

Переносимость инфликсимаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике

Аронова Е.С.¹, Лукина Г.В.^{1,2}, Сигидин Я.А.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²86, Enthusiasts Shosse, Moscow 111123

Контакты:
Евгения Сергеевна Аронова;
eugpoz@mail.ru

Contact:
Evgenia Aronova;
eugpoz@mail.ru

Поступила 25.08.19

Широкий спектр генно-инженерных биологических препаратов, введенных в клиническую ревматологию за последние годы, обуславливает особый интерес к их переносимости. В статье представлены собственные данные авторов, а также обзор зарубежной литературы, посвященной данному вопросу.

Цель исследования – проанализировать переносимость инфликсимаба (ИНФ) у больных ревматоидным артритом (РА) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В анализ было включено 135 больных РА, получавших ИНФ в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами или в виде монотерапии.

Результаты и обсуждение. Общая переносимость ИНФ была удовлетворительной. Неблагоприятные реакции (НР) отмечались в 28,1% случаев, в том числе у 19 (14,1%) пациентов – серьезные НР, потребовавшие отмены препарата.

Заключение. Наилучшая переносимость отмечалась при использовании комбинации ИНФ и метотрексата. Авторы обращают внимание на необходимость врачебного осмотра перед каждым введением препарата.

Ключевые слова: биологическая терапия; генно-инженерные биологические препараты; инфликсимаб; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; неблагоприятные реакции; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Аронова ЕС, Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Переносимость инфликсимаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):31-36.

INFLIXIMAB TOLERANCE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE
Aronova E.S.¹, Lukina G.V.^{1,2}, Sigidin Ya.A.¹

A wide range of biological agents recently introduced into clinical rheumatology determines a special interest in their tolerance. The paper presents the authors' own data, as well as a review of foreign literature on this issue.

Objective: to analyze the tolerability of infliximab (INF) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in real clinical practice

Subjects and methods. The analysis included 135 RA patients receiving INF alone or in combination with disease-modifying antirheumatic drugs.

Results and discussion. The total tolerance of INF was satisfactory. Adverse reactions (ARs) were noted in 28.1% of cases, including in 19 (14.1%) patients who had serious ARs that required drug discontinuation.

Conclusion. The best tolerance was observed with a combination of INF and methotrexate. The authors draw attention to the need for medical examination prior to each drug administration.

Keywords: biological therapy; biological agents; infliximab; tumor necrosis factor- α inhibitors; adverse reactions; rheumatoid arthritis.

For reference: Aronova ES, Lukina GV, Sigidin YaA. Infliximab tolerance in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):31-36 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-31-36

Основанием для создания и использования в клинической практике препарата инфликсимаб (ИНФ) послужило выявление важнейшей роли фактора некроза опухоли α (ФНО α) в развитии иммуновоспалительных процессов. Одним из первых ингибиторов ФНО α явился ИНФ. Он представляет собой химерное (состоящее на 75% из человеческого и на 25% из мышиноного белка) антитело к ФНО α . Успех его применения доказал правильность исходных теоретических предположений и во многом обусловил создание других генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе с иным механизмом действия.

ИНФ применяется в мировой клинической практике с 1998 г. и является первым ГИБП, зарегистрированным в 2001 г. в нашей стране для лечения больных ревматическими заболеваниями. К настоящему моменту нако-

плен большой опыт успешного применения ИНФ у больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом, псориазом и псориазическим артритом, при болезни Крона и язвенном колите у взрослых, детей и подростков.

Естественно, что введение в практику принципиально нового препарата с неизвестным ранее механизмом действия заставило уделить особое внимание изучению спектра неблагоприятных реакций (НР), возникающих на фоне его применения. Полученные при этом данные имеют важное значение для оценки переносимости не только данного препарата, но и всего класса ингибиторов ФНО α . Они помогают определить их место в современной антиревматической терапии.

Цель исследования – проанализировать переносимость ИНФ у больных РА в реальной клинической практике.

Материал и методы

Мы провели собственное исследование переносимости терапии ИНФ у 135 пациентов (114 женщин и 21 мужчина) с РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. У всех больных до включения в исследование была неэффективна предшествующая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В качестве базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) 105 пациентов получали метотрексат (МТ) в дозе 7,5–25 мг/нед (в среднем 10,8 мг/нед), 23 – другие БПВП, в том числе лефлуномид 20 мг/сут, сульфасалазин 2 г/сут, плаквенил 200 мг/сут, а также их комбинации. Семи больным ИНФ назначался без сопутствующих БПВП; 69 пациентов, помимо ИНФ, получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе $6,9 \pm 2,9$ мг/сут в пересчете на преднизолон. Выбыли из исследования в связи с первичной или вторичной неэффективностью ИНФ 22,2% пациентов.

Результаты

НР были зарегистрированы у 28,1% больных. Относительно частыми НР были инфузионные реакции, включая снижение артериального давления (АД) на 10–20 мм рт. ст. от исходного, тахикардия, ощущение жара, наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 15 (11%) пациентов.

НР, не требовавшие отмены препарата, были зарегистрированы у 4 (2,9%) пациентов. У одной из них на фоне лечения отмечались частые острые респираторные вирусные инфекции. У другой после 7-й инфузии развился бронхит, который сопровождался herpes labialis, а после 9-й инфузии ИНФ наблюдалась эритематозная сыпь и зуд в месте введения препарата. У третьей пациентки после 4-й инфузии развился кандидозный стоматит, в дальнейшем не рецидивировавший, несмотря на продолжение лечения ИНФ. В четвертом случае у больного в области шеи развился локализованный очаг разноцветного лишая, быстро регрессировавший на фоне местной терапии.

Только у 19 (14,1%) пациентов отмечались серьезные НР, требовавшие отмены ИНФ, и в одном случае зафиксирована гибель пациентки по причине, не связанной с лечением ИНФ (декомпенсация хронической почечной недостаточности вследствие вторичного амилоидоза). Среди серьезных НР с наибольшей частотой встречались аллергические и анафилактикоидные реакции (у 8 пациентов). У одной из них во время 4-й инфузии развились коллапс, выраженные боли в мышцах и усиление болей в суставах. Отек Квинке возник у одной больной во время 5-й инфузии. Еще в двух случаях ИНФ был отменен в связи с развитием крапивницы и выраженного кожного зуда. У одного пациента после 6-й инфузии ИНФ локально отмечался аллергический васкулит в области нижней трети правой голени. У двух больных ИНФ был отменен в связи с возникновением значительной одышки во время его введения. У одной пациентки отмечалось развитие фиксированной

токсидермии в подмышечных областях с последующим распространением на боковые стороны и субмаммарные складки с двух сторон.

Второе место по частоте занимали серьезные инфекционные НР, отмечавшиеся у 7 (5,2%) пациентов. У двух из них наблюдалось развитие гнойного артрита (у одной – после 6-й инфузии, у другой – после 8-й), в обоих случаях потребовались госпитализация и длительное лечение. У одной пациентки после первой инфузии ИНФ развился фурункулез. В других случаях мы наблюдали абсцедирующую пневмонию, гнойный бронхит и гнойный бурсит в области I плюснефалангового сустава. Еще у одной пациентки зафиксировано развитие гнойного артрита I плюснефалангового сустава справа и флегмоны правой стопы.

У двух пациенток (1,5%) мы наблюдали кардиологические симптомы на фоне инфузии ИНФ или вскоре после нее. У одной из них после первой инфузии возникла мерцательная аритмия. У другой, также после первой инфузии, появились боли в области сердца без признаков патологии по данным электрокардиографии.

В двух случаях (1,5%) отмена ИНФ была связана с кожным поражением. У одной больной после 7-й инфузии появились псориатические бляшки в области локтевых суставов, которые в дальнейшем не прогрессировали. У другой пациентки после второй инфузии развились симметричные язвы нижних третей голени.

Мы отдельно рассмотрели частоту возникновения НР на фоне сочетания различных БПВП и ИНФ, а также на фоне монотерапии ИНФ. Из таблицы видно, что НР чаще возникали на фоне сочетанной терапии лефлуномидом и ИНФ (37,5%) по сравнению как с комбинацией МТ и ИНФ ($p=0,01$), так и с монотерапией ИНФ ($p=0,06$). Между группами монотерапии ИНФ и сочетанной терапии (ИНФ+МТ) значимых различий по частоте возникновения НР не выявлено ($p=0,4$).

Обсуждение

Ниже рассматриваются основные НР ИНФ по данным литературы.

Инфузионные реакции. Инфузионные реакции являются наиболее частым вариантом НР. Они возникают во время введения ИНФ или в течение первых нескольких часов после инфузии. К ним относятся озноб и повышение температуры тела (иногда до 40 °С), головная боль, кожная сыпь (у части больных – с зудом), ощущение прилива крови к лицу и гиперемия лица, артралгии, боль в мышцах, артериальная гипертензия или гипотензия, тошнота, рвота, отеки, головокружение, дисфагия, одышка, боль в животе или в пояснице, стеснение в груди или горле, бронхоспазм, отек Квинке. У некоторых пациентов падение АД достигало степени глубокого коллапса. В отдельных случаях клиническая картина соответствовала развивающемуся анафилактическому шоку. Значительная часть инфузионных НР в случаях нерезкой выраженности не требовали отмены лечения [1].

Инфекции. В процессе лечения ИНФ нередко наблюдается развитие инфекций – как правило, нетяжелых (носоглотки, придаточных пазух носа, мочевых путей) [2]. Описывались также более серьезные заболевания: пневмония, эндокардит, сепсис, в том числе с летальными исходами [2–4]. С.С. Grijalva и соавт. [5] показали, что лечение ИНФ у больных РА ассоциировано со значительно большим риском возникновения серьезных инфекционных НР по сравнению с этанерцептом (ЭТЦ) [скорректированное

Частота возникновения НР в зависимости от характера терапии

Сопутствующие БПВП	Частота НР
МТ	14,3% (15/105)
Лефлуномид	37,5% (6/16)
Нет	12,4% (2/14)

отношение рисков (сОР) 1,26; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,47] или адалимумабом (АДА; сОР 1,23; 95% ДИ 1,02–1,48), в то время как между ЭТЦ и АДА значимых различий не выявлено.

В 2017 г. Hongxing Liao и соавт. [6] опубликовали результаты метаанализа 12 статей, посвященных оценке частоты возникновения инфекционных НР у больных РА, получающих различные ингибиторы ФНО α (ИНФ, АДА, ЭТЦ). В восьми работах, включая три сравнительных исследования ЭТЦ и ИНФ, одно – ЭТЦ и АДА и четыре – всех трех препаратов, сообщалось о повышении риска развития серьезных инфекций у больных, получавших ИНФ или АДА, по сравнению с больными, получавшими ЭТЦ [отношение рисков (ОР) 0,63; 95% ДИ 0,40–0,97; $p=0,04$]. В шести исследованиях из двенадцати было показано, что лечение ЭТЦ сопряжено с меньшим риском развития туберкулезной инфекции по сравнению как с объединенной группой ИНФ и АДА, так и с ИНФ отдельно (ОР 0,19; 95% ДИ 0,06–0,56; $p=0,003$).

Туберкулез. Туберкулез привлекает особое внимание среди инфекционных НР, тем более что на экспериментальных моделях показана защитная роль ФНО α по отношению к этой инфекции [7]. Риск развития туберкулеза у больных РА при лечении антагонистами ФНО α по сравнению с пациентами, которые их не получают, составляет 4,35–8,5 [8]. Существенно, что на фоне терапии этими препаратами частота туберкулеза заметно выше, чем заболеваемость другими тяжелыми инфекциями [9]. Поэтому до назначения ИНФ необходимо оценить риск развития туберкулеза у каждого пациента [10].

Вирусные инфекции. При наличии признаков гепатита В ИНФ определенно не показан [11]. Так, по данным R. Perez-Alvarez и соавт. [12], реактивация гепатита В произошла у 35 из 89 (39%) HbSAg-позитивных пациентов, получавших ингибиторы ФНО α . Частота реактивации гепатита В у носителей HbSAg была в 7 раз выше, чем у реконвалесцентов. На фоне профилактической противовирусной терапии она была значительно ниже, чем у тех пациентов, которым такое лечение не проводилось (23 и 62% соответственно). Отдельно отмечалось, что, по сравнению с ЭТЦ, ИНФ ассоциировался с более высокой частотой гепатотоксичностью (около 5% пациентов погибли в результате развившейся печеночной недостаточности). Сходные данные получены и другими исследователями [13]. Имеются сообщения о тяжелых обострениях гепатита В после применения ИНФ, вызвавших летальный исход [14]. В то же время существуют работы, иллюстрирующие безопасность применения ИНФ у HbSAg-негативных носителей anti-HBc α [15].

Представляют интерес также данные, касающиеся применения ИНФ у больных гепатитом С. Так, M. Pomplil и соавт. [16] отмечают безопасность применения ингибиторов ФНО α у этой группы больных, за исключением пациентов с циррозом печени, однако перед назначением ГИБП им показано обследование у гепатолога для решения вопроса о необходимости назначения противовирусной терапии.

Таким образом, при использовании ИНФ необходимо сохранять настороженность в отношении возникновения НР, а наличие сопутствующих клинически значимых инфекций является противопоказанием для его назначения [17].

Тяжелым осложнением терапии ИНФ может быть прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, которая представляет собой демиелинизирующее заболевание, ассоциированное с реактивацией вируса JC у имму-

нологически скомпрометированных пациентов [18, 19]. В клинической практике преобладают симптомы нарушения высших мозговых функций, очаговых корковых изменений (гемипарезы, нарушения зрения, афазия, дизартрия, дисфагия, расстройства чувствительности). Течение заболевания прогрессирующее, несмотря на прекращение иммуносупрессивной терапии, и заканчивается летальным исходом. Таким образом, представляется целесообразным динамический мониторинг неврологического статуса у пациентов, получающих ИНФ.

Онкологические заболевания. В ряде исследований в процессе лечения ИНФ у отдельных больных обнаруживались злокачественные новообразования [20, 21]. Некоторые авторы отмечают увеличение риска развития лимфом на фоне его применения [22]. Однако другие работы не подтверждают эти данные. Y. Chen и соавт. [23] по результатам метаанализа 59 исследований отмечают значимое увеличение частоты онкологической патологии у пациентов с аутоиммунными воспалительными заболеваниями по сравнению с общей популяцией. Однако применение ингибиторов ФНО в большинстве случаев не усугубляет эту ситуацию. Имеются лишь отдельные сообщения о небольшом увеличении риска развития немеланомного рака кожи у больных РА [24, 25]. В частности, L.K. Mercer и соавт. [26] наблюдали повышение частоты развития базальноклеточной карциномы у больных РА, получающих ИНФ [5,04 (59/11 700) на 1000 человеко-лет] по сравнению с группой контроля (сОР 1,73; 95% ДИ 1,14–2,62) [26]. G. Farshid и соавт. [27] опубликовали сообщение о случае развития миксофибросаркомы в месте регулярного введения АДА у больной псориатическим синовитом. По данным других работ, частота злокачественных новообразований при использовании ингибиторов ФНО α существенно не превышала таковую среди больных РА, которые их не получали [28, 29]. Таким образом, при наличии ревматических заболеваний ингибиторы ФНО α не увеличивают риск развития онкологической патологии в целом, а также лимфомы и меланомы. Для изучения взаимосвязи между применением ингибиторов ФНО α и первично возникшим немеланомным раком кожи необходимы дополнительные исследования.

Поражения кожи. A.N. Collamer и D.F. Battafarano [30] описывают 207 случаев возникновения индуцированного ИНФ псориаза у пациентов с различными ревматическими болезнями (РА, серонегативный спондилоартрит), а также болезнью Крона.

Кардиологические осложнения. После введения ИНФ в практику некоторые авторы предполагали, что он может давать положительный эффект при лечении сердечной недостаточности. R.C. Santos и соавт. [31] проанализировали гемодинамические показатели 14 больных РА без сопутствующей сердечной патологии после введения ИНФ. У всех пациентов отмечалось уменьшение ударного объема сердца и повышение АД по сравнению с контрольным введением изотонического раствора натрия хлорида этим же пациентам через 2 нед. Таким образом, всем пациентам, получающим ИНФ, необходимо проводить мониторинг основных гемодинамических показателей (АД и частоты сердечных сокращений) до и после инфузии препарата, а серьезная патология кровообращения является противопоказанием к назначению ИНФ.

Гематологические изменения. У больных, получающих ИНФ, встречаются также гематологические нарушения. По данным W. Miehsler и соавт. [32], в австрийской

когорте пациентов, получавших ИНФ, в 0,5% случаев встречалась тромбоцитопения, тогда как в группе плацебо снижение уровня тромбоцитов ниже $150 \cdot 10^9/\text{л}$ зафиксировано в 0,2% случаев. Суммируя данные литературы, можно сделать вывод, что тромбоцитопения является нечастой НР, при выявлении которой рекомендуется прежде всего исключение других этиологических причин ее возникновения.

По данным R. Hastings и соавт. [33], из 367 больных у 18,8% был зафиксирован по крайней мере один эпизод нейтропении (количество лейкоцитов не превышало $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$) на фоне лечения ИНФ, но только у 6% из них наблюдались инфекционные НР. Авторы отмечают, что наиболее часто нейтропения развивалась у пациентов, имевших в анамнезе эпизоды снижения числа нейтрофилов на фоне применения БПВП (ОР 4,85; 95% ДИ 3,29–7,05; $p < 0,001$), а также при наличии нейтропении (менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$) до начала лечения ИНФ (ОР 3,79; 95% ДИ 2,56–5,45).

N. Cancelliere и соавт. [34] описали эпизод развития кожного зуда и эозинофилии у 80-летней женщины, получавшей ИНФ по поводу РА. На фоне применения ИНФ были описаны также легочная эозинофилия, эозинофильный целлюлит, эозинофильный фасциит и atopический дерматит [35, 36].

Аутоиммуногенность. У заметного числа пациентов при лечении ИНФ в сыворотке появляются антинуклеарные антитела и, реже, антитела к двуспиральной ДНК, но их клиническое значение пока остается неясным [37, 38]. В единичных случаях развивался синдром лекарственной системной красной волчанки (в том числе с появлением антител к двуспиральной ДНК), претерпевавший обратное развитие после отмены препарата [39, 40].

Редко встречающиеся неблагоприятные реакции. Редкой, но тяжелой НР, обусловленной ИНФ, может быть не связанная с вирусной инфекцией печеночная токсичность, возникающая в разные сроки после начала терапии – от 2 нед до 1 года. Она проявляется желтухой и значительным повышением активности трансаминаз [41, 42]. В части случаев диагностировался аутоиммунный гепатит [43, 44]. Описывалось развитие печеночной недостаточности с летальными исходами или необходимостью трансплантации печени [45]. R. Parekh и соавт. [46] выделили две клинические формы ИНФ-индуцированной патологии печени – печеночноклеточный тип, протекающий с повышением уровней трансаминаз, и аутоиммунный тип, ключевым механизмом патогенеза которого является образование аутоантител (антинуклеарного фактора, антител к гладкой мускулатуре, антимитохондриальных антител). Причины развития гепатотоксичности при назначении ИНФ больным без исходных признаков патологии печени пока неясны и требуют дополнительного изучения.

Среди очень редких НР описывались неврит зрительного нерва [47, 48], саркоидоз [49], дерматомиозит [50], перикардит [51] и синдром Гийена–Барре [52].

Представляет большой интерес обобщенная сравнительная характеристика переносимости ГИБП с различными особенностями механизмов действия как в виде монотерапии, так и при сочетании с МТ. В Кокрановском обзоре 2011 г. J.A. Singh и соавт. [53] провели оценку безопасности девяти ГИБП, включая ИНФ, на основании данных 160 рандомизированных клинических исследований и 46 расширенных исследований с участием 60 тыс. больных. Было показано, что, по сравнению с группой контроля, ГИБП ассо-

цируются с более высоким риском возникновения НР [отношение шансов (ОШ) 1,28; 95% ДИ 1,09–1,50], а также с риском прекращения терапии вследствие развития НР (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,20–1,86) и риском реактивации туберкулезной инфекции (ОШ 4,68; 95% ДИ 1,18–18,60). Аналогичные выводы представлены в Кокрановском обзоре 2016 г., посвященном эффективности и переносимости тофацитиниба и 9 ГИБП (ЭТЦ, АДА, ИНФ, абатацепта, ритуксимаба, анакинры, голимумаба, цертолизумаба пэгзола, тоцилизумаба) [54]. В результате анализа 79 рандомизированных контролируемых исследований было отмечено, что у больных, не ответивших на терапию МТ или стандартными БПВП, применение большинства ГИБП в стандартной или высокой дозе в сочетании с МТ приводило к досрочному прекращению исследования из-за развития НР чаще, чем в группе плацебо. При изолированной оценке переносимости ИНФ авторы отмечают высокую частоту инфузионных реакций, реактивации вирусного гепатита В, возникновения лимфомы *de novo*, а также усугубления сердечной недостаточности с нарастанием летальности.

Следует отметить также, что с начала второй декады XXI в. большой интерес у ревматологов вызывает изучение и внедрение в практику биоаналогов ГИБП. К 2019 г. разработано восемь биоаналогов ИНФ, четыре – АДА и два – ЭТЦ. В ближайшие несколько лет этот список будет пополняться по мере истечения сроков патентов на оригинальные ГИБП. В настоящее время в России зарегистрированы два биоаналога ИНФ – Фламмэгис (производитель Celltrion, дата регистрации 06.07.2015 г.) и Инфликсимаб (производитель БИОКАД, дата регистрации 15.01.2018 г.). Для каждого из них была проведена серия рандомизированных клинических исследований, которые продемонстрировали эффективность и безопасность, сравнимые с оригинальным препаратом [55–62].

Заключение

По данным нашего исследования можно констатировать удовлетворительную переносимость терапии ИНФ. У 19 (14,1%) пациентов отмечались НР, потребовавшие отмены ИНФ. Среди серьезных НР наиболее часто встречались аллергические реакции (6%) и инфекции (5,2%). Не было отмечено ни одного случая развития туберкулеза или онкологического заболевания. Таким образом, ИНФ обладает удовлетворительной переносимостью и может быть рекомендован для применения в реальной клинической практике, однако перед назначением терапии следует информировать пациентов о рисках возникновения НР и необходимости осмотра ревматологом перед каждым введением препарата.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Настоящее исследование выполнено в рамках НИР по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (АААА-А19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

ЛИТЕРАТУРА

1. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Биологическая терапия в ревматологии. 2-е изд., доп. Москва: Практическая медицина; 2009. 64 с. [Sigidin YaA, Lukina GV. *Biologicheskaya terapiya v revmatologii* [Biological therapy in rheumatology]. 2nd ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009. 64 p. (In Russ.)].
2. 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):928-31. doi: 10.3899/jrheum.091107
3. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al; BSRBR Control Centre Consortium; on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):124-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq242
4. Leombruno J. The challenges of quantifying the risk of serious infection with tumor necrosis factor antagonist therapy. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):887-9. doi: 10.3899/jrheum.100251
5. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, et al. Initiation of tumor necrosis factor-alpha antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2331-9. doi: 10.1001/jama.2011.1692
6. Hongxing Liao, Zhixiong Zhong, Zhanliang Liu, Xuenong Zou. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:161-8. doi: 10.1111/1756-185X.12970
7. Kharbanda P, Dagaonkar R, Balakrishnan C, Udawadia ZF. Tumor necrosis factor-alpha blocker induced tuberculosis. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1542; author reply 1543. doi: 10.3899/jrheum.100058
8. Giralda S, Mantegani P, Baldissera E, et al. ELISPOT-IFN-gamma assay instead of tuberculin skin test for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection in rheumatic patients candidate to anti-TNF-alpha treatment. *Clin Rheumatol*. 2010 Oct;29(10):1135-41. doi: 10.1007/s10067-010-1532-1. Epub 2010 Jul 20.
9. Reenaers C, Belaiche J, Louis E. Should patients under long-term anti-TNF therapies be followed for tuberculosis contamination? *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Aug;16(8):1271-2. doi: 10.1002/ibd.21162
10. Malaviya AN, Kapoor S, Garg S, Rawat R. Recommended screening strategy for preventing tuberculosis flare in patients with inflammatory rheumatic diseases receiving tumor necrosis factor-alpha inhibitors in India – followup report. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):209. doi: 10.3899/jrheum.090854
11. Jansen TL. When rheumatology meets hepatology: are anti-TNFs safe in hepatitis B virus carriers? *Arthritis Res Ther*. 2010;12:103. doi: 10.1186/ar2899
12. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Nov;90(6):359-71. doi: 10.1097/MD.0b013e3182380a76
13. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 28;21(36):10274-89. doi: 10.3748/wjg.v21.i36.10274
14. Carroll MB, Forgione MA. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol*. 2010;29:1021-9. doi: 10.1007/s10067-010-1523-2
15. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):749-54. doi: 10.1002/acr.20130
16. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;11(5):558-64.
17. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Mar;6(3):165-74. doi: 10.1038/nrrheum.2009.279. Epub 2010 Feb 9.
18. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab the University of North Carolina at Chapel Hill. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3191-5. doi: 10.1002/art.27687
19. Summut L, Wallis D, Holroyd C. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with infliximab. *J R Coll Physicians (Edinb)*. 2016 Sep;46(3):163-5. doi: 10.4997/JRCPE.2016.305
20. Diak P, Siegel J, La Grenade L, et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: Forty-eight cases reported to the food and drug administration. *Arthritis Rheum*. 2010 Aug;62(8):2517-24. doi: 10.1002/art.27511
21. Onel KB, Onel K. Anti-tumor necrosis factor therapy and cancer risk in patients with autoimmune disorders. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Apr 21;62(7):1024-8. doi: 10.1002/acr.20228
22. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):400-8. doi: 10.1136/ard.2009.117762. Epub 2009 Oct 14.
23. Chen Y, Friedman M, Liu G, et al. Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? *Cytokine*. 2018;101:78-88. doi: 10.1016/j.cyto.2016.09.013
24. Raaschou P, Simard JF, Hagelberg CA, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ*. 2016 Jan 28;352:i262. doi: 10.1136/bmj.i262
25. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1431-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker113
26. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):869-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200622
27. Farshid G, Prowse P, True B. Epithelioid myxofibrosarcoma developing at the injection site of Adalimumab therapy for psoriatic synovitis. *Eur J Rheumatol*. 2018 Jul;5(2):131-4. doi: 10.5152/eur-jrheum.2017.17083
28. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):755-63. doi: 10.1002/acr.20129
29. Strangfeld A, Hieser F, Rau R, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther*. 2010 Jan 8;12(1):R5. doi: 10.1186/ar2904
30. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(3):233-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.04.003
31. Santos RC, Figueredo VN, Martins LC, et al. Infliximab reduces cardiac output in rheumatoid arthritis patients without heart failure. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(6):698-702. doi: 10.1590/S0104-42302012000600015
32. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, et al. Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. A decade of infliximab: the Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4: 221-56. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.001

33. Hastings R, Ding T, Butt S, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):764-9. doi: 10.1002/acr.20037
34. Cancelliere N, Barranco P, Vidaurrazaga C, et al. Subacute prurigo and eosinophilia in a patient with rheumatoid arthritis receiving infliximab and etanercept. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:248-9.
35. Tugnet N, Youssef A, Whallett AJ. Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis) secondary to infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:195-6. doi: 10.1093/rheumatology/ker322
36. Poliak N, Orange JS, Pawel BR, Weiss PF. Eosinophilic fasciitis mimicking angioedema and treatment response to infliximab in a pediatric patient. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:444-5. doi: 10.1016/j.anai.2011.01.021
37. Alshekaili J, Li C, Cook MC. Heterophile interference accounts for method-specific dsDNA antibodies in patients receiving anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49(5):891-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq018. Epub 2010 Feb 23.
38. Saraceno R, Specchio F, Torres T, et al. The significance of the development of antinuclear antibodies during infliximab treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Aug;69(2):314. doi: 10.1016/j.jaad.2013.03.020
39. Vaz JLP, Andrade CAF, Pereira AC, et al. Systematic review of infliximab-induced autoantibodies and systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(4):358-64. doi: 10.1016/S2255-5021(13)70049-X
40. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol*. 2011 May;50(5):619-25. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04871.x
41. Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, et al; on behalf of the CORRONA Investigators. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1612-7. doi: 10.1136/ard.2009.112136
42. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al. Liver injury from tumor necrosis factor-alpha antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;11(5):558-64.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.025
43. Goujon C, Dahel K, Berard F, et al. Autoimmune hepatitis in two psoriasis patients treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug;63(2):e43-4. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.029
44. Cravo M, Silva R, Serrano M. Autoimmune hepatitis induced by infliximab in a patient with crohn's disease with no relapse after switching to adalimumab. *BioDrugs*. 2010 Dec 14;24 Suppl 1:25-7. doi: 10.2165/11586210-000000000-00000
45. Kinnunen U, Farkkila M, Makisalo H. A case report: ulcerative colitis, treatment with an antibody against tumor necrosis factor (infliximab), and subsequent liver necrosis. *J Crohn's Colitis*. 2012 Jul;6(6):724-7. doi: 10.1016/j.crohns.2012.02.004
46. Parekh R, Kaur N. Liver injury secondary to anti-TNF-alpha therapy in inflammatory bowel disease: a case series and review of the literature. *Case Rep Gastrointest Med*. 2014;2014:956463. doi: 10.1155/2014/956463
47. Aasly JO. Bilateral Optic Neuritis Associated with the Use of Infliximab. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2011;2011:232986. doi: 10.1155/2011/232986
48. Faillace C, de Almeida JR, de Carvalho JF. Optic neuritis after infliximab therapy. *Rheumatol Int*. 2013 Apr;33(4):1101-3. doi: 10.1007/s00296-011-2316-x
49. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new «class effect» paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb;39(4):313-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.11.003
50. Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, et al. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 2010 Jul;146(7):780-4. doi: 10.1001/archdermatol.2010.142
51. Dipasquale V, Gramaglia SMC, Catena MA, Romano C. Pericarditis during infliximab therapy in paediatric ulcerative colitis. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(1):107-9. doi: 10.1111/jcpt.12586
52. Patwala K, Crump N, De Cruz P. Guillain-Barre syndrome in association with antitumor necrosis factor therapy: a case of mistaken identity. *Case Rep*. 2017;2017:bcr-2017-219481. doi: 10.1136/bcr-2017-219481
53. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):Art. No. CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794
54. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5). doi: 10.1002/14651858.CD012183
55. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1613-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090
56. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:article number 82. doi: 10.1186/s13075-016-0981-6
57. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):355-63. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208786
58. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203091
59. Park W, Yoo DH, Jaworski J, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:25. doi: 10.1186/s13075-016-0930-4
60. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):346-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208783
61. Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований I и III фазы). Современная ревматология. 2017;11(3):14-25 [Karateev DE, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative efficacy and safety of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis (results of international, multiple-center, double-blind phase I and phase III clinical studies). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):14-25 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3-14-25
62. Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ и др. Сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности биоаналога инфликсимаба BCD-055 и референтного инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы ASART-2. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):293-301 [Lila AM, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative evaluation of the long-term efficacy and safety of the infliximab biosimilar BCD-055 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of the international multicenter randomized double-blind Phase III clinical study ASART-2. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):293-301 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-293-301