

Предикторы отмены генно-инженерных биологических препаратов ввиду развития нежелательных явлений у пациентов с ревматоидным артритом

Кольцова Е.Н.¹, Лукина Г.В.^{1,2}, Шмидт Е.И.³, Лыткина К.А.⁴, Жиляев Е.В.^{5,6,7}

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», Москва; ⁴ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3», Москва; ⁵АО «Европейский Медицинский Центр», Москва; ⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва; ⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва
¹Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8; ⁴Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, 4;
⁵Россия, 129090, Москва, ул. Щепкина, 35; ⁶Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
⁷Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В настоящее время для лечения ревматоидного артрита (РА) используется большое число генно-инженерных биологических (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), которые обладают высокой эффективностью. Однако, помимо эффективности, необходимо оценивать риск возникновения нежелательных явлений (НЯ) при их использовании.

Цель исследования — определить предикторы отмены ГИБП и тсБПВП из-за НЯ у пациентов с РА.

Пациенты и методы. В исследование включен 661 пациент с РА, принимавший ГИБП и тсБПВП. Поиск предикторов отмены таргетной терапии ввиду НЯ проводился в два этапа. На первом этапе с помощью метода Каплана—Майера были отобраны показатели, которые демонстрировали наибольшую значимую однофакторную связь с длительностью удержания на терапии. На втором этапе значимые независимые показатели были получены путем пошагового отбора переменных в рамках многофакторной модели пропорционального риска по Коксу.

Результаты и обсуждение. Наличие ревматоидных узелков ($p < 0,001$), высокие дозы глюкокортикоидов (ГК; $p < 0,001$), низкие дозы метотрексата (МТ; $p = 0,009$) являются значимыми независимыми факторами увеличения риска отмены препаратов из-за развития НЯ. Используемый ГИБП/тсБПВП также значимо коррелировал с риском отмены терапии из-за НЯ. Относительно высокий риск прекращения лечения был отмечен у инфликсимаба (ИНФ) и цертолизумаба пэгзола (ЦЗП). Отмена ИНФ была связана с возникновением инфузионных реакций и инфекционных осложнений, а ЦЗП — с инфекционными осложнениями.

Заключение. Увеличение дозы МТ, уменьшение использования ГК могут способствовать предотвращению развития НЯ, приводящих к отмене ГИБП и тсБПВП. Выявлены существенные различия между ГИБП в отношении риска их отмены вследствие НЯ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; таргетные иммуносупрессоры; нежелательные явления; инфекционные осложнения.

Контакты: Екатерина Николаевна Кольцова; e.koltsova@mknc.ru

Для ссылки: Кольцова ЕН, Лукина ГВ, Шмидт ЕИ и др. Предикторы отмены генно-инженерных биологических препаратов ввиду развития нежелательных явлений у пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2022;16(6):26–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-26-31

Predictors of biologic disease modifying antirheumatic drugs withdrawal due to the development of adverse events in patients with rheumatoid arthritis

Koltsova E.N.¹, Lukina G.V.^{1,2}, Schmidt E.I.³, Lytkina K.A.⁴, Zhilyaev E.V.^{5,6,7}

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov, Moscow; ⁴Hospital for war veterans №3, Moscow; ⁵JSC European Medical Center, Moscow; ⁶Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
¹86, Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
³8, Leninskiy Prospect, Moscow 119049, Russia; ⁴4, Startovaya Street, 129336 Moscow, Russia;
⁵35, Shepkina Street, Moscow 129090, Russia; ⁶2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;
⁷1, Ostriviyanova Street, Moscow 117997, Russia

Currently, a large number of highly effective biologic disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) are used for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). However, in addition to effectiveness, it is necessary to evaluate the risk of adverse events (AEs) when using them.

Objective: to determine the predictors of bDMARDs and tsDMARDs discontinuation due to AEs in patients with RA.

Patients and methods. The study included 661 patients with RA who took bDMARDs and tsDMARDs. The search for predictors of targeted therapy discontinuation due to AEs was carried out in two stages. At the first stage, using the Kaplan-Meier method, we selected indicators that showed the greatest significant single-factor relationship with the duration of retention on therapy. At the second stage, significant independent indicators were obtained by iterative selection of variables within the multivariate proportional risk model according to Cox.

Results and discussion. The presence of rheumatoid nodules ($p < 0.001$), high doses of glucocorticoids (GC; $p < 0.001$), low doses of methotrexate (MT; $p = 0.009$) are significant independent factors for increasing the risk of drugs discontinuation due to the development of AEs. The type of bDMARDs/tsDMARD used also significantly correlated with the risk of discontinuation of therapy due to AEs. A relatively high risk of treatment discontinuation was observed with infliximab (IFN) and certolizumab pegol (CZP). Cancellation of IFN was associated with the occurrence of infusion reactions and infectious complications, and CZP was associated with infectious complications.

Conclusion. An increase in the dose of MT and decrease in the use of GCs can help prevent the development of AEs leading to the abolition of biologics and tsDMARDs. Significant differences were found between bDMARDs in terms of the risk of their cancellation due to AEs.

Keywords: rheumatoid arthritis; biologic disease modifying antirheumatic drugs; targeted immunosuppressive agents; adverse events; infectious complications.

Contact: Ekaterina Nikolaevna Koltsova; e.koltsova@mknc.ru

For reference: Koltsova EN, Lukina GV, Schmidt EI, et al. Predictors of biologic disease modifying antirheumatic drugs withdrawal due to the development of adverse events in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):26–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-26-31

В настоящее время для лечения ревматоидного артрита (РА) используется большое число генно-инженерных биологических (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). Однако выбор наиболее подходящего для пациента препарата остается сложной задачей. При назначении терапии необходимо оценивать не только эффективность лечения, но и риск возникновения нежелательных явлений (НЯ).

К наиболее значимым НЯ, связанным с применением ГИБП и тсБПВП, относят: инфекционные (ввиду иммуносупрессорного механизма действия этих препаратов); онкологические (из-за предполагаемого подавления этими препаратами противоопухолевого иммунитета); сердечно-сосудистые; аллергические реакции и реакции гиперчувствительности.

НЯ являются второй по частоте после неэффективности причиной прерывания лечения ГИБП и тсБПВП при РА [1]. У ряда ГИБП существуют специфические нежелательные реакции, например демиелинизирующие заболевания, системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром, преимущественно индуцируемые ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) [2]. Ввиду этого в ряде случаев риск развития НЯ играет решающую роль при выборе препарата. В связи с этим прогнозирование риска отмены препарата из-за НЯ следует считать важной частью процесса персонализированного лечения пациентов с РА.

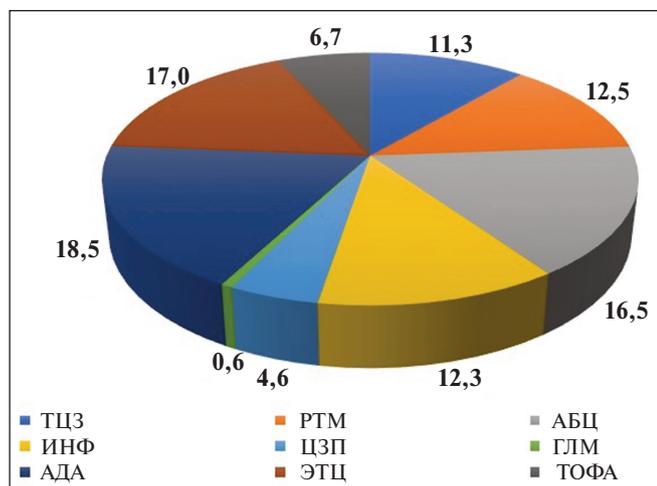
A.L. Smitten и соавт. [3] показано, что больные РА до назначения таргетных иммуносупрессоров имели примерно вдвое более высокий риск возникновения серьезных инфекций, чем в общей популяции. В структуре инфекционных осложнений при применении тсБПВП преобладали инфекции верхних и нижних дыхательных путей, за ними следовали поражение желудочно-кишечного тракта, сепсис, инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки, инфекции мочевыделительной системы [4, 5]. По данным ряда авторов, частота пневмоний, требующих госпитализации, составила $0,27 \pm 1,31$ на 100 пациенто-лет [3, 6, 7].

Высокие показатели развития инфекционных заболеваний обуславливают активный поиск предикторов их развития.

Было установлено, что в 10–17% случаев терапия иФНО α прекращается по причине развития НЯ [7]. Данные мета-анализа 44 рандомизированных клинических исследований, проведенного T.L. Michaud и соавт. [8], также подтверждают более частую отмену иФНО α из-за НЯ по сравнению с плацебо или синтетическими БПВП: относительный риск (ОР) отмены составил 1,23 (95% доверительный интервал, ДИ 0,55–0,93). Риск серьезных инфекционных НЯ (СНЯ) при использовании иФНО α связан с длительностью их применения и наиболее высок в начале лечения. По данным британского регистра (BSRBR), серьезные инфекции чаще всего возникали в первые 90 дней терапии (ОР 4,6; 95% ДИ 1,8–11,9), риск сохранялся повышенным в течение 6 мес лечения (ОР 1,8; 95% ДИ 1,3–2,6). Сходные результаты были получены при анализе шведского регистра ARTIS [9]. Связь между риском серьезных инфекций и длительностью применения препарата прослежена и для ритуксимаба (РТМ). Как показало исследование французского общества ревматологов, около половины тяжелых инфекционных заболеваний возникли в первые 3 мес после введения этого препарата [10–12]. Терапия цертолизумаба пэголом (ЦЗП) и инфликсимабом (ИНФ) ассоциировалась со значимым повышением риска СНЯ (ОР 1,57; 95% ДИ 1,06–2,32) [12] и НЯ (ОР 1,55; 95% ДИ 1,01–2,35) [13].

В ряде наблюдательных исследований изучено влияние сопутствующих препаратов на риск развития серьезных инфекций. Так, в крупном когортном исследовании RECORD, проведенном в Италии, было отмечено, что при сопутствующем приеме метотрексата (МТ) риск госпитализации в связи с бактериальной инфекцией у больных РА, леченных иФНО α , был значительно ниже (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,99), чем у пациентов, не получавших МТ [14, 15]. Однако, по данным M.A.A. Machado и соавт. [16], применение МТ, наоборот, увеличивало риск возникновения инфекционных НЯ на 19%.

Использование глюкокортикоидов (ГК) было связано с нарастанием риска госпитализаций по поводу инфекционных осложнений (ОР 1,09 на каждый 1 мг дозы; 95% ДИ



Частота применения ГИБП, %. ТЦЗ – тоцилизумаб; АДА – адалимумаб; ЭТЦ – этанерцепт; АБЦ – абатацепт; ГЛМ – голимуаб¹

Frequency of bDMARDs use, %. ТЦЗ – tocilizumab; АДА – adalimumab; ЭТЦ – etanercept; АБЦ – abatacept; ГЛМ – golimumab

1,06–1,11) [14]. В другом исследовании прием ГК в дозе >7,5 мг (в пересчете на преднизолон) сопровождался увеличением риска инфекционных НЯ в 2,83 раза (95% ДИ 1,37–5,83) [16]. Негативный эффект ГК продемонстрирован и в других работах [17–19]. В исследовании J.A. Singh и соавт. [20] отмечено более чем 6-кратное возрастание риска нетуберкулезных оппортунистических инфекций при комбинированном лечении иФНОα и ГК в дозе >15 мг. Обнаружена связь между длительностью РА и риском отмены препаратов из-за НЯ [7].

Цель исследования – определение предикторов отмены ГИБП и тсБПВП ввиду развития НЯ у пациентов с РА.

Пациенты и методы. В исследование был включен 661 пациент с достоверным диагнозом РА, получавший лечение ГИБП и тсБПВП (тофацитиниб, ТОФА). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», протокол №8/2018 от 04.12.2018 г. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Частота применения ГИБП представлена на рисунке.

Среди лиц, включенных в исследование, преобладали женщины (85,8%), средний возраст пациентов составил $58,7 \pm 12,9$ года, средняя длительность заболевания – $15,2 \pm 9,6$ года, продолжительность лечения таргетными препаратами – 1365 ± 1126 дней (табл. 1). Большинство больных были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ; 81,2%), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; 49,0%), у 264 (40,0%) пациентов АЦЦП не исследовали (см. табл. 1).

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы Statistica (StatSoft Inc., США, 2014) версия 12.0 в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Поиск предикторов отмены таргетной терапии ввиду НЯ проводился в два этапа. На первом этапе с помощью метода Каплана–Майера были

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Параметр	Значение
Пол:	
женский	567 (85,8)
мужской	94 (14,2)
Начало заболевания:	
острое	321 (48,6)
постепенное	278 (42,0)
не уточнено	62 (9,4)
Средний возраст, годы, $M \pm SD$:	
на момент начала заболевания	$43,0 \pm 13,0$
на момент включения в исследование	$58,7 \pm 12,9$
АЦЦП:	
отсутствие	73 (11,0)
наличие	324 (49,0)
не исследованы	264 (40,0)
РФ:	
отсутствие	124 (18,8)
наличие	537 (81,2)
Рентгенологическая стадия:	
I	49 (7,4)
II	329 (49,8)
III	184 (27,8)
IV	99 (15,0)
Ревматоидные узелки:	
наличие	184 (27,8)
отсутствие	477 (72,2)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе.

отобраны показатели, которые демонстрировали наибольшую значимую однофакторную связь с длительностью удержания на терапии. На втором этапе значимые независимые показатели были получены путем пошагового отбора переменных в рамках многофакторной модели пропорционального риска по Коксу.

Результаты. Проанализировано 146 случаев прекращения терапии ГИБП и тсБПВП по причине развития НЯ (табл. 2). Основную часть НЯ составили инфекционные заболевания – 35 (24%) случаев, на втором месте стояли аллергические реакции – 18 (12,3%). Также среди причин отмены терапии отмечены кожные реакции, поражение кроветворной системы, болезни печени и почек, аутоиммунные проявления. Летальный исход наступил у 4 (2,7%) пациентов.

Методом Каплана–Майера были отобраны показатели, которые демонстрировали наибольшую корреляцию со временем отмены препарата. К таким показателям были отнесены: проводимая терапия, пол, семейный статус, образование, социальный статус, события, связанные с дебютом заболевания (инфекции дыхательных путей, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, инфекции мочеполовой системы), температура, слабость, боль в спине (в дебюте заболевания и в последующем), серопозитивность по РФ, положительный титр АЦЦП, статус курения, доза и путь введения МТ, прием других БПВП, рентгенологическая стадия РА, наличие ревматоидных узелков, полиневропатия, утренняя скованность, масса тела, возраст.

¹Цветной рисунок к этой статье см. на сайте журнала: mj.ima-press.net

Таблица 2. НЯ, приведшие к отмене терапии ГИБП
Table 2. AEs leading to discontinuation of bDMARDs therapy

Группа НЯ	Проявления НЯ	Число пациентов, n (%)
Инфекции дыхательных путей	Пневмония, острый бронхит, ОРВИ, синусит, отит	17 (11,6)
Инфекции мягких тканей	Флегмона, бурсит, перипротезная инфекция	8 (5,5)
Обострение хронических вирусных инфекций	Опоясывающий герпес, хронический вирусный гепатит С, реактивация вируса простого герпеса	6 (4,1)
Туберкулез легких	–	1 (0,7)
Инфекции мочевыделительной системы	Хронический пиелонефрит, неуточненная инфекция мочевыделительной системы	3 (2,1)
Кожные реакции	Дерматит, экзема, сыпь, псориаз	24 (16,4)
Аллергические реакции	Ангионевротический отек, анафилактическая реакция	18 (12,3)
Инфузионные реакции	Анафилактическая реакция, артериальная гипотензия, гипертонический криз	12 (8,2)
Заболевания печени	Повышение уровня трансаминаз, лекарственно-индуцированный гепатит	7 (4,8)
Болезни почек	Нефропатия, повышение уровня креатинина	6 (4,1)
Поражение кроветворной системы	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения	8 (5,5)
Стоматит	Стоматит, афтозный стоматит, буллезный стоматит	3 (2,1)
Внесуставные проявления РА	Ревматоидные узелки	3 (2,1)
Аутоиммунные проявления	Волчаночноподобный синдром, полимиозит, алопеция, васкулит	5 (3,4)
Другие	Боль в груди, АГ, положительный диаскинтест, неспецифическое поражение легких, травма, дорсопатия, миалгия, ОИМ, сердечная недостаточность, амиотрофия, адентия, холецистит, опихомикоз, лимфома, ТЭЛА, тошнота	21 (14,4)
Летальный исход	–	4 (2,7)
Всего		146 (100)

Примечание. ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции; АГ – артериальная гипертензия; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Полученные факторы были включены в модель пропорционального риска по Коксу. Отмечено, что уровень образования коррелировал с выживаемостью терапии (чем выше уровень образования, тем лучше удержание на терапии; $p=0,022$). У пациентов с кишечными симптомами (диарея, запор, боль в животе и др.) и с болью в спине в дебюте заболевания показатели удержания на терапии ГИБП и тсБПВП были хуже ($p=0,002$ и $p=0,015$ соответственно), а у больных, получавших МТ и гидроксихлорохин, – лучше ($p=0,003$ и $p=0,001$ соответственно). Пациенты с ревматоидными узелками имели наибольший риск отмены лечения ($p<0,001$). Длительная утренняя скованность и высокие дозы ГК ассоциировались с высоким риском отмены препарата ($p=0,05$), а высокие дозы МТ, наоборот, – с низким ($p=0,009$).

Далее были выделены значимые независимые предикторы риска отмены ГИБП и тсБПВП из-за НЯ (табл. 3). Среди них – наличие ревматоидных узелков ($p<0,001$), высокие дозы ГК (прямая корреляция: при увеличении значений факторного признака – дозы ГК – происходило увеличение значений результативности – отмена терапии ввиду

НЯ; $p<0,001$), низкие дозы МТ (обратная связь: при увеличении значений факторного признака – дозы МТ – происходило уменьшение значений результативности – отмена терапии ввиду НЯ; $p=0,009$). Используемый таргетный препарат также имел значимую взаимосвязь с риском отмены терапии из-за НЯ: у ИНФ по сравнению с ЭТЦ ОР составил 6,46 (95% ДИ 3,62–11,52), у ЦЗП – 2,56 (95% ДИ 1,20–5,44), у АБЦ – 1,18 (95% ДИ 0,63–2,23), у АДА – 1,36 (95% ДИ 0,75–2,48), у РТМ – 0,54 (95% ДИ 0,26–1,16), у ТОФА – 0,45 (95% ДИ 0,15–1,35), у ТЦЗ – 0,75 (95% ДИ 0,36–1,55) (см. табл. 3). Во время статической обработки для сравнительной оценки препараты были распределены в алфавитном порядке, в связи с чем сравнение проводилось с ЭТЦ как с последним, стоящим в ряду. Относительно высокий риск прекращения приема ИНФ был обусловлен в большей степени возникновением инфузионных реакций и инфекционных осложнений, прекращение приема ЦЗП – инфекционными осложнениями.

В результате взаимонезависимыми достоверными предикторами риска отмены терапии из-за НЯ оказались: наличие

Таблица 3. Предикторы прекращения таргетной терапии из-за НЯ
Table 3. Predictors of discontinuation of targeted therapy due to AEs

Параметр	ОР (e ^B)	95% ДИ для ОР (e ^B)	p
Предиктор:			
доза ГК (в пересчете на преднизолон)	1,087	(1,046–1,129)	<0,001
ревматоидные узелки	1,433	(1,203–1,707)	<0,001
доза МТ	0,970	(0,948–0,992)	0,009
Таргетный препарат:			
АБЦ	1,187*	(0,632–2,230)	<0,001
АДА	1,364*	(0,749–2,483)	<0,001
ИНФ	6,467*	(3,629–11,525)	<0,001
РТМ	0,547*	(0,257–1,166)	<0,001
ТОФА	0,454*	(0,152–1,351)	<0,001
ТЦЗ	0,748*	(0,359–1,559)	<0,001
ЦЗП	2,561*	(1,206–5,440)	<0,001

*В сравнении с ЭТЦ.

ревматоидных узелков ($p < 0,001$), увеличение дозы ГК ($p < 0,001$), уменьшение дозы МТ ($p = 0,009$), а также принимаемый препарат (ИНФ и ЦЗП). Повышение дозы ГК на каждый 1 мг увеличивало риск отмены терапии на 8,7%, а снижение дозы МТ на каждый 1 мг – на 3%.

Полученные данные были преобразованы в формулу для расчета риска отмены ГИБП и тсБПВП из-за НЯ: $ОР отмены = ОР МТ(e^B)_{доза МТ} \times ОР ГК(e^B)_{доза ГК}$ (в пересчете на ПЗ) $\times ОР РУ(e^B)_{наличие РУ}$,

где ПЗ – преднизолон, РУ – ревматоидные узелки.

Например, минимальное расчетное значение ОР отмены ГИБП из-за НЯ при дозе МТ 25 мг/нед, отсутствии приема ГК и ревматоидных узелков будет равняться: $0,970^{25} \times 1,087 \times 1,433^0 = 0,466$. Если предположить, что пациент с наличием ревматоидных узелков не получает МТ и принимает преднизолон 10 мг/сут, то максимальный расчетный ОР отмены ГИБП из-за НЯ составит: $0,970 \times 1,087^{10} \times 1,433^1 = 3,25$.

В изучаемой когорте риск отмены ГИБП и тсБПВП можно считать средним (примерно равным 1), так как средняя доза МТ у пациентов, получающих препарат, равнялась 15 мг/нед, доза преднизолона – 6,25 мг/сут (среднее значение в когорте) и 72,1% больных не имели ревматоидных узелков.

Таким образом, данную формулу можно использовать для расчета возможного риска отмены ГИБП и тсБПВП у

пациентов с РА для персонализации таргетной иммуносупрессивной терапии.

Обсуждение. Основными НЯ, послужившими причиной отмены ГИБП и ТОФА в нашем исследовании, были инфекционные заболевания, аллергические реакции на введение препаратов, лекарственный гепатит, значимые изменения показателей крови, стоматит, что согласуется с причинами прекращения данной терапии в других исследованиях [21].

Отмечено, что прием ГК дозозависимо ассоциировался с вероятностью отмены препарата из-за НЯ. На связь ГК с инфекционными осложнениями указывалось ранее [20, 22]. Наибольшая вероятность отмены ГИБП по причине развития НЯ была установлена у ИНФ и ЦЗП [12, 13, 23]. По нашим данным, наибольший риск отмены лечения также наблюдался у пациентов, получавших ИНФ и ЦЗП.

Заключение. Применение ГИБП и тсБПВП сопряжено с риском развития НЯ. Выявление предикторов развития различных НЯ позволяет оценить риск их возникновения. Увеличение дозы МТ и уменьшение использования ГК способствуют предотвращению развития НЯ, связанных с ГИБП и тсБПВП. Выявленные существенные различия между ГИБП в отношении риска их отмены вследствие НЯ позволяют в каждом случае выбрать наиболее безопасный препарат.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Муравьева ЛА и др. Основания для отмены базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и тофацитиниба при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2018; 11(4):101-5. [Murav'ev YuV, Gridneva GI, Murav'eva LA, et al. Rationales for discontinuation of disease-modifying antirheumatic drugs, biologic agents, and tofacitinib in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018; 11(4):101-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-101-105
- Муравьев ЮВ. Какие неблагоприятные реакции на генно-инженерные биологические препараты относят к парадоксальным? Научно-практическая ревматология. 2018; 56(4):531-4. [Murav'ev YuV. What adverse reactions to biological agents are paradoxical? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56(4):531-4. (In Russ.)].
- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Mar; 35(3):387-93. Epub 2008 Feb 1.
- Van Vollenhoven RF, Emery P,ingham CO^{3rd}. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial program with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 1; 72(9):1496-502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956. Epub 2012 Nov 7.
- Quartuccio L. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *Journal of Advanced Research*. 2019; 15:87-93.
- Simon TA, Askling J, Lacaillie D. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(2):R67. doi: 10.1186/ar2984. Epub 2010 Apr 14.
- Souto A, Maneiro JR, Gymez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Mar; 55(3):523-34.

- doi: 10.1093/rheumatology/kev374.
Epub 2015 Oct 21.
8. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med.* 2014 Dec;127(12):1208-32. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.012. Epub 2014 Jun 17.
9. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):1101-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708. Epub 2017 Mar 15.
10. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2625-32. doi: 10.1002/art.27555.
11. Askling J, CM Fored, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct;66(10):1339-44. doi: 10.1136/ard.2006.062760. Epub 2007 Jan 29.
12. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):616-23. doi: 10.1136/ard.2010.137422. Epub 2010 Dec 21.
13. Singh JA, Wells GA, Christensen R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;2011(2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
14. Carrara G, Bortoluzzi A, Sakellariou G, et al. Risk of hospitalisation for serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Analysis from the RECOm linkage On Rheumatic Disease study of the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Jan-Feb;37(1):60-6. Epub 2018 Jul 18.
15. Iwanaga N, Arima K, Terada K, et al. Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Int J Rheum Dis.* 2017 Mar;20(3):346-52. doi: 10.1111/1756-185X.12348. Epub 2014 Apr 10.
16. Machado MAA, de Moura CS, Guerra SF, et al. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018 Mar 23;20(1):60. doi: 10.1186/s13075-018-1539-6.
17. Ceconi M, Ranza R, Titton DC, et al. Incidence of Infectious Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Biologic Drugs-Data From the Brazilian Registry for Biologics Monitoring. *J Clin Rheumatol.* 2020 Mar;26(2):73-8. doi: 10.1097/RHU.0000000000000935.
18. Lampropoulos CE, Orfanos P, Bournia VK. Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Mar-Apr;33(2):216-24. Epub 2015 Feb 9.
19. Sakai R, Cho SK, Nanki T, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther.* 2015 Mar 23;17(1):74. doi: 10.1186/s13075-015-0583-8.
20. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015 Jul 18;386(9990):258-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9. Epub 2015 May 11.
21. Canete JD, Hernandez MV, Sanmarti R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 Sep;17(9):1089-103. doi: 10.1080/14712598.2017.1346078. Epub 2017 Jul 17.
22. Leon L, Gomez A, Vadillo C. Severe adverse drug reactions to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Jan-Feb;36(1):29-35. Epub 2017 Jun 6.
23. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2015 Feb;74(2):354-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204128. Epub 2013 Nov 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.09.2022/17.11.2022/20.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кольцова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5202-4878>

Лукина Г.В. <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>

Шмидт Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>

Лыткина К.А. <https://orcid.org/0000-0001-9647-7492>

Жиляев Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>