28 сут после приема тоцилизумаба у 9 пациентов (50%) развилась вторичная инфекция, назначение антибактериальной терапии потребовалось 10 пациентам (55,6%). Кроме того, у 9 пациентов (50%) наблюдалось повышение активности печеночных ферментов.

⁵ Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. http://chelsma.ru/files/misc/klinich.rekomend.revmatoidnyjartrit_2018g..pdf

V. Morena и соавт. наблюдали 51 пациента с тяжелым течением COVID-19, получавших тоцилизумаб [28]. Наиболее частыми НР были увеличение активности печеночных ферментов (29%), тромбоцитопения (14%) и развитие грибковой инфекции (27%).

Безопасность применения тоцилизумаба у 12 беременных женщин с COVID-19 изучалась в ретроспективном исследовании I. Jiménez-Lozano и соавт. [29]. Помимо тоцилизумаба, 9 пациенток получали лопинавир+ритонавир, азитромицин и гидроксихлорохин, 2 пациентки – кортикостероиды, одна – интерферон бета-1b. Все 12 беременностей закончились рождением живого ребенка, соматометрические показатели были нормальными для всех новорожденных. Повышение активности печеночных ферментов с нормализацией их к моменту выписки из стационара наблюдалось у 2 пациенток. У одной пациентки, которой помимо тоцилизумаба были назначены кортикостероиды в течение 15 сут, была выявлена реактивация цитомегаловирусной инфекции, что вызвало врожденное инфицирование новорожденного. При определении степени достоверности причинно-следственной связи (в соответствии с алгоритмом Наранжо) клинические проявления гепатотоксичности и реактивации вирусной инфекции были классифицированы как возможно связанные с введением тоцилизумаба.

При проведении сравнительных исследований применения тоцилизумаба и проведения стандартной терапии, включающей системные кортикостероиды, при тяжелом течении COVID-19 не было выявлено достоверных различий в структуре и частоте развития НР. Так, в исследование C. Camprochiaro и соавт. [30] были включены 65 пациентов с COVID-19, из них 32 пациентам был назначен тоцилизумаб. Серьезные НР были зарегистрированы у 8 пациентов (25% случаев) из группы получавших тоцилизумаб и у 9 пациентов (27%) из группы получавших стандартную терапию. Бактериemia возникла у 4 пациентов (13%) из группы тоцилизумаба и у 4 (12%) – из группы стандартного лечения (уровень статистической значимости $p = 0,99$). Суперинфекции при применении тоцилизумаба наблюдались у 3 пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии (1 случай – на 8 сут, 2 случая – на 9 сут после начала лечения) и у 1 пациента в терапевтическом отделении (на 13 сут). Частота инфицирования была ниже у пациентов, получивших одну дозу тоцилизумаба (9%),

по сравнению с пациентами, получившими две дозы (33%) ($p = 0,06$). Временное повышение активности аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови наблюдалось у 5 пациентов (15%), получавших тоцилизумаб, и у 6 (18%) пациентов, находившихся на стандартном лечении ($p = 0,99$). В группе тоцилизумаба самая высокая активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови у пациентов наблюдалась в среднем на 11 (9–13) сут после введения препарата. Преходящая нейтропения наблюдалась у 5 пациентов (16%), получавших тоцилизумаб, в то время как у ни у одного из пациентов, получающих стандартное лечение, количество нейтрофилов не снизилось $<1 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,024$). У пациентов с транзиторной нейтропенией не было зарегистрировано инфекционных осложнений. НР, связанных с инфузией, также зарегистрировано не было.

S. Rezaei и соавт. [31] провели метаанализ 45 сравнительных исследований тоцилизумаба с участием 13 189 пациентов и 28 несравнительных исследований в одной группе с участием 1770 пациентов. Риск летального исхода (относительный риск RR 0,76, 95% ДИ 0,65–0,89, $p < 0,01$) и интубации (RR 0,48, 95% ДИ 0,24–0,97, $p = 0,04$) у пациентов, получавших тоцилизумаб, был ниже, чем у пациентов контрольной группы. Не было обнаружено статистически значимой разницы между группами по риску развития вторичных инфекций, продолжительности пребывания в стационаре, выписке из стационара до 14 сут и необходимости перевода в отделение интенсивной терапии.

Заключение

Наиболее частыми НР при применении тоцилизумаба и других ингибиторов ИЛ у пациентов с РА по данным клинических исследований III фазы являются инфекционные осложнения, гиперхолестеринемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения и повышение активности печеночных ферментов. Результаты пострегистрационных исследований подтверждают, что риск развития инфекций, в том числе серьезных, при применении тоцилизумаба и других ингибиторов ИЛ-6 выше, чем при применении ингибиторов ФНО- α , что позволяет сделать вывод о класс-специфичности указанной НР. Серьезную угрозу для жизни представляют также реакции гиперчувствительности и острые инфузионные реакции, протекающие по типу псевдоаллергических реакций. Спектр

НР при применении ингибиторов ИЛ у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в основном совпадает с таковым при терапии препаратами этой группы системных заболеваний соединительной ткани. Однако безопасность применения тоцилизумаба и других ингибиторов ИЛ, используемых в комплексной терапии пациентов

с тяжелым течением COVID-19, в настоящее время изучена недостаточно. Необходимо продолжение изучения ее с увеличением количества участников исследований и взвешенным отношением ожидаемой пользы к возможному риску применения препаратов этой группы для лечения COVID-19.

Литература / References

1. Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):3–6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202361>
2. Saki A, Rajaei E, Rahim F. Safety and efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of clinical trial studies. *Reumatologia*. 2021;59(3):169–79. <https://doi.org/10.5114/reum.2021.107026>
3. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
4. Pichler WJ. Adverse side effects to biological agents. *Allergy*. 2006;61(8):912–20. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01058.x>
5. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. <https://doi.org/10.1186/ar3455>
6. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. 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. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq343>
7. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):905–10. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212825>
8. Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan EB, Chen L, Lewis JD, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):56–66. <https://doi.org/10.1002/art.39399>
9. Morel J, Constantin A, Baron G, Dernis E, Flipo RM, Rist S, et al. Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the French Registry REGATE. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1746–54. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex238>
10. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, Donaldson F, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):541–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew370>
11. Choy E, Freemantle N, Proudfoot C, Chen C, Pollisard L, Kuznik A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses. *RMD Open*. 2019;5(1):e000798. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000798>
12. Yun H, Xie F, Beyl RN, Chen L, Lewis JD, Saag KG, Curtis JR. Risk of hypersensitivity to biologic agents among medicare patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1526–34. <https://doi.org/10.1002/acr.23141>
13. Salmon JH, Perotin JM, Morel J, Dramé M, Cantagrel A, Ziegler LE, et al. Serious infusion-related reaction after rituximab, abatacept and tocilizumab in rheumatoid arthritis: prospective registry data. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):134–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex403>
14. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1006–12. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.048371>
15. Mahamid M, Mader R, Safadi R. Hepatotoxicity of tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: management decisions. *Clin Pharmacol*. 2011;3(3):39–43. <https://doi.org/10.2147/cpa.s24004>
16. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1580–4. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092866>
17. Ogata A, Amano K, Dobashi H, Inoo M, Ishii T, Kasama T, et al. Longterm safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI study. *J Rheumatol*. 2015;42(5):799–809. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140665>
18. Jones G, Wallace T, McIntosh MJ, Brockwell L, Gomez-Reino J, Sebba A. Five-year efficacy and safety

- of tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who were methotrexate- and biologic-naïve or free of methotrexate for 6 months: the AMBITION study. *J Rheumatol.* 2017;44(2):142–7. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160287>
19. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a multi-database cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1154–64. <https://doi.org/10.1002/art.40084>
 20. Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, Ueland T, Broch K, Holte E, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2406–13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw171>
 21. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, Nakajima A, Origasa H, Tanaka K, et al. Longterm safety of tocilizumab: results from 3 years of followup postmarketing surveillance of 5573 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1368–75. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141210>
 22. Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, Komano Y, et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: a nationwide cohort study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2016;26(5):642–50. <https://doi.org/10.3109/14397595.2016.1141740>
 23. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814–8. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
 24. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(20):10970–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
 25. Fomina DS, Lysenko MA, Beloglazova IP, Mutovana ZYu, Poteshkina NG, Samsonova IV, et al. Temporal clinical and laboratory response to interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Pathog Immun.* 2020;5(1):327–41. <https://doi.org/10.20411/pai.v5i1.392>
 26. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637–45. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00676-0)
 27. Gundling S, Popa A, Tumbush C, Hejal RB, Giddings OK, Teba C, John AR. Safety of tocilizumab in patients with Covid-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:A3805. https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3805
 28. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fosali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med.* 2020;76:36–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.011>
 29. Jiménez-Lozano I, Caro-Teller JM, Fernández-Hidalgo N, Miarons M, Frick MA, Batllori Badia E, et al. Safety of tocilizumab in COVID-19 pregnant women and their newborn: a retrospective study. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(4):1062–70. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13394>
 30. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020;76:43–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.021>
 31. Rezaei S, Fatemi B, Karimi Majd Z, Minaei H, Peikandpour M, Anjidani N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(5):499–511. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2021.1908128>

Вклад авторов. В.И. Петров – разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.Ю. Рязанова – критический пересмотр содержания рукописи, доработка текста рукописи; Д.А. Некрасов, В.И. Свинухов, Н.С. Привальцева – сбор и анализ данных литературы, написание отдельных разделов рукописи.

Благодарности. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Vladimir I. Petrov—elaboration of the research concept, approval of the final version of the paper for publication; Anastasia Yu. Ryazanova—review and revision of the paper; Dmitry A. Nekrasov, Vadim I. Svinukhov, Natalia S. Privaltseva—literature review, writing of individual parts of the paper.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Об авторах / Authors

Петров Владимир Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5177-846X>
brain@sprintnet.ru

Рязанова Анастасия Юрьевна, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>
nastasyakus@mail.ru

Некрасов Дмитрий Александрович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1722-011X>
dmitiynekrasov@mail.ru

Свинухов Вадим Игоревич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-3361>
sveklend@gmail.com

Привальцева Наталья Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>
nata.privalceva@yandex.ru

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5177-846X>
brain@sprintnet.ru

Anastasia Yu. Ryazanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>
nastasyakus@mail.ru

Dmitry A. Nekrasov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1722-011X>
dmitiynekrasov@mail.ru

Vadim I. Svinukhov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-3361>
sveklend@gmail.com

Natalia S. Privaltseva.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>
nata.privalceva@yandex.ru

Статья поступила 11.10.2021

После доработки 27.12.2021

Принята к печати 11.03.2022

Article was received 11 October 2021

Revised 27 December 2021

Accepted for publication 11 March 2022

ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ЦЕНТРА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ФГБУ «НЦЭСМП» МИНЗДРАВА РОССИИ

Очные программы с электронными формами обучения

1. Законодательство по экспертизе и регистрации лекарственных средств.
2. Аудит (самоинспекция) надлежащих практик.
3. Экспертиза соотношения «польза–риск» в процессе регистрации лекарственных средств.
4. Надлежащая клиническая практика (для компаний, планирующих предрегистрационные клинические исследования в Российской Федерации).

По окончании обучения выдается удостоверение о повышении квалификации. Центр образовательных программ работает на основании государственной лицензии на образовательную деятельность № 2506 от 26 декабря 2016 г.

Перечень образовательных мероприятий и научных конференций доступен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России¹

¹ <https://www.regmed.ru/edu/education/SeminarPlan>