

Безопасность инфликсимаба в условиях реальной клинической практики

Е. С. Аронова, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии¹

Г. В. Лукина, д.м.н., проф., зав. научно-исследовательским отделом ревматологии^{1,2}



Е. С. Аронова

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», г. Москва

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы



Г. В. Лукина

Safety of infliximab in real clinical practice

E.S. Aronova, G.V. Lukina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Moscow, Russia

Резюме

Широкий спектр высокоэффективных генно-инженерных биологических препаратов, введенных в клиническую ревматологию за последние годы, обуславливает особый интерес к их безопасности. Цель исследования. Оценка безопасности терапии инфликсимабом у больных ревматоидным артритом. Материал и методы. Изложены собственные данные авторов, проанализировавших нежелательные эффекты инфликсимаба у 135 больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике. Представлено собственное наблюдение случая побочной реакции комбинированной терапии лефлуномидом и инфликсимабом. Результаты и их обсуждение. Общая переносимость инфликсимаба была удовлетворительной. Нежелательные явления отмечались в 28,1 % случаев, в том числе у 19,1 % пациентов (14,1 %) наблюдались серьезные побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата. Выводы. В большинстве случаев инфликсимаб безопасен для применения в реальной клинической практике. Перед назначением терапии следует информировать пациентов о рисках возникновения нежелательных эффектов и необходимости осмотра ревматологом перед каждым введением инфликсимаба.

Ключевые слова: биологическая терапия, генно-инженерные биологические препараты, инфликсимаб, ингибиторы ФНО-α, неблагоприятные реакции, ревматоидный артрит.

Summary

A wide range of highly effective genetically engineered biological preparations introduced into clinical rheumatology in recent years causes a special interest in their safety. Purpose of the study. Evaluation of the safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. Materials and methods. The authors' own data, which analyzed the undesirable effects of infliximab in 135 patients with rheumatoid arthritis in actual clinical practice, are presented. A case report of the adverse reaction of combination therapy with leflunomide and infliximab is presented. Results and its discussion. The overall tolerability of infliximab was satisfactory. Adverse events were observed in 28.1 % of cases, including 19.1 % of patients (14.1 %) had serious side effects that required discontinuation of the drug. Findings. In most cases, infliximab is safe for use in actual clinical practice. Patients should be informed about the risks of undesirable effects and the need for a rheumatologist's examination before each infliximab administration before prescribing therapy.

Key words: biological therapy, genetic engineering biologicals, infliximab, TNF-α inhibitors, adverse reactions, rheumatoid arthritis.

В настоящее время в России для лечения ревматоидного артрита (РА) зарегистрированы и официально разрешены для применения более 10 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Препарат Инфликсимаб (ИНФ) был первым ГИБП, который в 2001 году официально зарегистрирован в нашей стране для лечения РА [1]. А в 2005 году был создан первый регистр пациентов РА, получающих лечение ИНФ. В мировой клинической практике данный препарат применяется с 1998 года. К настоящему моменту накоплен большой опыт успешного применения ИНФ у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазом и псориатиче-

ским артритом, при болезни Крона и язвенном колите у взрослых, детей и подростков.

Введение в практику принципиально нового иммунодепрессанта, избирательно блокирующего фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), заставило уделить особое внимание не только эффективности, но и изучению спектра нежелательных явлений, возникающих на фоне лечения ИНФ.

Мы провели собственное исследование переносимости терапии ИНФ у 135 пациентов (114 женщин и 21 мужчины) с РА, достоверным по критериям Американской коллегии ревматологов (1987). При включении в исследование все участники

подписали информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом учреждения. У всех больных до включения в исследование была неэффективной предшествующая терапия, состоявшая из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В качестве базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) 105 пациентов получали метотрексат 7,5–25,0 мг в неделю (в среднем 10,8 мг в неделю) и 23 пациента — другие БПВП, в том числе лефлуномид 20 мг в сутки, сульфасалазин 2 г в сутки, плаквенил 200 мг в сутки, а также их комбинации. Семи больным ИНФ назначался без сопутствующих БПВП. 69 пациентов, помимо ИНФ,

получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе $6,9 \pm 2,9$ мг в сутки в пересчете на преднизолон. 22,2% пациентов выбыли из исследования в связи с первичной или вторичной неэффективностью ИНФ.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 28,1% больных. Относительно частыми нежелательными явлениями были инфузионные реакции (снижение артериального давления на 10–20 мм рт. ст. от исходного, тахикардия, ощущение жара), наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 15 пациентов (то есть в 11,1% случаев).

Другие нежелательные явления, не требовавшие отмены препарата и связанные с развитием локальной вирусной либо грибковой инфекции, были зарегистрированы у 4 больных (2,9%). У одной пациентки на фоне лечения отмечались частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей без выраженного интоксикационного синдрома. У другой больной после седьмой инфузии развился острый бронхит, который сопровождался *herpes labialis*, а после девятой инфузии ИНФ наблюдались эритематозная сыпь и зуд в месте введения препарата. Развитие после четвертой инфузии ИНФ кандидозного стоматита, в дальнейшем не рецидивировавшего, несмотря на продолжение лечения ИНФ, имело место у одной пациентки. В другом случае у больного в области шеи развился локализованный очаг разноцветного лишая, быстро регрессировавший на фоне местной терапии противогрибковыми средствами.

Только у 19 пациентов (14,1%) отмечались серьезные нежелательные эффекты, потребовавшие отмены ИНФ, а в одном случае зафиксирована гибель пациентки по причине, не связанной с лечением ИНФ (хроническая почечная недостаточность вследствие вторичного амилоидоза). Среди серьезных нежелательных эффектов с наибольшей частотой встречались аллергические и анафилактикоидные реакции (у 8 пациентов). У одной пациентки во время четвертой инфузии ИНФ развился коллапс с выраженной миалгией

и артралгией. Отек Квинке возник у одной больной во время пятой инфузии. Еще в двух случаях ИНФ был отменен в связи с развитием генерализованной крапивницы и выраженного кожного зуда. У одного пациента после шестой инфузии ИНФ локально в области нижней трети правой голени возник кожный геморрагический синдром, который был расценен как аллергический васкулит. У двух пациентов ИНФ был отменен в связи с возникновением тяжелой одышки во время введения препарата. Еще у одной пациентки отмечалось развитие фиксированной токсидермии в подмышечных областях с последующим распространением на боковые поверхности груди и субмаммарные складки с двух сторон.

Второе место по частоте возникновения занимали серьезные инфекционные осложнения на фоне терапии ИНФ, отмечавшиеся у 7 пациентов (5,2%). В одном случае уже после первой инфузии ИНФ развился фурункулез. У 3 пациентов имело место гнойное поражение суставов: у 2 больных наблюдалось развитие гнойного артрита (у одной пациентки после шестой инфузии, у другой — после восьмой), в обоих случаях потребовались госпитализация и длительное лечение. Еще у 1 пациентки зафиксировано развитие гнойного артрита первого плюснефалангового сустава справа и флегмоны правой стопы. В оставшихся 3 случаях мы наблюдали абсцедирующую пневмонию, гнойный бронхит и гнойный бурсит первого плюснефалангового сустава.

У 2 пациенток (1,5%) мы наблюдали кардиоваскулярные осложнения на фоне инфузии ИНФ или вскоре после нее. У одной из них после первой инфузии возник пароксизм фибрилляции предсердий. В другом случае также после первой инфузии появились боли в области сердца без признаков патологии по данным ЭКГ.

Еще в 2 случаях (1,5%) отмена ИНФ была связана с кожным поражением. У одной больной после седьмой инфузии появились псориазические бляшки в области локтевых суста-

вов, которые в дальнейшем не прогрессировали. У другой пациентки после второй инфузии развились симметричные язвы нижних третей голени, которые, возможно, были обусловлены вторичным некротизирующим васкулитом.

Приводим описание случая развития нежелательного эффекта на фоне лечения ИНФ у больной РА.

Пациентка К., 1957 года рождения, наблюдалась в НИИР им. В. А. Насоновой с 2008 по 2011 год с диагнозом «ревматоидный артрит, неэрозивный, полиартрит, РФ+, АЦП+, акт. 3, DAS 28 5,6, рентгенологическая ст. 2, ФН 2». Из анамнеза: больна РА с февраля 2008 года. В течение 8 месяцев принимала сульфасалазин 2 г в сутки, метипред 8 мг в сутки с недостаточным эффектом, сохранялась высокая клиническая активность болезни с выраженным повышением острофазовых показателей (СОЭ 57 мм/ч по методу Вестергрен). Сульфасалазин был отменен, назначен метотрексат 15 мг в неделю, доза которого через 3 недели была уменьшена до 10 мг в неделю, а затем препарат был отменен в связи с выраженной тошнотой в день приема. В дальнейшем рекомендован лефлуномид 20 мг в сутки, который принимала регулярно без явного улучшения. Пациентка неоднократно была госпитализирована в НИИР им. В. А. Насоновой с высокой клинической и лабораторной активностью заболевания, требовавшей введения пульсовых доз глюкокортикоидов. В июне 2009 года в связи с очередным обострением болезни к терапии был присоединен ИНФ с хорошим эффектом: уменьшились болевой синдром и другие проявления активности болезни. После четвертого введения ИНФ в феврале 2010 года при объективном осмотре была обнаружена незудящая сыпь по типу пятен багрово-красного цвета в подмышечных областях симметрично (рис. 1 и 2). Остальные кожные покровы и видимые слизистые чистые, периферические лимфатические узлы не увеличены. Пациентка была проконсультирована дерматологом, поставлен диагноз

«токсидермия», назначен курс терапии (антигистаминные препараты, мази с глюкокортикоидами местно) с умеренно положительным эффектом (уменьшилась яркость высыпаний). Пациентке было проведено еще две инфузии ИНФ (последняя в июне 2010 года), на этом фоне высыпания оставались визуально без изменений. В день последней (седьмой) инфузии ИНФ вечером было зафиксировано повышение температуры до 39 °С, сопровождающееся ощущением озноба, в течение следующего дня температура тела — 37,4–37,8 °С. Такая температура сохранялась в течение 2 дней, после чего нормализовалась. В августе 2010 года пациентка поступила в стационар повторно в связи с выраженным обострением РА. При осмотре в области подмышечных впадин с переходом на боковые поверхности грудной клетки, а также в паховых областях симметрично определялись яркие очаги гиперпигментации по типу пятен с четкими границами, локально — гипертермия. Остальные кожные покровы и видимые слизистые чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

У пациентки была взята биопсия кожи и подкожно-жировой клетчатки в области высыпаний, проведено гистологическое исследование. Заключение: исследуемый материал представляет собой фрагмент местами дистрофически измененной волокнистой соединительной ткани с включениями мышечной ткани и единичных элементов жировой ткани. Отмечается наличие мелких тонкостенных кровеносных сосудов, отдельные из них с признаками умеренно выраженного продуктивного гистиолимфоцитарного васкулита. Пациентка была повторно проконсультирована дерматологами, подтвержден диагноз фиксированной токсидермии. После введения пульсовых доз глюкокортикоидов очаги поражения кожи в подмышечных и паховых областях побледнели и уменьшились, края пятен стали более размыты, локальная температура кожи снизилась до нормы.

Лечение ИНФ было прекращено и в дальнейшем не возобновлялось.



Рисунок 1



Рисунок 2

Пациентка наблюдалась в течение полугода, состояние кожных покровов оставалось без значительной динамики.

Обсуждение и обзор литературы

Спектр нежелательных явлений с вовлечением кожного покрова на фоне терапии ИНФ описан многими авторами [2]. Collamer A. N. и Battafarano D. F. описывают 207 случаев возникновения индуцированного ИНФ псориаза у пациентов с различными ревматическими болезнями (ревматоидный артрит, серонегативный спондилоартрит), а также болезнью Крона [3]. Другие примеры поражения кожи на фоне терапии ИНФ приводятся в работе Borrás-Blasco J. *et al.* [4], причем обращается внимание на их значительную частоту. По данным ряда авторов, среди больных РА, длительно получавших ингибиторы ФНО- α , дерматологические побочные эффекты встретились у 25 %, а у четверти этих пациентов они послужили причиной отмены терапии. Наиболее часто регистрировались зудящие сыпи, кожные инфекции и экзема. Гораздо реже описывался кожный васкулит. Этот феномен, как и возникновение псориаза, является, по-видимому, результатом рассматриваемого ниже развития аутоиммунных реакций в результате торможения нормальных функций регулирующих лимфоцитов. Заслуживает внимания также изучение переносимости комбинации лефлуномида и ИНФ, поскольку активный метаболит лефлуномида терифлуномид тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов, которые играют ключевую роль в развитии воспаления [5]. По данным голландского регистра больных, получающих биологическую терапию, кожная сыпь являлась наиболее частым нежелательным эффектом в группе больных, получавших комбинацию лефлуномида и ИНФ [6]. Ряд других исследователей отмечают, что при применении указанной комбинации частота и спектр нежелательных эффектов не отличаются от известного для каждого из этих препаратов профиля переносимости [7].

Наиболее частым нежелательным явлением, встречающимся в реальной клинической практике, являются инфузионные реакции, возникающие во время введения препарата или в течение первых нескольких часов после инфузии [8]. К ним относятся озноб и повышение температуры тела (иногда до 40 °С), головная боль, кожная сыпь (у части больных с зудом), ощущение прилива крови к лицу и гиперемия лица, артралгия, боль в мышцах, артериаль-

ная боль, кожная сыпь (у части больных с зудом), ощущение прилива крови к лицу и гиперемия лица, артралгия, боль в мышцах, артериаль-

ная гипертония или гипотония, тошнота, рвота, отеки, головокружение, дисфагия, одышка, боль в животе или в пояснице, стеснение в груди или горле, бронхоспазм, отек Квинке. У некоторых пациентов падение АД достигало степени глубокого коллапса. В отдельных случаях клиническая картина соответствовала развивающемуся анафилактическому шоку. Значительная часть инфузионных побочных явлений в случаях нерезкой выраженности не требовала отмены лечения [9]. В нашем исследовании инфузионные реакции отмечались у 15 больных (11,1 % случаев), ни у одного из которых ИНФ не был отменен.

В процессе лечения ИНФ нередко наблюдается развитие инфекций, как правило, нетяжелых (носоглотки, придаточных пазух носа, мочевых путей) [10]. Описывались также более серьезные бактериальные заболевания: пневмония, эндокардит, сепсис, в том числе с летальными исходами [11–13]. Grijalva C. G. *et al.* показали, что лечение ИНФ у больных РА ассоциировано со значительно большим риском возникновения серьезных инфекционных осложнений по сравнению с этанерцептом (скорректированное отношение рисков [сОР]: 1,26 [95 % ДИ: 1,07–1,47]) или адалимумабом (сОР: 1,23 [95 % ДИ: 1,02–1,48]), в то время как между этанерцептом и адалимумабом значимых различий не выявлено [14].

В 2017 году Hongxing Liao *et al.* опубликовали результаты мета-анализа 12 статей, посвященного оценке частоты возникновения инфекционных осложнений у больных РА, получающих различные ингибиторы ФНО- α (ИНФ, адалимумаб, этанерцепт) [15]. В восьми исследованиях, включая три сравнительных исследования этанерцепта и ИНФ, одно — этанерцепта и адалимумаба и четыре — всех трех препаратов, сообщалось о повышении риска развития серьезных инфекций у больных, получавших ИНФ или адалимумаб по сравнению с больными, получавшими этанерцепт (отношение рисков (ОР): 0,63 [0,40–0,97]; $p = 0,04$). В шести исследованиях из 12 было

показано, что лечение этанерцептом сопряжено с меньшим риском развития туберкулезной инфекции по сравнению как с объединенной группой ИНФ и адалимумаба, так и с ИНФ отдельно (ОР: 0,19 [0,06–0,56]; $p = 0,003$). На фоне терапии ИНФ в нашем исследовании частота серьезных инфекций составляла 5,2 %, у всех пациентов препарат был отменен.

Туберкулез привлекает особое внимание среди инфекционных осложнений, тем более что на экспериментальных моделях показана защитная роль ФНО- α по отношению к этой инфекции [16]. Риск развития туберкулеза у больных РА при лечении антагонистами ФНО- α по сравнению с пациентами, не получающими этих препаратов, составляет 4,35–8,50 [17]. Существенно, что на фоне терапии этим препаратом частота туберкулеза заметно выше, чем заболеваемость другими тяжелыми инфекциями [18]. Поэтому до начала лечения ИНФ необходимо оценить риск развития туберкулеза у каждого пациента [19]. Все пациенты, включенные в наше исследование, перед назначением ИНФ проходили скрининг на выявление латентного туберкулеза (проба Манту или Диаскинтест у всех пациентов были отрицательными). Реактивации латентного туберкулеза в процессе лечения ИНФ у наших пациентов зарегистрировано не было.

При наличии признаков гепатита В использование ИНФ противопоказано [20]. Так, Pérez-Alvarez R. показал, что реактивация гепатита В произошла у 35 HbSAg-положительных пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α , из 89 (39 %), что процент реактивации гепатита В у носителей HbSAg был в семь раз выше, чем у реконвалесцентов [21]. При этом процент реактивации был значительно ниже у пациентов, получавших профилактическую противовирусную терапию (23 против 62 %). Отдельно отмечалось, что по сравнению с этанерцептом ИНФ ассоциировался с более высокой частотой гепатотоксичности (около 5 % пациентов погибли в результате развившейся печеночной недостаточности).

Сходные данные получены другими исследователями [22]. Имеются сообщения о тяжелых обострениях гепатита В после применения ИНФ, вызвавших летальный исход [23]. В то же время существуют работы, иллюстрирующие безопасность применения ИНФ у HBsAg-негативных носителей anti-HBcor [24].

Представляют интерес также данные, касающиеся применения ИНФ у больных с гепатитом C. Maurizio Pompili *et al.* отмечает безопасность применения ингибиторов ФНО- α у этой группы больных, за исключением больных с циррозом печени, однако перед назначением генно-инженерной терапии пациенты должны быть обследованы гепатологом для решения вопроса о необходимости назначения противовирусной терапии [25].

Тяжелым осложнением терапии ИНФ может быть прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, которая представляет собой демиелинизирующее заболевание, ассоциированное с реактивацией вируса JC у иммунологически компрометированных пациентов [26, 27]. В клинике преобладают симптомы нарушения высших мозговых функций, очаговой корковой симптоматики (гемипарезы, нарушения зрения, афазия, дизартрия, дисфагия, расстройства чувствительности), расстройства зрения, гемипарезы. Течение заболевания прогрессирующее, несмотря на прекращение иммуносупрессивной терапии, заканчивается летальным исходом. Поэтому представляется целесообразным динамический мониторинг неврологического статуса у пациентов, получающих инфликсимаб. случаев развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии в нашем исследовании зарегистрировано не было.

Таким образом, безопасность ИНФ в нашем исследовании была в основном удовлетворительная. Только у 19 пациентов (14,1 %) отмечались нежелательные эффекты, потребовавшие отмены ИНФ, среди серьезных нежелательных явлений наиболее часто встречались аллергические реакции (6,0 %) и инфекции

онные осложнения (5,2%). Не было отмечено ни одного случая развития туберкулезной инфекции или онкологического заболевания.

Выводы

ИНФ остается одним из высокоэффективных современных биологических препаратов для лечения РА. Как показывают реальная клиническая практика и собственный опыт, в большинстве случаев переносимость этого препарата вполне удовлетворительная. В числе наиболее значимых нежелательных явлений наряду с аллергическими реакциями и инфекционными осложнениями следует отметить развитие дерматологических феноменов по типу токсидермии и вторичного кожного васкулита при повторных введениях препарата. В связи с этим перед назначением терапии следует информировать пациентов о рисках возникновения нежелательных эффектов и необходимости осмотра ревматологом перед каждым введением инфликсимаба.

Список литературы

- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В., Балабанова Р.М., Беленький А.Г. и соавт. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (Ремикейд) при ревматоидном артрите: предварительные результаты. Тер. архив, 2003, Т. 75, № 5, С. 9–12.
- Cozzani E, Larosa M, Parodi A. Skin manifestations associated with anti TNF- α therapy. *Clinical Dermatology*. 2013 April-June; 2 (2): 67–71. ISSN: 2282–4103.
- Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic Skin Lesions Induced by Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy: Clinical Features and Possible Immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Jun 25. [Epub ahead of print]
- Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF- α antagonist therapy. *South Med J*. 2009 Nov; 102 (11): 1133–40.
- Lodhi RL, Shubhini AS, Gaurav K et al. Pharmacology and toxicology of leflunomide. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapist*. Jan. 2012, Vol. 11, No. 1, 26–32.
- Van Riel P. Insights from Dutch DMARD and biological registries. In: *Rheumatoid arthritis: optimizing management through education*. Abstr. Book, 17–18 March 2007, Vienna, Austria; p. 16–17.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С. и соавт. Инфликсимаб в Российской клинической практике. Современная ревматология, 2012, т. 6, № 3, с. 37–43.
- Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. — 2-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2009. — с. 64.
- Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational Studies of Infections in Rheumatoid Arthritis: A Metaanalysis of Tumor Necrosis Factor Antagonists. *J Rheumatol*. 2010 Apr 1. [Epub ahead of print]
- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul 31. [Epub ahead of print]
- Leombruno J. The challenges of quantifying the risk of serious infection with tumor necrosis factor antagonist therapy. *J Rheumatol*. 2010 May; 37 (5): 887–9.
- Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol*. 2010 May; 37 (5): 928–31. Epub 2010. Apr 1.
- Grijalva CG, Chen L, Delzell E et al. Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA*. 2011, Dec 7; 306 (21): 2331–9.
- Hongxing Liao, Zhixiong Zhong, Zhanliang Liu and Xuenong Zou. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017; 20: 161–168.
- Kharbanda P, Dagaonkar R, Balakrishnan C, Udawadia ZF. Tumor necrosis factor- α blocker induced tuberculosis. *J Rheumatol*. 2010 Jul; 37 (7): 1542; author reply 1543.
- Girlanda S, Mantegani P, Baldissera E, Aiello P, Ratti M, Sabbadini MG, Fortis C. ELIS-POT-IFN- γ assay instead of tuberculin skin test for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection in rheumatic patients candidate to anti-TNF- α treatment. *Clin Rheumatol*. 2010 Oct; 29 (10): 1135–41. Epub 2010. Jul 20.
- Reenaers C, Belaiche J, Louis E. Should patients under long-term anti-TNF therapies be followed for tuberculosis contamination? *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Aug; 16 (8): 1271–2.
- Malaviya AN, Kapoor S, Garg S, Rawat R. Recommended screening strategy for preventing tuberculosis flare in patients with inflammatory rheumatic diseases receiving tumor necrosis factor- α inhibitors in India — followup report. *J Rheumatol*. 2010 Jan; 37 (1): 209.
- Jansen TL. When rheumatology meets hepatology: are anti-TNFs safe in hepatitis B virus carriers? *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12: 103.
- Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, Retamozo S, Bové A, Bosch X, Sanchez-Tapias JM et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Nov; 90 (6): 359–71.
- Shunsuke Mori, Shigetoshi Fujiyama. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 28; 21 (36): 10274–10289.
- Carroll MB, Forcione MA. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol*. 2010; 29: 1021–1029.
- Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, Sakellariou G, Caprioli M, Montecucco C, Sarzi-Puttini P. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun; 62 (6): 749–54.
- Maurizio Pompili, Marco Biolato, Luca Miele, Antonio Grieco. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 May; 11 (5): 558–564.
- Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab the University of North Carolina at Chapel Hill. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (11): 3191–3195.
- Summut L, Wallis D, Holroyd C. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with infliximab. *J R Coll Physicians Edinb*. 2016 Sep; 46 (3): 163–165.

Для цитирования. Аронова Е.С., Лукина Г.В. Безопасность инфликсимаба в условиях реальной клинической практики // Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 1. — 18 (393). — С. 39–43.

