



# К проблеме долгосрочной безопасности базисных противовоспалительных препаратов, применяемых в ревматологии

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. К проблеме долгосрочной безопасности базисных противовоспалительных препаратов, применяемых в ревматологии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (25): 26–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-25-26-35

*Количество новых препаратов и биоаналогов ежегодно возрастает, что осложняет выбор лечебной тактики в каждом отдельном случае и определяет необходимость изучения долгосрочной безопасности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов янус-киназ (иЯК). Понимание рисков терапии ГИБП позволило в период пандемии COVID-19 найти эффективные методы лечения тяжелых осложнений инфекции. Подавляющее большинство имеющихся данных свидетельствует о благоприятном профиле безопасности ГИБП. Применение иЯК у пациентов пожилого возраста или при наличии факторов риска ассоциировано с большей вероятностью сердечно-сосудистых осложнений, злокачественных новообразований и венозной тромбоземболии. Поэтому требуются четкие рекомендации, определяющие место этой группы лекарственных средств в терапии ревматических заболеваний. При сопоставимой эффективности современных антиревматических препаратов решающую роль в принятии клинического решения играет профиль безопасности как внутри класса, так и между разными классами лекарственных средств. Следовательно, после их назначения необходим регулярный контроль клинических и лабораторных параметров на протяжении всего периода лечения.*

**Ключевые слова:** *генно-инженерные биологические препараты, ревматоидный артрит, ингибитор янус-киназ, ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ингибиторы интерлейкина  $\beta$ , нежелательные явления, COVID-19*

**З**а последние 30 лет терапевтический арсенал ревматологов значительно расширился за счет внедрения в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1]. Количество новых препаратов и биоаналогов увеличивается ежегодно, что осложняет выбор лечебной тактики в каждом отдельном случае и определяет необходимость изучения эффективности и профиля безопасности ГИБП.

К настоящему моменту времени накоплен достаточный опыт для формирования суждения о долгосрочных эффектах некоторых ГИБП. Особый интерес вызывают данные о влиянии ГИБП на развитие *de novo* онкологических заболеваний, течение сердечно-сосудистой патологии, возникновение инфекционных осложнений и парадоксальных аутоиммунных реакций, таких как увеит, васкулит, воспалительные заболева-



ния кишечника и т.д. [2]. Необходимо отметить, что одним из самых дискуссионных вопросов остается долгосрочная безопасность ингибиторов янус-киназ (иЯК). Так, эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2021 г. сообщили о повышенном риске сердечно-сосудистых событий (ССС) и развития опухолевых заболеваний у пациентов, длительно получающих иЯК [2].

Новая волна научного интереса к ГИБП наблюдалась в период пандемии COVID-19, когда антиревматические препараты рассматривались с точки зрения возможности репозиционирования для лечения иммунных осложнений, вызванных данной инфекцией. Препараты из группы ингибиторов интерлейкина 6 (иИЛ-6) продемонстрировали удовлетворительную эффективность и были внесены в клинические рекомендации [3, 4].

Таким образом, изучение вопросов долгосрочной безопасности ГИБП и иЯК остается приоритетным в области ревматологии.

### **Ингибиторы фактора некроза опухоли $\alpha$**

В мировой клинической практике ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) применяются с 1998 г., а инфликсимаб является первым ГИБП, зарегистрированным в 2001 г. в нашей стране для лечения ревматологических больных.

В ряде исследований в процессе лечения иФНО- $\alpha$  у отдельных больных обнаруживались злокачественные новообразования, что вызывало настороженность в отношении соответствующего профиля безопасности [5]. Однако эти опасения не подтвердились в последующих долгосрочных исследованиях [6–8]. В настоящее время доминирует мнение о необходимости осторожного применения иФНО- $\alpha$  у пациентов, которые перенесли онкологическое заболевание. Так, Американская ассоциация ревматологов рекомендует применение иФНО- $\alpha$  только спустя пять лет и более после излечения от опухолевого процесса [9].

Среди нежелательных лекарственных реакций (НЛР), возникающих при применении иФНО- $\alpha$ , нередко наблюдается развитие инфекций носоглотки, придаточных пазух носа и мочевых путей, как правило не тяжелых [10, 11]. Описывались также более серьезные инфекционные заболевания: туберкулез, пневмония, эндокардит, сепсис, в том числе с летальным исходом [12–14]. Общим правилом на фоне терапии иФНО- $\alpha$  является сохранение настороженности в отношении возникновения любых инфекционных осложнений, а наличие сопутствующих клинически значимых инфекций служит противопоказанием для назначения таковой [15].

Перед применением ГИБП всем пациентам необходим скрининг на наличие инфекции, вызванной вирусом гепатита В (Hepatitis B Virus, HBV), с определением как минимум трех показателей (поверхностный антиген (HBsAg), антитела к поверхностному антигену (анти-HBs), антитела к ядерному антигену

(анти-HBc)) для отработки дальнейшей тактики ведения и предупреждения HBV-реактивации (HBV-р). Больные ревматологического профиля с хронической HBV-инфекцией (HBsAg+), которым предполагается назначение иФНО- $\alpha$ , входят в группу умеренного риска HBV-р (до 10% случаев), поэтому они должны в обязательном порядке получать противовирусную профилактику (обычно энтекавиром или тенофовиром), которую следует начинать за четыре недели до и продолжать в течение 6–12 месяцев после прекращения иммуносупрессивной терапии. Если же пациент, начинающий прием иФНО- $\alpha$ , равно как и других ГИБП, кроме ритуксимаба (РТМ) или иЯК, негативен по HBsAg и позитивен по анти-HBc, то ему рекомендуется частый мониторинг только вирусной нагрузки и ферментов печени вместо противовирусной профилактики. Последняя рекомендация является условной, поскольку неясно, перевешивает ли польза профилактики риск и стоимость данного лечения в указанной популяции пациентов [16].

Ингибиторы ФНО- $\alpha$  не усугубляют течение вирусного гепатита С (Hepatitis C Virus, HCV) [17], поэтому могут быть использованы у лиц с ревматическими заболеваниями и данной инфекцией. Примечательно, что этанерцепт, блокатор рецепторов к ФНО- $\alpha$ , ранее рассматривался в качестве адъюванта стандартной терапии у больных с HCV в связи со способностью улучшать ответ на противовирусные препараты [18]. Эта концепция не нашла применения в клинической практике, однако полученные данные характеризуют этанерцепт как препарат с благоприятным профилем безопасности при HCV.

Согласно данным литературы, иФНО- $\alpha$  имеют благоприятный профиль в отношении сердечно-сосудистых болезней. Так, D.H. Solomon и соавт. опубликовали данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) в когорте пациентов с активным ревматоидным артритом (РА), получавших метотрексат и иФНО- $\alpha$  или тройную терапию разными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [19]. Полученные с помощью позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии данные свидетельствовали об уменьшении воспалительных изменений в сосудистом русле в обеих исследуемых группах, что косвенно указывает на безопасность иФНО- $\alpha$  в отношении развития ССС. В то же время в двойном слепом исследовании при лечении указанными препаратами было отмечено явное усугубление среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточности с нарастанием частоты летального исхода [20]. Таким образом, применение иФНО- $\alpha$  у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не противопоказано после оценки соотношения «риск – польза», однако нецелесообразно при декомпенсированной сердечной патологии.

### **Ритуксимаб**

Ритуксимаб применяется для лечения таких ревматических заболеваний, как РА, системный васкулит, системный склероз, системная красная волчанка, бо-



лезнь Шегрена и IgG4-ассоциированные заболевания. Безопасность РТМ в отношении онкологических заболеваний была охарактеризована Р. Emery и соавт. в систематическом обзоре, включавшем данные восьми РКИ, двух долгосрочных наблюдательных исследований и одного открытого проспективного исследования, в которых с 2006 г. участвовали в общей сложности около 410 тыс. пациентов [21]. Было зарегистрировано 1739 онкологических заболеваний (7,4 на 1000 пациенто-лет), что, по мнению ученых, находилось в пределах ожидаемого диапазона. Увеличения риска развития онкологических заболеваний с течением времени или при проведении дополнительных курсов РТМ не отмечалось.

Согласно результатам сравнительных исследований безопасности различных ГИБП, лечение РТМ не ассоциировалось с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [22, 23]. Ранее эксперты FDA опубликовали сообщение о повышенном риске наступления серьезных ССС, таких как острый инфаркт миокарда, фибрилляция желудочков, кардиогенный шок, связанные с инфузией РТМ и развивающиеся в первые 24 часа от момента введения [24]. По мнению некоторых исследователей, инфузионные реакции и ССС чаще возникают у пациентов с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями [25, 26]. Таким образом, РТМ должен использоваться с особой осторожностью у пациентов с патологией сердечно-сосудистой или дыхательной системы. Введение препарата должно проводиться при постоянном контроле показателей витальных функций и низкой скорости инфузии.

В ходе наблюдательного исследования Т. Frisell и соавт. сопоставили безопасность разных ГИБП и синтетических БПВП [27]. У получавших РТМ отмечалась сравнительно большая частота развития серьезных инфекций и значимых ССС (взвешенное отношение рисков (ОР) 1,31 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,15–1,50 и 1,27 при 95% ДИ 1,04–1,55 соответственно), чем у применявших этанерцепт.

Повышенный риск тяжелого течения инфекционных заболеваний, связанный с применением РТМ, можно объяснить потенциальным влиянием на иммунный ответ организма. Анти-CD20-терапия нацелена на В-клетки, которые отвечают за выработку антител, в том числе тех, которые участвуют в нейтрализации вирусов, таких как SARS-CoV-2 [28, 29].

В настоящее время РТМ также рассматривается как препарат высокого риска HBV-р, причем не только при хроническом процессе, но и при разрешившейся инфекции. Согласно данным метаанализа, выполненного Х. Hong и соавт. и включавшего 2252 больных РА с перенесенной/разрешившейся HBV-инфекцией (отсутствие HBsAg и наличие анти-HBc), которые получали ГИБП и/или таргетные БПВП, суммарная частота случаев HBV-р составляла 2% [30]. При анализе подгрупп в зависимости от проводимой терапии частота HBV-р на фоне применения РТМ, абатацепта (АБА) и иЯК достигала 9,0% (95% ДИ 0,04–0,15;  $p = 0,03$ ), 6,0%

(95% ДИ 0,01–0,13;  $p = 0,19$ ) и 1,0% (95% ДИ 0,00–0,03;  $p = 0,19$ ) соответственно [30].

Важно отметить, что в некоторых случаях РТМ используется для лечения криоглобулинемического васкулита, вызванного гепатитом С [31, 32]. В то же время в литературе встречаются сообщения об активации HCV-инфекции на фоне терапии РТМ при РА [33, 34] и онкогематологических заболеваниях [35].

Пациентам с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом после назначения РТМ необходим регулярный мониторинг печеночных ферментов и вирусной нагрузки. Курацию таких больных должен осуществлять ревматолог совместно с гепатологом/инфекционистом. При недостаточно устойчивом вирусологическом ответе целесообразно присоединение противовирусной терапии [36].

Пандемия COVID-19 определила необходимость строгого подхода к назначению РТМ в связи с риском тяжелого течения инфекции у получающих анти-В-клеточную терапию [37, 38]. Показано, что применение РТМ повышало риск прорывной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у вакцинированных пациентов с РА [39]. Таким образом, при назначении РТМ необходимо учитывать не только ревматологические показания, но и наличие коморбидных заболеваний, а также эпидемиологический фон с целью своевременной разработки стратегий по снижению соответствующего риска.

## Ингибиторы интерлейкина 6

В настоящее время в России зарегистрированы четыре препарата из группы иИЛ-6 для лечения ревматических заболеваний, а именно: тоцилизумаб (ТЦЗ), сарилумаб, олокизумаб и левилимаб.

Олокизумаб и левилимаб продемонстрировали удовлетворительную эффективность. Однако данные об их долгосрочном влиянии пока отсутствуют.

Эффекты тоцилизумаба и сарилумаба изучены лучше. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют об удовлетворительной переносимости каждого из этих препаратов при длительном применении. Среди НЛР наиболее часто встречается нейтропения, преимущественно легкой или умеренной степени, не ассоциирующаяся с повышением инфекционного риска [40]. К.Л. Gron и соавт. в ходе наблюдательного когортного исследования сравнили риск развития серьезных инфекций у пациентов с РА, которые с 2010 по 2015 г. получали АБА, или РТМ, или ТЦЗ [41]. Инфекционный профиль всех исследуемых препаратов оказался благоприятным. Следует отметить, что включенные в исследование группы не были однородными. Так, получавшие РТМ были старше, имели большую продолжительность заболевания и частоту злокачественных новообразований в анамнезе. У применявших ТЦЗ исходно наблюдался более высокий уровень С-реактивного белка. Авторы исследования пришли к выводу, что риски различаются в зависимости от препарата (ТЦЗ < АБА < РТМ), однако их следует интерпретировать с осторожностью в связи



с небольшим количеством инфекционных событий и исходной неоднородностью групп.

Несмотря на то что иИЛ-6 наряду с эффективным снижением системного воспаления и активности заболевания повышают уровень липидов, ассоциация этих изменений с повышением атерогенных индексов и общего сердечно-сосудистого риска убедительно не доказана [42]. Кроме того, при длительном применении ТЦЗ, по-видимому, безопасен в отношении риска развития онкологических осложнений [42]. Соответствующие данные, касающиеся сарилумаба, требуют более длительного периода наблюдения.

Следует отметить, что высокая противовоспалительная эффективность и благоприятный профиль безопасности определили значимое место тоцилизумаба и сарилумаба в стратегии лечения тяжелых аутоиммунных осложнений COVID-19 [3].

### Ингибиторы интерлейкинов 17 и 12/23

Препараты из группы иИЛ-17 и иИЛ-12/23 применяются для лечения спондилоартритов (анкилозирующего, псориатического, нерентгенологического) и в целом имеют удовлетворительный профиль безопасности. Так, результаты РКИ, в котором оценивались эффекты устекинумаба (иИЛ-12/23) и иФНО- $\alpha$ , показали аналогичный профиль их безопасности [43]. Данные систематического обзора, включавшего шесть РКИ с применением иИЛ-12/23, подтвердили отсутствие статистических различий в отношении риска развития серьезных НЛР по сравнению с плацебо, за исключением повышения уровня трансаминаз – ОР 1,69 (95% ДИ 1,29–2,23) [44].

Ключевой проблемой терапии иИЛ-17 является риск развития воспалительного заболевания кишечника. Ретроспективный анализ отчетности FDA о нежелательных реакциях позволил выявить повышенный риск развития воспалительного заболевания кишечника *de novo* или его обострения у пациентов, получавших секукинумаб или иксекизумаб (ОР 2,13 (95% ДИ 1,96–2,30) и 2,79 (95% ДИ 2,39–3,27) соответственно) [45]. В то же время в систематическом обзоре в отношении безопасности иИЛ-17 за период с 2013 по 2018 г. продемонстрирован низкий риск возникновения или обострения воспалительного заболевания кишечника (0,4%), в целом сопоставимый с заболеваемостью этой патологией у пациентов со спондилоартритами [46]. Таким образом, вопрос о применении иИЛ-17 необходимо решать в каждом отдельном случае с учетом наличия факторов риска развития воспалительного заболевания кишечника.

На сегодняшний день известно, что мутации генов, определяющих выработку ИЛ1-7/-12/23, ассоциированы с риском кожных инфекций, вызванных золотистым стафилококком или вирусами герпес-группы [47]. Поэтому было высказано предположение о повышенном риске указанных осложнений у получающих иИЛ-17 и иИЛ-12/23. Действительно, данные эпиднадзора Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют об увеличении частоты бактериальных

кожных инфекций, инфекции Herpes simplex и Herpes zoster (HZ) при терапии иИЛ-17 или иИЛ-12/23 по сравнению с лечением другими препаратами. Наибольший относительный риск бактериальных кожных инфекций отмечался у пациентов, получавших устекинумаб, инфекции простого герпеса – у лиц, применявших секукинумаб. Данные метаанализов и систематических обзоров подтвердили сохраняющийся риск развития кандидозного поражения кожи и слизистых оболочек. Общая частота поражения при применении иИЛ-17 у больных псориазом и псориатическим артритом составила 3,41 на 100 пациенто-лет [48].

Интересны также данные, представленные R.H. Woods и соавт. Так, целью французского общенационального когортного исследования была оценка сердечно-сосудистых осложнений у больных псориатическим артритом, получавших ГИБП [49]. Значимо повышенный риск ССС отмечался на фоне лечения иИЛ-12/23 (ОР 2,0 (95% ДИ 1,3–3,0)) и иИЛ-17 (ОР 1,9 (95% ДИ 1,2–3,0)) по сравнению с применением иФНО- $\alpha$ . Это можно трактовать как неблагоприятное влияние иИЛ-12/23/-17 или как кардиопротективный эффект иФНО- $\alpha$ . В то же время постмаркетинговые данные FDA позволяют предположить наличие не сообщенного ранее повышенного риска цереброваскулярных катастроф у получавших рисанкизумаб (иИЛ-23) (ОР 2,48 (95% ДИ 2,14–2,28)) [50]. Поскольку кардиометаболический профиль иИЛ-17 и иИЛ-23 практически одинаков [51], необходимы длительные исследования для более детального изучения влияния препаратов этих групп на ССС.

### Абатацепт

Удовлетворительный профиль безопасности АБА не вызывает сомнений у большинства исследователей [52]. В систематическом обзоре, в который вошли данные 13 РКИ, общая частота НЛР у пациентов, получавших АБА, была оценена как низкая по сравнению с другими ГИБП (ОР 0,93 (95% ДИ 0,84–1,03)) [53].

В ретроспективном когортном исследовании по оценке онкологических осложнений на фоне терапии АБА в группах со злокачественными новообразованиями в анамнезе и без таковых не было зафиксировано различий в частоте возникновения или рецидива онкопатологии. В то же время в общей группе отмечалась низкая базовая частота рака кожи [52]. Другое наблюдательное постмаркетинговое исследование АБА выявило повышенный риск развития меланомного рака кожи, но не злокачественных новообразований в целом [54].

В отношении инфекционных осложнений результаты исследований в основном были благоприятными. Так, в крупном постмаркетинговом исследовании безопасности АБА у пациентов с РА, включавшем данные семи европейских регистров, частота возникновения серьезных инфекций колебалась от 4 до 100 на 1000 пациенто-лет, а злокачественных новообразований – от 3 до 19 на 1000 пациенто-лет. Несмотря на разнородность исходных данных и отсутствие контрольной группы,



эти результаты соответствовали полученным в более ранних РКИ, которые характеризовали АБА как ГИБП с низким риском развития НЛР [55].

## Ингибиторы янус-киназ

На сегодняшний день группа иЯК насчитывает пять препаратов, которые подразделяются на селективные и неселективные с учетом избирательного воздействия на янус-киназы. К неселективным относятся барицитиниб (одобрен для лечения РА), тофацитиниб (ТОФА) (одобрен для лечения РА, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и ювенильного идиопатического артрита) и пефитиниб (одобрен в Японии и Корее для лечения РА). Группа селективных иЯК-1 включает упадацитиниб (одобрен при РА, псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, нерентгенологическом спондилоартрите) и филготиниб (одобрен в странах Европы и Японии для терапии РА). Одним из крупных постмаркетинговых проспективных исследований безопасности иЯК стало исследование ORAL Surveillance [2]. В нем сравнивалась переносимость ТОФА и иФНО- $\alpha$ . В исследование были включены больные РА в возрасте 50 лет и старше, у которых метотрекат оказался недостаточно эффективным. При оценке безопасности терапии выявлено увеличение частоты ССС (ОР 1,33 (95% ДИ 0,91–1,94)) и злокачественных новообразований (ОР 1,48 (95% ДИ 1,04–1,94)) в группе ТОФА по сравнению с группой иФНО- $\alpha$ . Эти данные послужили сигналом к дальнейшему изучению безопасности иЯК [56].

## Сердечно-сосудистые осложнения

Проведен анализ данных исследования ORAL Surveillance со стратификацией риска сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с ТОФА. Повышенный риск был выявлен у пациентов в возрасте 65 лет и старше (ОР 1,36 (95% ДИ 0,76–2,45)) по сравнению с более молодыми больными (ОР 0,95 (95% ДИ 0,55–1,64)), а также при наличии в анамнезе атеросклеротической болезни сердца (ОР 1,98 (95% ДИ 0,95–4,14)) [57]. L.E. Kristensen и соавт. стратифицировали исследуемую группу на подгруппы с высоким (возраст  $\geq$  65 лет, курящие) и низким (возраст менее 65 лет, некурящие) риском и выявили статистически значимое повышение риска ССС у получавших ТОФА, при этом только в подгруппе высокого риска (ОР 1,41 (95% ДИ 0,93–2,15)) [58].

Следует отметить, что в других исследованиях не выявлено статистически значимой связи между приемом иЯК и наступлением ССС. Так, по результатам когортного исследования, проведенного L. Hoisnard и соавт., не обнаружено значимого повышения риска ССС или венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов с РА, получавших иЯК (ТОФА или барицитиниб), по сравнению с больными, принимавшими иФНО- $\alpha$  [59]. Так, относительный риск для ССС составлял 1,0 (95% ДИ 0,7–1,5), для ВТЭ – 1,1 (95% ДИ 0,7–1,6) ( $p = 0,63$ ). При анализе подгрупп пациентов в возрасте старше 50 лет с наличием как минимум одного фактора сердечно-

сосудистого риска и старше 65 лет были получены аналогичные результаты, хотя ученые отметили, что имеющихся данных недостаточно для статистически значимого анализа [59].

Систематический обзор 66 РКИ, в который были включены данные об относительно молодых больных (средний возраст – 48,8 года) со средней продолжительностью проспективного наблюдения 10,5 месяца, показал увеличение риска развития ВТЭ у получавших иЯК по сравнению с принимавшими другие БПВП, но не плацебо [60]. Отношение шансов составляло 2,17 (95% ДИ 1,16–4,05). Аналогичные результаты, однако не достигшие статистической значимости, были получены и для ССС.

В исследовании ORAL Surveillance оценивалась также связь между воспалительной активностью РА и неблагоприятными событиями. Полученные данные свидетельствовали о том, что недостаточный контроль активности РА ассоциировался с риском развития ВТЭ независимо от применяемого препарата [61]. Риск ССС был количественно выше у пациентов с высокой активностью РА. Однако различия не достигли статистической значимости в связи с малым количеством данных. Кроме того, относительный риск для ССС, злокачественных новообразований, кроме немеланомного рака кожи, венозной тромбоэмболии и инфекционных осложнений увеличивался на 2–9% при каждом повышении концентрации СРБ в сыворотке крови на 5 мг/л [62].

Исходя из сказанного выше можно заключить, что повышение риска ССС и ВТЭ, продемонстрированное в исследовании ORAL Surveillance, может быть следствием проявления относительных протективных свойств иФНО- $\alpha$ . Данные литературы позволяют предположить, что иФНО- $\alpha$  могут снижать сердечно-сосудистый риск у пациентов с РА [63]. Ограничением исследования ORAL Surveillance стало отсутствие группы пациентов, получавших стандартные БПВП и не иФНО- $\alpha$ .

В исследовании RA-BUILD, посвященном дозозависимым эффектам барицитиниба, повышенный риск ВТЭ наблюдался у принимавших препарат в дозе 4 мг/сут. Однако в комплексном анализе безопасности риск ВТЭ был не выше, чем в популяции, независимо от дозы барицитиниба – 4 или 2 мг/сут. В то же время была установлена корреляция между эпизодами ВТЭ и пожилым возрастом, коморбидными состояниями (ожирением, хроническими заболеваниями легких, варикозным расширением вен), наличием ВТЭ в анамнезе и применением селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 [64, 65]. В этом исследовании риск ССС у пациентов, получавших барицитиниб, не превышал общепопуляционный [66].

Анализ данных фазы III клинического исследования упадацитиниба в программе SELECT-RA, в котором 54% больных относились к группе высокого риска по возрасту и статусу курения, показал, что, несмотря на повышенный риск ССС, ВТЭ и злокачественных новообразований, за исключением НЗ, он был соп-



ставим во всех группах терапии [67]. Аналогичный профиль безопасности наблюдался в исследованиях SELECT-PsA [68] и SELECT-AXIS2 [69], в которых оценивалась переносимость упадацитиниба у лиц с псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом соответственно.

Безопасность филготиниба в отношении ССС оценивается как удовлетворительная. Так, частота ССС и ВТЭ при применении этого ИЯК не отличалась от таковых адалимумаба (АДА), метотрексата и плацебо [64, 70].

### Злокачественные новообразования

Апостериорный анализ результатов исследования ORAL Surveillance показал, что повышенный риск злокачественных новообразований на фоне терапии ТОФА наблюдался преимущественно у пациентов 65 лет и старше и курильщиков, в том числе бывших [58]. При этом не отмечалось возрастания рассматриваемого риска при увеличении суточной и кумулятивной дозы ТОФА. Наиболее часто встречались опухоли легких, молочной железы и лимфопролиферативные заболевания. Стандартизованная частота солидных и гематологических злокачественных новообразований была аналогична той, которая наблюдалась у пациентов с РА высокой и умеренной активности, получавших ГИБП, в том числе иФНО- $\alpha$ , ТЦЗ, АБА, РТМ [64, 71]. F. Khosrow-Khavar и соавт. при проведении популяционного когортного исследования STAT-RA был воспроизведен дизайн исследования ORAL Surveillance, а также использованы данные реальной клинической практики [72]. В обеих когортах достоверного повышения риска развития злокачественных новообразований у получавших ТОФА по сравнению с принимавшими иФНО- $\alpha$  выявлено не было. Однако у первых отмечена тенденция к возрастанию частоты злокачественных новообразований. Авторы исследования предположили, что полученные результаты могут быть обусловлены относительно коротким временем наблюдения по сравнению с таковым в исследовании ORAL Surveillance – 10–11 месяцев vs четыре года.

В отношении других ИЯК результаты долгосрочных исследований также внушают оптимизм. Так, риск злокачественных новообразований на фоне терапии барицитинибом и адалимумабом, метотрексатом и плацебо был сопоставимым [65, 73].

### Инфекции

Развитие инфекционных осложнений, в первую очередь ассоциированных с HZ-вирусом, является частой НЛР при лечении ИЯК. Так, в исследовании ORAL Surveillance установлено увеличение частоты развития оппортунистических инфекций на фоне терапии ИЯК по сравнению с терапией иФНО- $\alpha$  (ОР 1,17 (95% ДИ 0,92–1,50)). В то же время повышенный риск серьезных инфекций наблюдался только при более высокой дозе ТОФА. Для дозы 10 мг ОР составлял 1,48 (95% ДИ 1,17–1,87) [2]. Кроме того, серьезные инфекции развивались чаще у получавших ТОФА в качестве терапии третьей линии по сравнению с его

применением во второй линии. Интересно, что заболеваемость HZ была выше в странах Азии, а риск развития инфекции коррелировал с терапией глюкокортикоидами, пожилым возрастом и курением и не различался в группах, получавших разные суточные дозы ТОФА. В то же время заболеваемость туберкулезом чаще отмечалась у пациентов, проживающих в эндемичных регионах, а общий риск был ниже, чем у пациентов, получавших иФНО- $\alpha$  [64, 74]. Следует отметить, что риск развития нетяжелых инфекций был выше при активном РА [62].

При длительном лечении барицитинибом или упадацитинибом наиболее часто отмечались пневмония, инфекции мочевых путей и HZ. При применении упадацитиниба показано дозозависимое увеличение риска развития указанных инфекций [64, 75]. Для барицитиниба прямой дозозависимый эффект имел место только в отношении риска обострения HZ. Одновременный прием глюкокортикоидов увеличивал риск этих инфекций [64, 65]. Интересно, что лечение филготинибом ассоциировалось с более низким риском HZ, чем применение других ИЯК, а риск возникновения серьезных инфекций не отличался от такового на фоне применения иФНО- $\alpha$  [64, 70].

### Сравнительные данные безопасности разных представителей класса

Несмотря на то что полученные в исследовании ORAL Surveillance данные относились только к ТОФА, осторожность в отношении высокого риска возникновения НЛР распространяется и на другие ИЯК. Профиль безопасности разных ИЯК у пациентов с РА проанализирован С. Alves и соавт. в систематическом обзоре, включавшем 42 РКИ. Существенных различий между ИЯК в отношении риска развития ССС или ВТЭ не обнаружено. Кроме того, не выявлено различий в отношении ССС между ИЯК и ГИБП, в том числе АБА, АДА, и БПВП (метотрексат) [76].

В ноябре 2022 г. Европейским агентством лекарственных средств было выпущено руководство, в котором даны рекомендации по использованию ИЯК с целью минимизации риска развития серьезных НЛР. В частности, следует избегать назначения ИЯК, включая ТОФА, барицитиниб, упадацитиниб и филготиниб, пациентам 65 лет и старше, с активным статусом курения или курильщикам в прошлом либо имеющим сердечно-сосудистую патологию или факторы риска развития злокачественных новообразований. При наличии факторов риска развития ВТЭ использовать ИЯК следует с осторожностью [77]. В более поздней редакции руководства (январь 2023 г.) отмечалось, что у пациентов с высоким риском ССС, ВТЭ и злокачественных новообразований возможно использование низких доз барицитиниба (2 мг/сут) [78]. Следует отметить, что в рекомендациях экспертов Европейской лиги против ревматизма по лечению РА 2023 г. содержится комментарий о том, что при назначении ИЯК «соответствующие факторы риска должны быть приняты во внимание» [79].



## Вывод

К настоящему моменту времени накоплено достаточно данных в отношении долгосрочного применения ГИБП, подавляющее большинство которых свидетельствует о благоприятном профиле безопасности этой группы антиревматических препаратов. Что касается иЯК, то, несмотря на полученные результаты, по-прежнему необходимы четкие рекомендации, определяющие место этой группы лекарственных средств в терапии ревматических заболеваний с учетом имеющихся рисков. Таким образом, назначение генно-инженерных или таргетных препаратов должно быть обоснованным и контролироваться с помощью оценки клинических и лабораторных параметров на протяжении всего периода лечения.

Несмотря на то что РКИ остаются золотым стандартом получения данных эффективности и безопасности разных методов лечения, краткосрочный период наблюдения и необходимость соответствовать критериям включения значительно ограничивают возможность распространения результатов на всю популяцию. Этих недостатков лишены проспективные наблюдательные исследования, в частности исследование ORAL Surveil-

lance. Их проведение позволяет собрать информацию за длительный временной интервал. Однако в этом случае следует учитывать большое количество переменных составляющих, таких как коморбидные заболевания, статус курения и область проживания.

Понимание рисков терапии ГИБП и иммунных механизмов патогенеза тяжелой формы COVID-19 легло в основу концепции репозиционирования противоревматических препаратов, что позволило в период пандемии найти эффективные методы лечения смертельно опасного заболевания [3, 80, 81].

Несмотря на достигнутый прогресс в изучении долгосрочной безопасности ГИБП, необходимы дальнейшие исследования как уже известных, так и недавно вошедших в клиническую практику препаратов. ❁

## Заявление о конфликте интересов

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.

## Литература

1. Gravallesse E.M., Firestein G.S. Rheumatoid arthritis – common origins, divergent mechanisms. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (6): 529–542.
2. Ytterberg S.R., Bhatt D.L., Mikuls T.R., et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (4): 316–326.
3. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023) // [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_347896](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896). Дата доступа – 29.04.2024.
4. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Лечение ревматоидного артрита в период пандемии COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 32–40.
5. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295 (19): 2275–2285.
6. Hellgren K., Baecklund E., Backlin C., et al. Rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphoma: is the risk still increased? *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (4): 700–708.
7. Huss V., Bower H., Hellgren K., et al. Cancer risks with JAKi and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: a national real-world cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (7): 911–919.
8. Huss V., Bower H., Wadstrom H., et al. Short- and longer-term cancer risks with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs as used against rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2022; 61 (5): 1810–1818.
9. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (1): 1–26.
10. Galloway J.B., Hyrich K.L., Mercer L.K., et al. 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).* 2011; 50 (1): 124–131.
11. Grijalva C.G., Kaltenbach L., Arbogast P.G., et al. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49 (1): 82–90.
12. Leombruno J. The challenges of quantifying the risk of serious infection with tumor necrosis factor antagonist therapy. *J. Rheumatol.* 2010; 37 (5): 887–889.
13. Bernatsky S., Habel Y., Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J. Rheumatol.* 2010; 37 (5): 928–931.
14. Greenberg J.D., Reed G., Kremer J.M., et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (2): 380–386.



15. Kim S.Y., Solomon D.H. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6 (3): 165–74.
16. Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Хронический гепатит В при ревматических заболеваниях: вопросы скрининга и реактивации инфекции. *Терапевтический архив.* 2024; 96 (5): 523–530.
17. Teixeira L., Fonseca C., Sousa S., et al. Safety of etanercept in the treatment of rheumatic disease patients with hepatitis C virus infection. *Acta Reumatol. Port.* 2018; 43 (2): 159–160.
18. Zein N.N. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Hepatol.* 2005; 42 (3): 315–322.
19. Solomon D.H., Giles J.T., Liao K.P., et al. Reducing cardiovascular risk with immunomodulators: a randomised active comparator trial among patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (3): 324–330.
20. Chung E.S., Packer M., Lo R.H., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure. *Circulation.* 2003; 107 (25): 3133–3140.
21. Emery P., Furst D.E., Kirchner P., et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab: analyses of global postmarketing safety data and long-term clinical trial data. *Rheumatol. Ther.* 2020; 7 (1): 121–131.
22. Ozen G., Pedro S., Michaud K. The risk of cardiovascular events associated with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2021; 48 (5): 648–655.
23. Delcoigne B., Ljung L., Provan S.A., et al. Short-term, intermediate-term and long-term risks of acute coronary syndrome in cohorts of patients with RA starting biologic DMARDs: results from four Nordic countries. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (6): 789–797.
24. Rituxan® (rituximab). Highlights of prescribing information // [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/103705s4651bl.pdf#page=56](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103705s4651bl.pdf#page=56).
25. Giuggioli D., Lumetti F., Colaci M., et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14 (11): 1072–1078.
26. Sharif K., Watad A., Bragazzi N.L., et al. Anterior ST-elevation myocardial infarction induced by rituximab infusion: a case report and review of the literature. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017; 42 (3): 356–362.
27. Frisell T., Bower H., Morin M., et al. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (5): 601–610.
28. Ye Y., Yue X., Krueger W.S., et al. Factors associated with severe COVID-19 among patients with rheumatoid arthritis: a large, nationwide electronic health record cohort study in the United States. *Adv. Ther.* 2023; 40 (9): 3723–3738.
29. Kow C.S., Ramachandram D.S., Hasan S.S., Thiruchelvam K. Systematic review and meta-analysis of anti-CD20 treatments in patients with COVID-19: an assessment of severe illness and mortality outcomes. *Inflammopharmacology.* 2023; 31 (6): 3339–3355.
30. Hong X., Xiao Y., Xu L., et al. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-/HBeAb+ patients after biologic or JAK inhibitor therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Immun. Inflamm. Dis.* 2023; 11 (2): e780.
31. Taha R., El-Haddad H., Almuallim A., et al. Systematic review of the role of rituximab in treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis, hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, ankylosing spondylitis, and Raynaud's phenomenon. *Open Access Rheumatol.* 2017; 9: 201–214.
32. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Ревматические проявления при хроническом вирусном гепатите С: современный взгляд на проблему. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (29): 14–20.
33. Lin K.M., Lin J.C., Tseng W.Y., Cheng T.T. Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation in rheumatoid arthritis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2013; 46 (1): 65–67.
34. Liao T.L., Hsieh S.L., Chen Y.M., et al. Rituximab may cause increased hepatitis C virus viremia in rheumatoid arthritis patients through declining exosomal microRNA-155. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (8): 1209–1219.
35. Miyashita K., Hongo Y., Nakashima A., et al. Fatal hepatitis C after chemotherapy in a patient with malignant lymphoma: possible reactivation of seronegative occult hepatitis C virus infection due to chemotherapy. *Intern. Med.* 2021; 60 (10): 1533–1539.
36. Covic A., Caruntu I.D., Burlacu A., et al. Therapeutic potential of rituximab in managing hepatitis C-associated cryoglobulinemic vasculitis: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (21): 6806.
37. Sparks J.A., Wallace Z.S., Seet A.M., et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (9): 1137–1146.
38. Singh N., Madhira V., Hu C., et al. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Semin. Arthritis Rheum.* 2023; 58: 152149.
39. Schiff A.E., Wang X., Patel N.J., et al. Immunomodulators and risk for breakthrough infection after third COVID-19 mRNA vaccine among patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2024; 83 (5): 680–682.
40. Maioli G., Caporali R., Favalli E.G. Lessons learned from the preclinical discovery and development of sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin. Drug Discov.* 2022; 17 (8): 799–813.



41. Gron K.L., Arkema E.V., Glintborg B., et al. Risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care with abatacept, rituximab and tocilizumab in Denmark and Sweden. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78 (3): 320–327.
42. Kim S.C., Pawar A., Desai R.J., et al. Risk of malignancy associated with use of tocilizumab versus other biologics in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49 (2): 222–228.
43. Gossec L., Siebert S., Bergmans P., et al. Persistence and effectiveness of the IL-12/23 pathway inhibitor ustekinumab or tumour necrosis factor inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: 1-year results from the real-world PsABio study. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (6): 823–830.
44. Huang X., Shentu H., He Y., et al. Efficacy and safety of IL-23 inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Immunol. Res.* 2023; 71 (4): 505–515.
45. Deng Z., Wang S., Wu C., Wang C. IL-17 inhibitor-associated inflammatory bowel disease: a study based on literature and database analysis. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1124628.
46. Caron B., Jouzeau J.Y., Miossec P., et al. Gastroenterological safety of IL-17 inhibitors: a systematic literature review. *Expert Opin. Drug Saf.* 2022; 21 (2): 223–239.
47. Davidson L., Van den Reek J.M.P.A., Van Hunsel F., et al. Global risk of bacterial skin infections and herpesviridae infections with ustekinumab, secukinumab, and tumour necrosis factor-alpha inhibitors: spontaneous reports of adverse drug reactions from the World Health Organization Pharmacovigilance Center. *Acta Derm. Venereol.* 2022; 102: adv00648.
48. Pina Vegas L., Le Corvoisier P., Penso L., et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients initiating biologics/apremilast for psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2022; 61 (4): 1589–1599.
49. Woods R.H. Potential cerebrovascular accident signal for risankizumab: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2023; 89 (8): 2386–2395.
50. Wu S., Xu Y., Yang L., et al. Short-term risk and long-term incidence rate of infection and malignancy with IL-17 and IL-23 inhibitors in adult patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1294416.
51. Kridin K., Mruwat N., Thaci D., et al. The cardiometabolic safety of interleukin 23 versus interleukin 17 inhibitors in psoriasis: a large-scale global cohort study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2023; 37 (5): e683–e685.
52. Kunishita Y., Ichikawa K., Uzawa Y., et al. Efficacy and safety of abatacept in patients with rheumatoid arthritis with previous malignancy. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2023; 15: 1759720X231186874.
53. Mohamed Ahamada M., Wu X. Analysis of efficacy and safety of abatacept for rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2023; 41 (9): 1882–1900.
54. De Gernay S., Bagheri S., Despas F., et al. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a world observational postmarketing study. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59 (9): 2360–2367.
55. Dominique A., Hetland M.L., Finckh A., et al. Safety outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept: results from a multinational surveillance study across seven European registries. *Arthritis Res. Ther.* 2023; 25 (1): 101.
56. Tokareva K., Reid P., Yang V., et al. JAK inhibitors and black box warnings: what is the future for JAK inhibitors? *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2023; 19 (11): 1385–1397.
57. Charles-Schoeman C., Buch M.H., Dougados M., et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): 119–129.
58. Kristensen L.E., Danese S., Yndestad A., et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (7): 901–910.
59. Hoisnard L., Lebrun-Vignes B., Maury S., et al. Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 7140.
60. Maqsood M.H., Weber B.N., Haberman R.H., et al. Cardiovascular and venous thromboembolic risk with janus kinase inhibitors in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ACR Open Rheumatol.* 2022; 4 (10): 912–922.
61. Charles-Schoeman C., Fleischmann R., Mysler E., et al. Risk of venous thromboembolism with tofacitinib versus tumor necrosis factor inhibitors in cardiovascular risk-enriched rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol.* 2024.
62. Karpouzas G.A., Szekanecz Z., Baecklund E., et al. Rheumatoid arthritis disease activity and adverse events in patients receiving tofacitinib or tumor necrosis factor inhibitors: a *post hoc* analysis of ORAL Surveillance. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2023; 15: 1759720X231201047.
63. Barnabe C., Martin B.J., Ghali W.A. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (4): 522–529.
64. Szekanecz Z., Hamar A., Soós B. Safety issues of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Immunol. Q.* 2021; 13: 5–20.
65. Taylor P.C., Takeuchi T., Burmester G.R., et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (3): 335–343.
66. Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R., et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (7): 1042–1055.



67. Fleischmann R., Curtis J.R., Charles-Schoeman C., et al. Safety profile of upadacitinib in patients at risk of cardiovascular disease: integrated post hoc analysis of the SELECT phase III rheumatoid arthritis clinical programme. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (9): 1130–1141.
68. McInnes I.B., Kato K., Magrey M., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with psoriatic arthritis: 2-year results from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *Rheumatol. Ther.* 2023; 10 (1): 275–292.
69. Deodhar A., Van den Bosch F.E., Poddubnyy D., et al. Upadacitinib for the treatment of active nonradiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022; 400 (10349): 369–379.
70. Winthrop K.L., Tanaka Y., Takeuchi T., et al. Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (2): 184–192.
71. Maneiro J.R., Souto A., Gomez-Reino J.J. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 47 (2): 149–156.
72. Khosrow-Khavar F., Desai R.J., Lee H., et al. Tofacitinib and risk of malignancy: results from the safety of tofacitinib in routine care patients with rheumatoid arthritis (STAR-RA) study. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (10): 1648–1659.
73. Harigai M., Takeuchi T., Smolen J.S., et al. Safety profile of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with over 1.6 years median time in treatment: an integrated analysis of phases 2 and 3 trials. *Mod. Rheumatol.* 2020; 30 (1): 36–43.
74. Cohen S.B., Tanaka Y., Mariette X., et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open.* 2020; 6 (3): e001395.
75. Serhal L., Edwards C.J. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (1): 13–25.
76. Alves C., Penedones A., Mendes D., et al. Risk of cardiovascular and venous thromboembolic events associated with janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J. Clin. Rheumatol.* 2022; 28 (2): 69–76.
77. European Medicines Agency. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders // <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic-inflammatory-disorders> (23 May 2024).
78. European Medicines Agency Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 9–12 January 2023 // <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-9-12-january-2023> (23 May 2024).
79. Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bergstra S.A., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): 3–18.
80. Аронова Е.С., Белов Б.С. Противоревматические препараты и COVID-19: разочарования и надежды. *Медицинский совет.* 2021; 10: 134–139.
81. Аронова Е.С., Белов Б.С. Перспективы применения ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  у больных COVID-19. *Современная ревматология.* 2021; 15 (2): 89–93.

### On the Problem of Long-Term Safety of Basic Anti-Inflammatory Drugs Used in Rheumatology

E.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Eugenia S. Aronova, eugpoz@mail.ru

*The number of new drugs and biosimilars increases every year, which complicates the choice of treatment tactics in each individual case and determines the need to study the long-term safety of biologics and Janus kinase inhibitors (JK-i). Understanding the risks of biological therapy made it possible to find effective methods for treating severe complications of COVID-19 during the pandemic. Most available data indicate a favorable safety profile of biologically active biological agents. The use of JK-i in elderly patients or in the presence of risk factors demonstrates a greater likelihood of cardiovascular complications, the development of malignant neoplasms and venous thromboembolism. Clear recommendations are needed to determine the place of this group of drugs in the treatment of rheumatic diseases, considering the existing risks. Given the comparable effectiveness of modern antirheumatic drugs, different safety profiles both within and between drug classes play a decisive role in clinical decision making. Therefore, after prescribing these drugs, regular monitoring of clinical and laboratory parameters is necessary throughout the entire duration of treatment.*

**Keywords:** biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, rheumatoid arthritis, janus kinases inhibitor, tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors, interleukin 6 inhibitors, adverse events, COVID-19