



РЕВМАТОЛОГИЯ

Этанерцепт: безопасность при HCV- и HBV-инфекции и латентном туберкулезе, риск бактериальных инфекций и вакцинация (часть 2)

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии,
Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней, Университетская клиническая больница №3,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Лечение этанерцептом у пациентов с HCV-инфекцией безопасно и не препятствует назначению противовирусной терапии интерфероном- α и рибавирином, хотя при применении ингибитора ФНО- α следует соблюдать осторожность и контролировать активность аминотрансфераз и вирусную нагрузку. Этанерцепт, как и другие генно-инженерные биологические препараты, может вызвать реактивацию HBV-инфекции, для профилактики которой показано применение противовирусных препаратов (энтекавира или тенофовира). Все ингибиторы ФНО- α могут вызвать реактивацию латентного туберкулеза, риск которой самый низкий при лечении этанерцептом. Перед началом лечения препаратами этой группы следует проводить скрининг, включая туберкулиновую пробу и рентгенографию грудной клетки. Среди ингибиторов ФНО- α риск развития серьезных инфекционных осложнений, по-видимому, самый низкий при назначении этанерцепта. В отличие от ритуксимаба, ингибиторы ФНО- α существенно не влияют на эффективность иммунизации гриппозной и пневмококковой вакцинами.

Ключевые слова. *Этанерцепт, HCV, HBV, латентный туберкулез, бактериальные инфекции, вакцинация.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (2), 85-91.

Этанерцепт (Энбрел) – это циркулирующие рецепторы, которые связываются с фактором некроза опухоли (ФНО)- α и блокируют его биологические эффекты [1]. В первой части статьи, опубликованной в

предыдущем номере журнала [2], были рассмотрены эффективность монотерапии этанерцептом у больных ревматоидным артритом (РА), иммуногенность и возможность снижения дозы препарата у пациентов с РА, ответивших на лечение. Во второй части обсуждаются безопасность этанерцепта у пациентов с хроническим гепатитом С и В и латентным туберкулезом, риск развития бактериальных инфекций при применении препарата и других ингибиторов ФНО- α , а также рекомендации по вакцинации больных, получающих этанерцепт.

Хронический гепатит С

Количество HCV-инфицированных в мире достигает 110 млн, а количество пациентов с хронической HCV-инфекцией составляет по крайней мере 80 млн человек [3]. В клинической практике хронический гепатит С нередко сочетается с другими распространенными заболеваниями, в частности РА. Например, в США в общей популяции расчетная распространенность сочетания РА и HCV-инфекции составила 0,02% (около 55 000 американцев) [4]. В исследовании COMORA в 17 странах была проанализирована частота различных сопутствующих заболеваний у 3920 пациентов с РА [5]. Средняя частота HCV-инфекции составила 2%, однако в Италии она достигала 6,6%, Египте – 6,8%, Тайване – 4,8%. В американском исследовании частота HCV-инфекции среди 1706 больных РА была сопоставимой – 5,1% [6]. Более того, в тайваньском исследовании было показано, что хроническая HCV-инфекция, в отличие от HBV-инфекции, ассоциируется с повышенным риском развития РА (отношение шансов 2,03, 95% доверитель-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Таареева

ный интервал [ДИ] 1,27-3,22) [7].

Сочетание РА и HCV-инфекции создает дополнительные трудности в лечении обоих заболеваний, так как, с одной стороны, противоревматические препараты могут способствовать усилению репликации вируса или прогрессированию болезни печени за счет гепатотоксичности, а, с другой стороны, интерферон- α вызывает обострение аутоиммунных заболеваний. Следует отметить, что в последние годы возможности лечения хронического гепатита С расширились благодаря разработке многочисленных препаратов прямого противовирусного действия, которые не влияют на иммунную функцию и, соответственно, могут быть использованы у пациентов с аутоиммунными нарушениями [8]. Ингибиторы ФНО- α не обладают существенной гепатотоксичностью, хотя в инструкциях по их применению указано на возможность повышения активности аминотрансфераз. Необходимо учитывать, что определить причинно-следственную связь между конкретным препаратом и поражением печени у пациентов с РА часто бывает сложно, так как больные, как правило, получают одновременно другие лекарственные средства, в том числе гепатотоксичные (например, метотрексат). Тем не менее, при лечении ингибиторами ФНО- α описаны редкие случаи лекарственного поражения печени [9]. Например, M. Gabriel соавт. при анализе баз данных DILI Network (США, 2003-2011) и PubMed выявили всего 34 таких случая при применении инфликсимаба ($n=26$), этанерцепта ($n=4$) и адалимумаба ($n=4$) [10]. Гепатит в большинстве случаев имел аутоиммунное происхождение, учитывая высокую частоту наличия антинуклеарных антител и/или антител к гладким мышцам, соответствующие гистологические изменения и ответ на лечение глюкокортикостероидами. Среди ингибиторов ФНО- α риск развития лекарственного поражения печени, по-видимому, выше при лечении инфликсимабом [9]. Так, в популяционном исследовании, проводившемся в Исландии, он составил 1:120 при применении инфликсимаба, 1:270 – адалимумаба и 1:430 – этанерцепта [11]. Описаны случаи успешного применения этанерцепта у больных с лекарственным гепатитом, развившимся на фоне приема инфликсимаба [12,13]. С учетом широкого применения ингибиторов ФНО- α приведенные выше данные свидетельствуют о том, что риск развития аутоиммунного гепатита при лечении этими препаратами очень низкий и не является препятствием к их применению у пациентов с заболеванием печени, в том числе вызванным HCV.

ФНО- α может играть роль в регуляции репликации HCV и повреждении гепатоцитов. Сывороточные концентрации медиатора и его растворимых рецепторов у больных с HCV-инфекцией были значительно выше, чем у здоровых людей [14], а содержание ФНО- α коррелировало с сывороточной активностью аминотрансфераз, гистологической активностью и выраженностью фиброза печени, но не с вирусной нагрузкой или генотипом HCV [15,16]. HCV ингибирует опосредованные ФНО- α механизмы апоптоза, что может созда-

вать условия для усиления репликации вируса [17]. Соответственно, дальнейшее подавление активности этого медиатора теоретически может способствовать ухудшению течения хронической HCV-инфекции. Однако другие исследования показали, что гиперэкспрессия ФНО- α ассоциируется со снижением ответной реакции клеток на интерферон и подавлением клиренса вируса [18]. На основании приведенных данных сложно прогнозировать возможное влияние ингибиторов ФНО- α на репликацию HCV, так как роль ФНО- α в ее регуляции мало изучена.

Безопасность этанерцепта у больных с HCV-инфекцией изучалась в двух рандомизированных контролируемых исследованиях. В первое из них были включены 50 пациентов с хронической HCV-инфекцией, не страдавших РА [19]. Все они получали противовирусную терапию интерфероном α -2b и рибавирином в комбинации с этанерцептом или плацебо в течение 24 недель. К концу исследования частота клиренса HCV RNA у больных группы этанерцепта была в 2 раза выше, чем в группе плацебо (63% и 32%; $p=0,04$). Выявленная разница сохранялась через 48 недель (53% и 28%) и 79 недель (42% и 32%), хотя статистическая значимость ее была утрачена. Таким образом, в этом исследовании этанерцепт улучшал ответ на противовирусную терапию у пациентов с хроническим гепатитом С. Сегодня возможность адьювантной терапии этанерцептом при HCV-инфекции не рассматривается, однако важным результатом исследования стала безопасность применения ингибитора ФНО- α у пациентов с хроническим гепатитом С. В другом небольшом многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивали безопасность монотерапии этанерцептом или метотрексатом и комбинированной терапии двумя препаратами у 29 больных РА и HCV-инфекцией [20]. Во всех трех группах в течение 54 недель активность аминотрансфераз и вирусная нагрузка не изменились, а случаев прекращения лечения из-за ухудшения течения болезни печени не было. Таким образом, лечение этанерцептом, в том числе в сочетании с метотрексатом, в течение более 1 года было безопасным у пациентов с хроническим гепатитом С.

M. Pompili и соавт. на основании данных литературы проанализировали 216 случаев применения ингибиторов ФНО- α у больных с РА и другими заболеваниями (псориазом, воспалительными заболеваниями кишечника), сочетавшимися с HCV-инфекцией (медиана наблюдения 1,2 года, 260 пациенто-лет) [21]. Схемы лечения этих пациентов были неоднородными, так как дерматологи в большинстве случаев проводили монотерапию ингибиторами ФНО- α , в то время как ревматологи и гастроэнтерологи обычно назначали их в комбинации с иммуносупрессивными средствами. У 70% больных применяли этанерцепт (табл. 1). Полученные данные подтвердили безопасность ингибиторов ФНО- α у больных хроническим гепатитом С. Так, при применении этанерцепта были зарегистрированы только 2 случая прекращения терапии из-за пред-

ТАБЛИЦА 1. Безопасность ингибиторов ФНО- α у больных хроническим гепатитом С

Препарат	n	Средняя длительность наблюдения, лет	Длительность наблюдения, пациенто-лет	Повышение АСТ/АЛТ > 3 норм	Повышение HCV RNA > 1 log	Отмена из гепатотоксичности
Этанерцепт	153	1,14	179,49	3*	5	2
Инфликсимаб	40	1,59	63,64	2	4	1
Адалимумаб	23	0,97	22,43	0	0	0

Примечание: *в 2 случаях без сопутствующего увеличения вирусемии

полагаемого ухудшения заболевания печени. Вирусная нагрузка в большинстве случаев оставалась стабильной или снижалась, а отдельные случаи ее повышения могли отражать естественные колебания концентрации HCV RNA. Существенного увеличения активности аминотрансфераз у подавляющего большинства пациентов также отмечено не было.

Возможность применения этанерцепта на фоне HCV-инфекции демонстрирует следующее наблюдение.

Больная С., 42 лет, менеджер. Более 20 лет назад проводились трансфузии компонентов крови. Три года назад развился серопозитивный РА с множественным поражением суставов. При обследовании констатирована высокая воспалительная активность, обнаружены ревматоидный фактор (РФ) и антитела к цитруллинированному пептиду (АЦПП), а также антитела к HCV при нормальной активности печеночных ферментов. При обследовании подтверждено наличие HCV-инфекции (генотип 1b) с высокой вирусной нагрузкой. При фиброэластометрии степень фиброза печени соответствовала F0-1. Интерферонотерапия не проводилась из-за наличия активного аутоиммунного заболевания. Начато лечение метотрексатом (до 20 мг/нед парентерально) в комбинации с низкими дозами метилпреднизолона (до 12 мг/сут). Переносимость лечения была удовлетворительной, активность печеночных ферментов оставалась нормальной. Однако несмотря на непрерывный прием метотрексата сохранялась умеренная активность артрита. Попытки назначения лефлуномида, сульфасалазина, гидроксихлорохина, в том числе в составе комбинированного лечения, не позволяли контролировать активность болезни. 1,5 года назад в связи с неэффективностью традиционной терапии принято решение о назначении генно-инженерного биологического препарата (ГИБП). По согласованию с гепатологом к лечению добавлен этанерцепт в дозе 50 мг/нед, учитывая наибольший опыт его применения у пациентов с HCV-инфекцией и международные клинические рекомендации. В течение 3-4 месяцев достигнуто снижение активности болезни, постепенно отменены пероральные глюкокортикоиды, продолжена комбинированная терапия этанерцептом и метотрексатом (доза снижена до 10 мг/нед). Активность печеночных ферментов была нормальной, вирусная нагрузка не увеличилась. Шесть месяцев назад проведен курс противовирусной терапии софосбувиром и дактасавиром, которая позволила достичь стойкого вирусологического ответа. На фоне противовирусного лечения сохранялась низкая активность/ремиссия артрита, переносимость лечения удовлетворительная. К настоящему времени продолжает терапию этанерцептом и метотрексатом в течение более 1,5 лет без нежелательных эффектов и с хорошим клиническим результатом.

Таким образом, наличие хронического гепатита С не является противопоказанием к назначению этанерцепта, хотя в таких случаях следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать активность

аминотрансфераз и вирусную нагрузку. Более того, лечение этанерцептом не препятствует назначению противовирусной терапии интерфероном- α и рибавирином и может даже улучшить ее эффективность. Судить о безопасности ингибиторов ФНО- α у больных циррозом печени сложно, хотя в литературе описаны отдельные случаи безопасного применения этанерцепта и инфликсимаба у пациентов с компенсированным циррозом печени [21].

Хронический гепатит В

В международном исследовании COMORA частота HBV-инфекции у больных ревматоидным артритом составила в среднем 2,8%, хотя она была значительно выше в некоторых странах, например, Италии (9%) и Тайване (7%) [5]. Лечение ГИБП, включая ингибиторы ФНО- α , может осложниться реактивацией HBV-инфекции [22]. Y. Lee и соавт. на основании опубликованных исследований проанализировали результаты лечения ингибиторами ФНО- α или базисными противовоспалительными препаратами у 122 пациентов с ревматическими заболеваниями, у которых определялся HBsAg [23]. Среди ингибиторов ФНО- α чаще всего применяли этанерцепт (n=56), реже – адалимумаб (n=25) и инфликсимаб (n=14). Примерно 40% больных одновременно получали противовирусные препараты. Длительность наблюдения варьировалась от 6 до 52 мес. Частота реактивации HBV-инфекции составила 12,3%. Те же авторы провели мета-анализ исследований, в которых ингибиторы ФНО- α использовали для лечения ревматических болезней у 468 пациентов с латентной (окультурной) HBV-инфекцией, у которых не определялся HBsAg, но были выявлены антитела к HBcAg [24]. Как и в предыдущем мета-анализе, большинстве пациентов получали этанерцепт (n=269), который чаще всего назначали по поводу РА. Длительность наблюдения варьировалась от 6 до 60 мес. Реактивацию HBV-инфекции наблюдали у 8 (1,7%) больных; 7 из них получали этанерцепт и 1 – адалимумаб. В 6 случаях были назначены противовирусные средства, а клинические исходы у всех 8 больных были удовлетворительными. В то же время M. Varone и соавт. у 179 больных с ревматическими заболеваниями, перенесших HBV-инфекцию, не выявили ни одного случая реактивации гепатита В при лечении ингибиторами ФНО- α (n=146) и другими ГИБП [25].

В последних рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR, 2015) указано, что лечение ГИБП у больных с HBV-инфекцией возможно, если одновре-

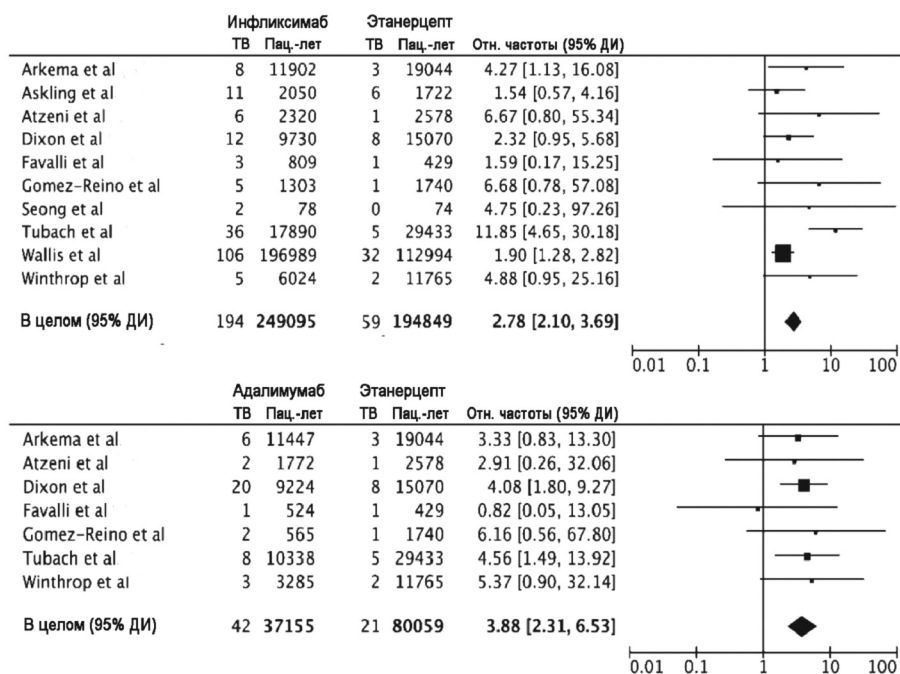


Рис. 1. Риск развития туберкулеза при лечении инфликсимабом и адалимумабом по сравнению с этанерцептом

менно проводится терапия противовирусными препаратами. По мнению экспертов, у пациентов перенесших HBV-инфекцию [HBsAb (+), нормальная активность аминотрансфераз, HBsAb (+) и HBsAg (-)] лечение РА можно проводить без каких-либо ограничений при условии регулярного мониторинга вирусной нагрузки (каждые 6-12 мес) [26]. Достаточно подробно вопрос о профилактике реактивации HBV-инфекции при лечении иммуносупрессивными средствами обсуждается в недавно опубликованных рекомендациях Американской ассоциации гастроэнтерологов [27]. В этом руководстве риск реактивации HBV при лечении этанерцептом и другими ингибиторами ФНО- α у пациентов, у которых определяются HBsAg и антитела к HBsAg или только антитела к HBsAg, расценивается как средний (1-10%). В таких случаях предложено проводить профилактику противовирусными средствами во время иммуносупрессивной терапии и в течение 6 месяцев после ее прекращения, хотя одновременно отмечено, что рекомендация является “слабой”, а пациенты могут отказаться от противовирусной профилактики, особенно при отсутствии HBsAg. Наличие или отсутствие антител к HBsAg не следует учитывать при оценке целесообразности профилактики реактивации HBV-инфекции. Если принято решение назначить противовирусные препараты, то лучше использовать энтекавир или тенофовир, учитывая их более высокую эффективность по сравнению с ламивудином и низкий риск развития резистентности. Необходимо отметить, что при лечении метотрексатом отмечается низкий риск (<1%) реактивации HBV-инфекции, поэтому назначать ингибиторы ФНО- α следует только при явной неэффективности этого препарата и высокой активно-

сти РА. В то же время при применении преднизолона в низкой дозе (<10 мг/сут) в течение ≥ 4 недель у HBsAg-положительных пациентов или в средней/высокой дозе (>10 мг/сут) в течение ≥ 4 недель у HBsAg-негативных, но anti-HBc-положительных пациентов риск реактивации HBV соответствует таковому при лечении ингибиторами ФНО- α . Соответственно, назначение глюкокортикоидов на длительный срок не может рассматриваться как безопасная альтернатива лечению этанерцептом и другими ингибиторами ФНО- α .

Латентный туберкулез

Лечение любыми ингибиторами ФНО- α ассоциируется с увеличением риска развития туберкулеза, поэтому перед началом терапии необходимо проводить скрининг для исключения латентного туберкулеза (туберкулиновые пробы, рентгенография грудной клетки). Результаты ряда исследований и мета-анализов свидетельствуют о том, что риск реактивации латентного туберкулеза при лечении этанерцептом значительно ниже, чем при применении других ингибиторов ФНО- α . F. Cantini и соавт. провели мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований III фазы, постмаркетинговых исследований и национальных регистров, в которых изучались инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт у больных РА, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. В целом у 19340 больных, получавших ингибиторы ФНО- α , были зарегистрированы всего 23 случая туберкулеза. Частота его составила 0,21% при лечении инфликсимабом, 0,12% — адалимумабом и 0,05% — этанерцептом [28]. Таким образом, риск развития туберкулеза при назначении этанерцепта был в 3-4 раза ниже, чем при лечении дру-

ТАБЛИЦА 2. Частота серьезных инъекций (на 100 пациенто-лет) при лечении различными генно-инженерными биологическими препаратами

Препарат	Число исследованных	Число пациентов	Длит. лечения (пациенто-лет)	Частота инфекций
Абатацепт	11	5952	6070	3,04
Ритуксимаб	8	2926	2687	3,72
Тоцилизумаб	13	5547	4522	5,45
Инфликсимаб	11	4592	3555	6,11
Этанерцепт	17	7141	13037	4,06
Цертолизумаб пегол	5	3212	1339	7,59
Голимумаб	6	2820	1648	5,31
Адалимумаб	18	6570	7095	4,90

гими ингибиторами ФНО- α .

Сходные данные были получены и в других исследованиях. J. Ai и соавт. проанализировали частоту туберкулеза при лечении ингибиторами ФНО- α на основании 50 рандомизированных контролируемых исследований и 13 нерандомизированных клинических исследований [29]. Достоверной разницы риска развития туберкулеза в рандомизированных контролируемых исследованиях не выявили из-за короткой длительности наблюдения. В то же время в неконтролируемых исследованиях относительный риск его развития при лечении инфликсимабом и адалимумабом был, соответственно, в 2,78 и 3,88 раза выше, чем при применении этанерцепта (рис. 1). Исследование также показало, что лечение латентной туберкулезной инфекции снижало риск развития туберкулеза на 65%.

Примером безопасного применения этанерцепта на фоне профилактической противотуберкулезной терапии у пациента с латентным туберкулезом служит следующее наблюдение.

Больной В., 56 лет, слесарь. Четыре года назад развился распространенный полиартрит с поражением суставов кистей, плечевых, коленных и голеностопных суставов. Принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с кратковременным эффектом. При обследовании выявлены повышение СОЭ до 55 мм/ч и содержания С-реактивного белка до 24 мг/л, высокие титры РФ и АЦПП, рентгенологически – эрозивный артрит. Установлен диагноз РА, начата терапия метотрексатом внутрь с постепенным повышением дозы от 5 до 20 мг/нед. В течение нескольких месяцев отмечено уменьшение выраженности артрита и лабораторных показателей воспаления. Однако достичь ремиссии не удалось, периодически отмечалось ухудшение суставного синдрома и лабораторных показателей, практически не было перерывов в приеме НПВП. Предпринимались попытки присоединения сульфасалазина и гидроксихлорохина в стандартных дозах без достаточного эффекта. Сохранение активности артрита, несмотря на постоянный прием метотрексата (спустя год доза повышена до 25 мг/нед), потребовало присоединения низких доз глюкокортикоидов (преднизолон 10 мг/сут). При рентгенографии в динамике наблюдалось прогрессирование поражения суставов кистей. Учитывая недостаточную эффективность традиционной терапии (DAS28 – 5,4) и прогрессирующее течение болезни, принято решение о назначении ГИБП. При стандартном обследовании выявле-

ны положительные реакция Манту и квантифероновый тест при отсутствии рентгенологических изменений в легких и признаков внелегочного туберкулеза. Фтизиатром констатировано наличие латентной туберкулезной инфекции, назначен курс профилактического лечения изониазидом, на фоне которого к терапии 2 года назад добавлен этанерцепт в дозе 50 мг/нед в сочетании с метотрексатом 20 мг/нед. В результате комбинированной терапии отмечено быстрое улучшение состояния: через 3 месяца DAS28 снизился до 3,0, через 6 месяцев – до 2,3. Спустя 9 месяцев доза метотрексата была снижена до 10 мг/нед. Пациент регулярно наблюдается совместно с фтизиатрами – признаков реактивации туберкулезной инфекции не выявлено. В течение последнего года сохраняется стойкая ремиссия РА. Переносимость терапии хорошая.

Бактериальные инфекции

Все ингибиторы ФНО- α , как и другие ГИБП в стандартных и высоких дозах, увеличивают риск инфекционных осложнений, в том числе серьезных (т.е. требующих госпитализации и/или лечения парентеральными антибиотиками) [30]. Сопоставить риск инфекций при применении разных ГИБП сложно, так как крупные прямые сравнительные исследования их не проводились. Тем не менее, оценить его позволяют данные мета-анализов рандомизированных и нерандомизированных исследований, а также результаты длительных регистров. V. Strand и соавт. провели мета-анализ 66 рандомизированных контролируемых исследований и 22 длительных исследований у 40512 больных РА, получавших этанерцепт и другие ингибиторы ФНО- α , абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб и тофацитиниб [31]. Во все исследования включали пациентов со средне-тяжелым и тяжелым РА, у которых лечение базисными противовоспалительными препаратами оказалось недостаточно эффективным или не проводилось. Хотя интерпретировать полученные данные следует осторожно, тем не менее, среди ингибиторов ФНО- α частота серьезных инфекций была самой низкой при лечении этанерцептом (табл. 2). При этом он по безопасности не уступал препаратам других классов.

Сходные данные были получены и в регистрах. Например, в регистре Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) риск развития серьезных инфекций, рассчитанный с поправкой на различные кофакторы, у больных РА существенно не отличался при лечении адалимумабом и инфликсимабом, в то время как при применении этанерцепта он был примерно в два раза ниже по сравнению как с инфликсимабом (отношение шансов 0,49; 95% ДИ 0,29-0,83), так и адалимумабом (отношение шансов 0,55; 95% ДИ 0,44-0,67) [32]. В регистре GISEA у 2769 больных РА на фоне 9-летней терапии ингибиторами ФНО- α было зарегистрировано 226 серьезных инфекций у 176 больных [33]. Их частота составила 65,1 на 1000 пациенто-лет при лечении инфликсимабом, 23,7 на 1000 пациенто-лет – адалимумабом и 12,8 на 1000-пациенто-лет – этанерцептом (различия между группами были статистически значимыми; $p < 0,0001$). С помощью многофакторного анализа было показано, что применение глюкокортико-

стероидов ($p < 0,046$), сопутствующая терапия базисными противовоспалительными препаратами ($p = 0,004$), пожилой возраст ($p < 0,0001$), а также назначение инфликсимаба или адалимумаба, а не этанерцепта ($p < 0,0001$ и $p = 0,023$, соответственно) были предикторами развития инфекционных осложнений. В некоторых исследованиях риск серьезных инфекций был сопоставимым при лечении этанерцептом и адалимумабом, но выше при применении инфликсимаба [34].

Вакцинация

В руководстве Американской коллегии ревматологов пациентам, получающим ГИБП, в том числе ингибиторы ФНО- α , рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции, гриппа и гепатита В, показания к которой определяют с учетом возраста и риска развития соответствующих инфекций. Применение инактивированных вакцин на фоне лечения ингибиторами ФНО- α безопасно и не сопровождается снижением защитного эффекта иммунизации. Е. Rakocsi и соавт. изучали иммуногенность 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у 22 больных РА, получавших этанерцепт в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом [35]. Контрольную группу составили 24 больных остеоартритом, которым не проводилась терапия ГИБП или метотрексатом. Через 4 недели после однократного введения вакцины было выявлено формирование защитных титров антител, которые сохранялись через 8 недель. Средние титры антител в контрольной группе были выше, чем в основной. Каких-либо побочных эффектов вакцинации не зарегистрировали.

В крупном исследовании изучались результаты иммунизации 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной у 505 больных РА или спондилоартритом, которых распределили на группы в зависимости от проводимой терапии (монотерапия метотрексатом или ингибиторами ФНО- α , комбинированная терапия метотрексатом и ингибиторами ФНО- α , только НПВП и/или анальгетики) [36]. Защитный антительный ответ у пациентов, получавших метотрексат в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами ФНО- α , был ниже, чем в контрольной группе больных спондилоартритом, которые не получали базисные противовоспалительные препараты, в то время как при лечении ингибиторами ФНО- α он достоверно не отличался от контроля. Лечение метотрексатом и старший возраст были предикторами снижения ответа на вакцинацию, в то время как ингибиторы ФНО- α существенно не влияли на формирование защитных антител.

С. Ниа и соавт. провели мета-анализ 12 исследований, в которых у больных РА, получавших метотрексат, ингибиторы ФНО- α или ритуксимаб, оценивали эффективность иммунизации вакцинами от гриппа и пневмококковой инфекции [37]. Лечение ритуксимабом сопровождалось снижением гуморального ответа на вакцинацию против гриппа, в то время как он не изменился при лечении ингибиторами ФНО- α . При имму-

низации пневмококковой вакциной снижение гуморального ответа было выявлено при лечении ритуксимабом и метотрексатом, однако ингибиторы ФНО- α не влияли на выраженность антительного ответа.

Заключение

Лечение этанерцептом у пациентов с HCV-инфекцией безопасно и не препятствует назначению противовирусной терапии интерфероном- α и рибавирином, хотя при применении ингибитора ФНО- α следует соблюдать осторожность и контролировать активность аминотрансфераз и вирусную нагрузку. Опыт применения любых ингибиторов ФНО- α у пациентов с компенсированным циррозом печени ограничен, что не позволяет судить об их безопасности. Этанерцепт, как и другие ГИБП, может вызвать реактивацию HCV-инфекции, для профилактики которой показано применение противовирусных препаратов (энтекавира или тенофовира). Все ингибиторы ФНО- α могут вызвать реактивацию латентного туберкулеза, риск которой самый низкий при лечении этанерцептом. Перед началом лечения препаратами этой группы следует проводить скрининг, включая туберкулиновую пробу и рентгенографию грудной клетки. Лечение любыми иммуносупрессивными препаратами, включая ингибиторы ФНО- α , может осложниться серьезными инфекциями. Среди ингибиторов ФНО- α риск развития серьезных инфекционных осложнений, по-видимому, самый низкий при назначении этанерцепта. В отличие от ритуксимаба, ингибиторы ФНО- α существенно не влияют на эффективность иммунизации противогриппозной и пневмококковой вакцинами.

1. Насонов Е.Л. Этанерцепт. В кн. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л.Насонова. М., ИМА-Пресс, 2013:168-82.
2. Новиков П.И., Моисеев С.В. Этанерцепт: монотерапия, иммуногенность и модификация терапии (часть 1). Клин фармакол тер 2016;25(2):59-64.
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014;61(1Suppl):S45-57.
4. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. J Rheumatol 1989;16:427-41.
5. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis 2014;73(1):62-8.
6. Patel R, Mikuls TR, Richards JS, Kerr G, Cannon GW, Baker JF. Disease characteristics and treatment patterns in veterans with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C infection. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67(4):467-74.
7. Su FH, Wu CS, Sung FC, Chang SN, Su CT, Shieh YH, Yeh CC. Chronic hepatitis C virus infection is associated with the development of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study in Taiwan. PLoS One 2014; 9(11):e113579.
8. Моисеев С.В. Внепеченочная заболеваемость и смертность у больных хроническим гепатитом С. Клин фармакол тер 2016;25(2):4-12.
9. French JB, Bonacini M, Ghabril M, Foureau D, Bonkovsky HL. Hepatotoxicity associated with the use of anti-TNF- α agents. Drug Saf 2016;39(3):199-208.
10. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, Davern T, Hayashi PH, Kleiner DE, et al. Liver injury from tumor necrosis factor-alpha antagonists: analysis of thirty-four cases. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(5):558-64.
11. Bjornsson ES, Gunnarsson BI, Grondal G, Jonasson JG, Einarsdottir R, Ludviksson BR, et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(3):602-8.
12. Garcia Aparicio AM, Rey JR, Sanz AH, Alvarez JS. Successful treatment with etanercept in a patient with hepatotoxicity closely related to infliximab. Clin Rheumatol 2007;26(5):811-3.
13. Thieff G, Morelet A, Heurgue A, Diebold MD, Eschard JP. Infliximab-induced hepatitis: absence of cross-toxicity with etanercept. Joint Bone Spine 2008;75(6):737-9.
14. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, Huber C. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. Gastroenterology 1992;103:264-74.

15. Nelson DR, Lim HL, Marousis CG, Fang JW, Davis GL, Shen L, et al. Activation of tumor necrosis factor- α system in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 1997;42:2487-94.
16. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, Masson A, De Groot D, Berthelot P, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J Hepatol* 1999;30:185-91.
17. Ray RB, Meyer K, Steele R, Shrivastava A, Aggarwal BB, Ray R. Inhibition of tumor necrosis factor (TNF- α)-mediated apoptosis by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem* 1998;273:2256-9.
18. Larrea E, Garcia N, Qian C, Civeira MP, Prieto J. Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:210-7.
19. Zein N for the Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-22.
20. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, Gremese E, Giardina A, Lapadula G. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol* 2014;41(2):286-92.
21. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19(44):7867-73.
22. Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. *Joint Bone Spine* 2014;81(6):478-84.
23. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis* 2013;16(5):527-31.
24. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(1):118-21.
25. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, Viggiani MT, Sebastiani F, Covelli M, et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology* 2015;62(1):40-6.
26. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):1-26.
27. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-9.
28. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl* 2014;91:47-55.
29. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, Zhang WH. The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- α antagonist: A metaanalysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. *J Rheumatol* 2015;42(12):2229-37.
30. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386(9990):258-65.
31. Strand V, Ahadiet S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:362.
32. van Darter SA, Fransen J, Kievit W, Flendrie M, den Broeder AA, Visser H, et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):895-900.
33. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 2012;12(2):225-9.
34. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, et al. Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA* 2011;306:2331-9.
35. Rákóczi É, Perge B, Végh E, Csomor P, Puztai A, Szamosi S, et al. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine* 2016 Mar 16. pii: S1297-319X(16)00043-9.
36. Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):3723-32.
37. Hua C, Barnetche T, Combe B, et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1016-26.

Etanercept: safety in patients with HCV- and HBV-infection and latent tuberculosis, risk of bacterial infections and vaccinations (part 2)

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Etanercept is safe in patients with HCV-infection and may be used in combination with interferon and ribavirin. However, strict monitoring of liver enzymes is recommended during treatment with tumour necrosis factor (TNF) inhibitor. Like all biologic agents, etanercept can induce reactivation of HBV-infection. Antiviral agents, e.g. entecavir and tenofovir, should be used to prevent progression of hepatitis B. All TNF inhibitors can cause reactivation of latent tuberculosis. This risk is lower during treatment with etanercept. Screening for latent tuberculosis should include tuberculin test and chest X-ray and is recommended prior to treatment with any TNF inhibitor. A risk of serious bacterial infections during etanercept treatment is probably lower than during treatment with other TNF inhibitors. Unlike rituximab, TNF inhibitor do not impair efficacy of vaccination against influenza and pneumococcal infections.

Key words. *Etanercept, HCV, HBV, latent tuberculosis, bacterial infections, vaccination.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (2), 85-91.