

# **Рекомендации Британского общества ревматологов (BSR) и Британского общества лиц, оказывающих профессиональную помощь в области ревматологии (BHPR), в отношении безопасности применения анти-ФНО терапии при ревматоидном артрите**

## **BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies**

**Tina Ding, et al.**

**RHEUMATOLOGY**

**doi:10.1093/rheumatology/keq249b**

Рекомендация 1. Терапия анти-ФНО не должна начинаться при наличии серьезных активных инфекций. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций B).

Рекомендация 2. Терапия анти-ФНО должна прекращаться при возникновении серьезных инфекций, но может быть возобновлена после прекращения клинических проявлений инфекции. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 3. При указанных ниже обстоятельствах терапия анти-ФНО должна использоваться с осторожностью, после рассмотрения соотношения пользы и риска:

- хронические инфицированные язвы голеней;
- септический артрит ранее неоперированного сустава (в течение последних 12 месяцев);
- септическое поражение протезированного сустава (в течение последних 12 месяцев). В том случае, если этот сустав не заменяется, назначение анти-ФНО терапии абсолютно противопоказано;
- персистирующие или рецидивирующие инфекции органов грудной клетки;
- постоянное наличие катетера в мочевыводящих путях;
- бронхоэктазы;
- гипогаммаглобулинемия.

(Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C).

Рекомендация 4. Перед началом анти-ФНО терапии все пациенты должны быть обследованы на наличие микобактериальной инфекции в соответствии с текущими национальными рекомендациями. Адекватное лечение активной микобактериальной инфекции должно начинаться перед началом анти-ФНО терапии. (Уровень доказательности IIb, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 5. Пациентам, у которых имеются признаки возможного латентного туберкулеза (туберкулез в анамнезе или изменения на рентгенограмме органов грудной клетки), до начала анти-ФНО терапии должны быть даны рекомендации по профилактической антитуберкулезной терапии (в соответствии с текущими национальными рекомендациями). (Уровень доказательности IIb, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 6. Все пациенты, у которых начата анти-ФНО терапия, должны тщательно мониторироваться в отношении микобактериальных инфекций. Вследствие длительного периода выведения препаратов мониторинг должен продолжиться в течение по крайней

мере 6 месяцев после прекращения лечения. (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 7. Пациентам, получающим анти-ФНО терапию, у которых развиваются симптомы, указывающие на микобактериальную инфекцию, должна проводиться полноценная антимикобактериальная химиотерапия; во время этого лечения применение анти-ФНО препаратов может (при наличии клинических показаний) продолжаться. (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 8. Пациентов, получающих анти-ФНО терапию, необходимо информировать о соблюдении должных гигиенических правил питания (см. Информационные листовки для пациентов, изданные Arthritis Research Campaign для этанерцепта [53], инфликсимаба [54] и адалимумаба [55]). (Уровень доказательности III, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 9. Лица, оказывающие профессиональную медицинскую помощь пациентам, получающим анти-ФНО терапию, должны быть осведомлены о риске оппортунистических инфекций у таких пациентов. Необходимо сохранять высокую степень настороженности в отношении нетипичных и оппортунистических инфекций. В подозрительных случаях терапия анти-ФНО должна своевременно прекращаться, и таких пациентов следует незамедлительно консультировать со специалистами для рассмотрения вопроса о раннем антибактериальном/противогрибковом лечении. (Уровень доказательности II, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 10. Если у пациента, получающего анти-ФНО терапию, или у кого-либо из членов его семьи, с которыми контактирует этот пациент, развивается первичная ветряная оспа, и если риск заражения этой инфекцией считается существенным, необходимо рассмотреть вопрос о применении у пациента иммуноглобулина против вируса varicella-zoster (VZIG). Лечение опоясывающего лишая должно проводиться обычными методами. (Уровень доказательности IIb, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 11. Перед началом анти-ФНО терапии следует проводить скрининг факторов риска ВИЧ-инфекции. При наличии факторов риска должны проводиться тесты для выявления ВИЧ. У ВИЧ-позитивных пациентов необходимо оценивать соотношение польза/риск, так как лечение анти-ФНО препаратами может быть безопасным, если проводится соответствующая антивирусная терапия. (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 12. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, которым проводится анти-ФНО терапия, во время лечения необходимо тщательное мониторирование аминотрансфераз в сыворотке и уровня нагрузки ДНК ВИЧ. Им следует рекомендовать одновременное проведение антивирусного лечения. (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 13. У пациентов с серологическими признаками перенесенного ранее гепатита В [отрицательный тест на HBsAg/положительный тест на антитела к стержневому белку (антитела к HBc)] во время анти-ФНО терапии следует мониторировать серологические маркеры вируса гепатита В. В случае отрицательной динамики может потребоваться одновременное антивирусное лечение. (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 14. Перед началом анти-ФНО терапии следует проводить скрининг факторов риска инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (ВГС). При наличии факторов риска должны проводиться тесты для выявления ВГС. Хотя проведенные до настоящего времени исследования показывают, что анти-ФНО терапия не оказывает неблагоприятное влияние на инфекцию, вызываемую ВГС, у таких пациентов анти-ФНО терапия должна продолжаться с осторожностью. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций В.)

Рекомендация 15. У пациентов с наличием ВГС, получающих анти-ФНО терапию, должно проводиться тщательное мониторирование аминотрансфераз и уровня РНК ВГС в сыворотке. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций В.)

Рекомендация 16. Перед началом анти-ФНО терапии следует проводить скрининг факторов риска ВИЧ-инфекции. При наличии факторов риска должны проводиться тесты для выявления ВИЧ. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций В.)

Рекомендация 17. При рассмотрении вопроса о применении анти-ФНО терапии у ВИЧ-положительных пациентов должны учитываться следующие обстоятельства, свидетельствующие о благоприятном соотношении польза/риск: (i) достижение контроля над ВИЧ-инфекцией и отсутствие значительной иммуносупрессии (например, число CD4 >200 и нагрузка ВИЧ <60000 мм<sup>3</sup>); (ii) анти-ФНО терапия применяется одновременно с высокоактивной антиретровирусной терапией (HAART); и (iii) проводится тщательное мониторирование вирусной нагрузки и числа CD4 после начала анти-ФНО терапии, и в соответствии с полученными результатами вносятся изменения в эту терапию. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций В.)

Рекомендация 18. При рассмотрении вопроса о прекращении анти-ФНО терапии у пациентов с РА с целью предотвращения инфекций после проведения хирургических вмешательств следует оценивать соотношение пользы и риска (обострение РА после операции), принимая во внимание, что различные хирургические процедуры характеризуются разной степенью риска инфекций и нарушений заживления раны. (Уровень доказательности IIa, градация рекомендаций В.)

Рекомендация 19. Если принимается решение об отмене анти-ФНО терапии перед хирургическим вмешательством, следует учитывать, что отмена должна предшествовать операции в течение времени, в 3-5 раз превышающего период полувыведения соответствующего препарата (инflixимаб 8-9,5 дней, этанерцепт - 100 часов, адалимумаб 15-19 дней). (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций С.)

Рекомендация 20. Анти-ФНО терапия не должно возобновляться после хирургического вмешательства до тех пор, пока не произошло полное заживление раны и не получены доказательства отсутствия инфекций. (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций С.)

Рекомендация 21. При рассмотрении вопроса о первичной иммунизации и иммунизации живыми аттенуированными вакцинами пациентов, получающих анти-ФНО терапию, нужно принимать во внимание, что данные о влиянии вакцинации на эту терапию ограничены. До тех пор, пока не появятся дополнительные данные, у пациентов, получающих анти-ФНО терапию, следует использовать рекомендации BSR в отношении иммунизации пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [70]. (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций С.)

Рекомендация 22. Хотя у пациентов, получающих анти-ФНО терапию, эффект вакцинации может снижаться (особенно в случае одновременного применения метотрексата), рекомендуется использование (при отсутствии противопоказаний) как противогриппозной иммунизации (включая вакцины, выработанные для особых штаммов гриппа, например против недавно отмечавшегося свиного гриппа), так и пневмококковых вакцин. (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 23. Перед началом анти-ФНО терапии у пациентов, имеющих риск заражения вирусом гепатита В, следует рассмотреть вопрос об иммунизации против этой инфекции. (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 24. Пациентов, которым начинается анти-ФНО терапия, следует проинформировать об отсутствии убедительных доказательств увеличения риска развития солидных опухолей или лимфопролиферативных заболеваний во время анти-ФНО терапии по сравнению с тем уровнем заболеваемости, который можно ожидать у пациентов с РА, не получающих подобной терапии; однако необходимо продолжение наблюдений. (Уровень доказательности Ia, градация рекомендаций A.)

Рекомендация 25. При наличии клинических оснований пациенты должны обследоваться в отношении возможных опухолей. В случае выявления злокачественной опухоли лечение анти-ФНО препаратами должно прекращаться. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 26. Анти-ФНО терапия у пациентов с ранее отмечавшимися злокачественными опухолями должна проводиться с осторожностью. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 27. Влияния анти-ФНО терапии на предопухолевые заболевания, такие как пищевод Баррета, дисплазия шейки матки и крупный полипоз толстого кишечника, неизвестны. Лечение анти-ФНО препаратами у таких пациентов должно проводиться с осторожностью. (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 28. Пациентам следует сообщить, что существует подозрение на увеличение риска развития некоторых опухолей кожи во время лечения анти-ФНО препаратами, а также указать на необходимость профилактического ухода и наблюдения за состоянием кожи. Пациентам следует настойчиво рекомендовать своевременно сообщать о появлении любых новых стойких изменений кожи. (Уровень доказательности IIb, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 29. Если во время анти-ФНО терапии развивается люпус-подобный синдром или другие существенные аутоиммунные нарушения, это лечение должно быть прекращено, и должны быть предприняты соответствующие лечебные вмешательства. Возобновление анти-ФНО терапии у таких пациентов должно осуществляться только с особой осторожностью. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 30. У пациентов с явными признаками рассеянного склероза в анамнезе начинать анти-ФНО терапию не следует. При других демиелинизирующих заболеваниях анти-ФНО терапия должна применяться с осторожностью. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 31. Если возникают признаки демиелинизации, анти-ФНО терапия должна прекращаться, и пациент должен быть проконсультирован со специалистом. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 32. Анти-ФНО терапия не должна начинаться у пациентов с сердечной недостаточностью 3 или 4 класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) (таблица 2). У пациентов с небольшой сердечной недостаточностью (1 или 2 класс по классификации NYHA) терапия анти-ФНО должна проводиться с осторожностью (Уровень доказательности Ib, градация рекомендаций A.)

Рекомендация 33. В случае развития или усиления сердечной недостаточностью во время лечения анти-ФНО препараты должны отменяться. (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 34. У всех пациентов, получающих анти-ФНО терапию, вне зависимости от одновременного применения БПВП, должны регулярно мониторироваться гематологические показатели. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 35. У женщин и мужчин, получающих анти-ФНО терапию (или у их сексуальных партнеров), должны предприниматься меры предохранения от беременности. У пациенток, желающих забеременеть (или у пациентов, желающих стать отцом ребенка), в тех случаях, когда риск прекращения анти-ФНО терапии считается высоким, рекомендуется рассматривать вопрос о продолжении этого лечения.<sup>1</sup> (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 36. В случае развития беременности во время лечения анти-ФНО препаратами пациентке следует рекомендовать прекратить это лечение. Тем не менее, если риск прекращения лечения считается высоким в плане обострения РА, возможно рассмотрение вопроса о продолжении терапии (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 37. У пациенток, получающих лечение анти-ФНО препаратами, вопрос о кормлении грудью должен рассматриваться индивидуально, с обсуждением всех доводов «за и против». (Уровень доказательности IV, градация рекомендаций C.)

Рекомендация 38. В случае применения анти-ФНО препаратов у пациентов с ранее возникшим интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) необходимо мониторировать функцию легких. В случае ухудшения ИЗЛ или появления новых проявлений этих заболеваний пациентам следует рекомендовать прекратить анти-ФНО терапию. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 39. Если у пациентов, получающих анти-ФНО терапию, развивается псориаз, следует проводить обычное лечение этого заболевания. Если кожные изменения персистируют или усиливаются несмотря на лечение, проводящееся по назначению дерматолога, следует рекомендовать прекратить анти-ФНО терапию. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций B.)

---

<sup>1</sup> В текущих инструкциях по применению рекомендуется отменять инфликсимаб в течение 6 месяцев, а адалимумаб – в течение 5 месяцев перед запланированной пациенткой беременностью. В текущих инструкциях по применению нет конкретных рекомендаций о сроке отмены этанерцепта перед запланированной пациенткой беременностью, а в отношении всех анти-ФНО препаратов отсутствуют рекомендации о сроке их отмены у пациента, планирующего стать отцом ребенка.

Рекомендация 40. Если у пациентов, получающих анти-ФНО терапию, развивается увеит, может рассматриваться вопрос о проведении лечения другим анти-ФНО препаратом. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций B.)

Рекомендация 41. У пациентов с увеитом в анамнезе анти-ФНО препараты должны использоваться с осторожностью, а перед началом лечения для выбора конкретного препарата следует принимать во внимание относительный риск доступных анти-ФНО препаратов в отношении увеита. (Уровень доказательности III, градация рекомендаций B.)