

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.153.73>

ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ РИТУКСИМАБА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Научная статья

Строк А.Б.^{1,*}, Костылева М.Н.², Баширова С.Б.³

¹ORCID : 0000-0001-5769-0450;

²ORCID : 0000-0002-7656-1539;

³ORCID : 0009-0005-8077-3680;

¹ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

² Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (alina_strok[at]mail.ru)

Аннотация

В настоящее время при широком использовании препаратов из группы моноклональных антител в педиатрической практике остается открытым вопрос об их безопасности в условиях реальной клинической практики. Данная работа посвящена изучению профиля безопасности ритуксимаба у педиатрических пациентов в лечении различных заболеваний. Проведена работа по анализу зафиксированных нежелательных побочных реакций на препарат за длительный период времени – с января 2011 г. по апрель 2024 г. по опыту лечения в многопрофильном педиатрическом стационаре. Были сделаны выводы о возможных побочных реакциях у детей: острая инфузионная реакция, гематотоксичность в виде тромбоцитопении, ритуксимаб-индуцированная нейтропения, нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки в виде сыпи и кожного зуда. Серьезные побочные реакции были ассоциированы с применением ритуксимаба в раннем возрасте (от 1 года до 3 лет). Результаты работы могут быть точкой отсчёта для новых исследований изучения безопасности ритуксимаба в наиболее уязвимой категории, такой как группа пациентов раннего детского возраста.

Ключевые слова: ритуксимаб, безопасность лекарств, нежелательная побочная реакция, детский возраст, off-label.

STUDY OF THE SAFETY PROFILE OF RITUXIMAB IN PAEDIATRIC PRACTICE

Research article

Strok A.B.^{1,*}, Kostyleva M.N.², Bashirova S.B.³

¹ORCID : 0000-0001-5769-0450;

²ORCID : 0000-0002-7656-1539;

³ORCID : 0009-0005-8077-3680;

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

² Russian Children's Clinical Hospital – a branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

* Corresponding author (alina_strok[at]mail.ru)

Abstract

Currently, with the widespread use of drugs from the group of monoclonal antibodies in paediatric practice, the question of their safety in real clinical practice remains open. This work is dedicated to the study of the safety profile of rituximab in paediatric patients in the treatment of various diseases. The work on the analysis of recorded side effects to the drug for a long period of time – from January 2011 to April 2024 on the experience of treatment in a multidisciplinary paediatric hospital was carried out. Conclusions were made about possible adverse reactions in children: acute infusion reaction, haematotoxicity in the form of thrombocytopenia, rituximab-induced neutropenia, skin and subcutaneous tissue disorders in the form of rash and skin itching. Serious reactions have been associated with the use of rituximab at an early age (1 to 3 years). The results may be a starting point for new studies to examine the safety of rituximab in the most vulnerable category, such as the early childhood patient population.

Keywords: rituximab, drug safety, side effect, childhood, off-label.

Введение

Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Он зарегистрирован к применению у взрослых с CD20-положительной В-клеточной лимфомой, ревматоидным артритом, хроническим лимфолейкозом, пузырчаткой обыкновенной. Однако существует ряд исследований, доказавших эффективность ритуксимаба как у взрослых, так и у детей в лечении аутоиммунного энцефалита при отсутствии эффекта от терапии первой линии [1]. Терапия ритуксимабом используется в лечении хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры, ингибиторной формы гемофилии и аутоиммунной гемолитической анемии [2]. Ритуксимаб доказал свою эффективность при нефротическом синдроме [3], [4], прогрессирующем семейном

внутрипеченочном холестазае [5], системном васкулите [6], для лечения эпилепсии [7]. Таким образом, несмотря на зарегистрированные показания к применению ритуксимаба в педиатрической популяции (гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит), он широко используется не только по одобренным показаниям, но и off-label. При этом данные о безопасности применения ритуксимаба off-label в педиатрической практике немногочисленны. Согласно литературным данным, при изучении эффективности безопасности ритуксимаба off-label у детей с рефрактерным нефротическим синдромом неблагоприятные явления включали бронхоспазм, артериальную гипотензию и кожную сыпь [8]. В лечении аутоиммунной тромбоцитопении у детей отмечалось, что побочные реакции в большинстве случаев были умеренными и обратимыми, включали снижение уровня IgM в плазме крови, истощение периферических В-клеток, чувство зуда во время инфузии [9].

Были проведены исследования, направленные на минимизацию появления возможных инфузионных реакций при проведении терапии ритуксимабом. Так, в исследовании RATE изучали влияние 90-минутной инфузии ритуксимаба на появление инфузионных реакций у взрослых пациентов с нелеченной диффузной В-крупноклеточной лимфомой или фолликулярной лимфомой. Исследование продемонстрировало безопасность и целесообразность 90-минутной инфузии ритуксимаба в следующем режиме: 20% дозы препарата вводится за 30 минут и оставшаяся доза за 60 минут для повторных и последующих инфузий пациентам с вышеуказанными заболеваниями в случае, если они имеют хорошую переносимость первой инфузии ритуксимаба со стандартной скоростью. Безопасность ритуксимаба, не связанная с инфузией, оценивалась на протяжении всего исследования. Не было отмечено непредвиденных нежелательных явлений. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 72 из 363 пациентов (19,8%). Большинство из них были гематологическими. Случаев летального исхода в результате инфузионных реакций не было зафиксировано [10]. Частота инфузионных реакций на ритуксимаб варьировала в широких пределах: от 10 до 80% и снижалась при последующих инфузиях: 77%, 30% и 14% при 1-й, 4-й и 8-й инфузиях, согласно имеющимся литературным данным [11].

Вопрос о минимизации риска нежелательных реакций при проведении терапии у детей в настоящее время остается открытым, что и явилось предпосылкой для проведения данного исследования.

Цель: проанализировать нежелательные реакции, возникшие при применении ритуксимаба off-label в реальной клинической практике у педиатрических пациентов в условиях многопрофильного стационара с января 2011 г. по апрель 2024 г.

Ретроспективный анализ базы данных мониторинга безопасности лекарственных препаратов Российской детской клинической больницы, внесенных в автоматизированную информационную систему (АИС) Росздравнадзора с января 2011 по апрель 2024 года, данные электронных медицинских карт пациентов.

Основные результаты

При анализе нежелательных побочных реакций (НПР) при применении ритуксимаба, возникших за период с января 2011 по апрель 2024 года включительно (за 13 лет и 4 месяца), были получены следующие данные: всего зарегистрировано 32 случая НПР у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Все случаи были зафиксированы при проведении off-label терапии, то есть не по показаниям, указанным в инструкции либо при наличии противопоказаний по возрасту. Во всех случаях вопрос о назначении препарата был подтвержден решением врачебной комиссии о назначении терапии по жизненным показаниям и врачебного консилиума с участием профильных специалистов, включая участие в консилиуме врача клинического фармаколога. Применение препарата было возможным только после подписания информированного согласия на проведение терапии законным представителем ребенка. Согласно инструкции по применению лекарственного препарата, перед внутривенным инфузионным введением ритуксимаба проводилась премедикация, включающая антипиретик и антигистаминный препарат, в ряде случаев – глюкокортикостероида. Начальная скорость первой инфузии была всегда низкой с последующим увеличением через каждые 30 минут при отсутствии гиперчувствительности или инфузионных реакций. Средний возраст пациентов составил 4,8 лет±4,8 года. Критериям серьезной НПР соответствовали 3 случая (9,4%). Одна из серьезных реакций (инфузионная) возникла на фоне внутривенного введения ритуксимаба (брадикардия до 50 ударов в минуту, вялость, холодный пот при увеличении скорости инфузии). В других случаях это были токсические реакции со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения (до $29 \cdot 10^9/\text{л}$), анемия (Hb-108г/л), лейкопения ($3,14 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтропения ($0,22 \cdot 10^9/\text{л}$). Случаи гематотоксичности были преходящими и не требовали дополнительного введения лекарственных препаратов для стимуляции гемопоэза, таких как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Во всех трех случаях серьезная НПР была зарегистрирована у детей раннего возраста (2 года 2 месяца; 2 года 8 месяцев; 3 года). Среди всех НПР самым частым (в 28% случаев) клиническим проявлением была кожная сыпь, на втором месте с равной частотой (у 16%) фиксировались такие НПР, как озноб, рвота, нейтропения. На третьем месте по частоте возникновения были такие проявления, как кожный зуд, брадикардия, лейкопения (12,5%). У всех пациентов наблюдалось минимально 1 клиническое проявление НПР, максимально – 5 проявлений одновременно.

Выводы

Применение ритуксимаба off-label в педиатрической популяции пациентов сопровождалось следующими нежелательными реакциями: острыми инфузионными реакциями, гематотоксичностью в виде тромбоцитопении, ритуксимаб индуцированной нейтропении, нарушениями со стороны кожи и подкожной клетчатки в виде сыпи и кожного зуда. Серьезные побочные реакции были ассоциированы с применением ритуксимаба в раннем возрасте (в возрасте от 1 года до 3 лет).

Заключение

Результаты исследования профиля безопасности ритуксимаба в педиатрической практике сопоставимы с профилем безопасности во взрослой практике и подчеркивают важность тщательного мониторинга и оценки побочных реакций у детей, особенно при применении off-label. Полученные результаты могут служить основой для дальнейших

исследований и разработки оптимизированных безопасных и эффективных способов применения ритуксимаба в педиатрической практике с целью минимизации риска серьезных побочных реакций.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Khojah O. Anti-mGluR1 encephalitis: Case illustration and systematic review / O. Khojah, S. Makkawi, S. Alghamdi // *Frontiers in Neurology*. — 2023. — 14:1142160. — P. 01–13. — DOI: 10.3389/fneur.2023.1142160.
2. Lee N. C. J. Bortezomib in relapsed/refractory immune thrombotic thrombocytopenic purpura: A single-centre retrospective cohort and systematic literature review / N. C. J. Lee, S. Yates, S. Rambally et al. // *British Journal of Haematology*. — 2024. — 204(2). — P. 638–643. — DOI: 10.1111/bjh.19035
3. Zhu Y. Immunosuppressive agents for frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis / Y. Zhu, J. Chen, Y. Zhang et al. // *Frontiers in Immunology*. — 2024. — 15, 1310032. — P. 01–14. — DOI: 10.3389/fimmu.2024.1310032.
4. Larkins N.G. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children / N.G. Larkins, I.D. Liu, N.S. Willis et al. // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2020. — 4(4):CD002290. — P. 01–134. — DOI: 10.1002/14651858.CD002290.pub5.
5. Kavallar A.M. Management and outcomes after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis / A.M. Kavallar, C. Mayerhofer, D. Aldrian et al. // *Hepatology Communications*. — 2023. — 7(10):e0286. — P. 01–11. — DOI: 10.1097/H9.0000000000000286
6. Hernández-Rodríguez J. Rituximab treatment for IgA vasculitis: A systematic review / J. Hernández-Rodríguez, C. Carbonell, J.A. Mirón-Canelo et al. // *Autoimmunity Reviews*. — 2020. — 19(4), 102490. — P. 02–06. — DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102490
7. Costagliola G. Targeting Inflammatory Mediators in Epilepsy: A Systematic Review of Its Molecular Basis and Clinical Applications / G. Costagliola, G. Depietri, A. Michev et al. // *Frontiers in Neurology*. — 2022. — 13:741244. — P. 01–24. — DOI: 10.3389/fneur.2022.741244
8. Zhao Z. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis / Z. Zhao, G. Liao, Y. Li et al. // *Scientific Reports*. — 2015. — 5:8219. — P. 01–08. — DOI: 10.1038/srep08219
9. Qu M. Efficacy and safety of rituximab for minors with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis / M. Qu, J. Zhou, S.-J. Yang et al. // *The Journal of International Medical Research*. — 2020. — 48(10):300060520962348. — P. 01–11. — DOI: 10.1177/0300060520962348
10. Dakhil S. Phase III safety study of rituximab administered as a 90-minute infusion in patients with previously untreated diffuse large B-cell and follicular lymphoma / S. Dakhil, R. Hermann, M.T. Schreeder et al. // *Leukemia & Lymphoma*. — 2014. — 55(10). — P. 2335–2340. — DOI: 10.3109/10428194.2013.877135
11. Hainsworth J.D. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis / J.D. Hainsworth // *Arthritis Research & Therapy*. — 2003. — 5(Suppl 4). — P. S12–S16. — DOI: 10.1186/ar1008