

ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ И ТАРГЕТНЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ БАЗИСНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: ЗА И ПРОТИВ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-65-74

УДК: 616.72-002.77

Пыхтина В.С.* , Мачехина Л.В., Мешков А.Д., Стражеско И.Д.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку

Резюме

В связи с глобальным старением населения и увеличением продолжительности жизни растет доля пожилых пациентов с ревматоидным артритом — как за счет пациентов с дебютом после 60 лет, так и пожилых пациентов, у которых заболевание стартовало в молодом возрасте. Лечение таких пациентов сопряжено с рядом сложностей, что связано с особенностями старения иммунной системы и организма в целом, бременем коморбидных состояний. Пожилые пациенты, в отличие от молодых, имеют более высокие риски развития нежелательных явлений при назначении как синтетических, так и биологических препаратов. Эти особенности ведут к более щадящей стратегии лечения пожилых пациентов, ограничению применения адекватных доз базисных препаратов и низкому числу назначения биологических препаратов. В данной статье приводятся актуальные данные о безопасности и эффективности применения биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов у пожилой категории пациентов с ревматоидным артритом.

Ключевые слова: РА; РА с дебютом в пожилом возрасте; иИЛ-6; иЯК; иФНО- α ; ритуксимаб; абатацепт.

Для цитирования: Пыхтина В.С., Мачехина Л.В., Мешков А.Д., Стражеско И.Д. Применение биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов у пациентов пожилого возраста с ревматоидным артритом: за и против. *Проблемы геронауки*. 2024; 2(6): 65–74. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-65-74

THE USE OF BIOLOGICAL AND TARGETED SYNTHETIC BASIC ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN ELDERLY PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: FOR OR AGAINST

Pykhtina V.S.* , Machekhina L.V., Meshkov A.D., Strazhesko I.D.

Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

* Автор, ответственный за переписку

Abstract

Due to the global aging of the population and increasing life expectancy, the population of elderly patients with rheumatoid arthritis is growing, both due to patients with onset after 60 years of age (EORA), and elderly patients in whom the disease started at a young age. Treatment of such patients is associated with a number of difficulties, which is associated with the characteristics of the aging of the immune system and the body as a whole, and the burden of comorbid conditions. Elderly patients, unlike young ones, have a higher risk of developing adverse events when prescribed both basic and biological drugs. These features lead to a more “gentle” treatment strategy for elderly patients, limited use of adequate doses of basic drugs and a low number of prescriptions of biological drugs among doctors. This article provides current data on the safety and effectiveness of the use of biological and targeted synthetic disease-modifying anti-inflammatory drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: EORA; iTNF; RA; iIL-6; iJAK; rituximab; abatacept.

For citation: Pykhtina V.S., Machekhina L.V., Meshkov A.D., Strazhesko I.D. The use of biological and targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis: for or against. *Problems of Geroscience*. 2024; 2(6): 65–74. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-65-74

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

Ат — антитела
ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
ГКС — глюкокортикостероиды
иИЛ-6 — ингибиторы интерлейкина-6
иФНО- α — ингибиторы фактора некроза опухоли α
иЯК — ингибиторы янус-киназ
РА — ревматоидный артрит
РАсМН — ревматоидный артрит с молодым началом
РАсПН — ревматоидный артрит с поздним началом
сБПВП — синтетические базисные противовоспалительные препараты
тсБПВП — таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты
СД2 — сахарный диабет 2 типа

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается увеличение доли пациентов пожилого возраста как за счет роста продолжительности жизни, так и за счет увеличения заболеваемости ревматоидным артритом (РА) среди пожилых людей. Доля таких пациентов с дебютом в пожилом возрасте составляет по разным оценкам 10–33% [1, 2]. Популяцию пациентов пожилого возраста с РА можно разделить на 2 группы: пациенты с РА с началом в молодом возрасте (до 60 лет) (РАсМН) и с дебютом в пожилом возрасте (после 60 лет) (РАсПН) [3]. Кроме того, в течение последних

лет подтвержден рост заболеваемости РА в течение одного года после перенесенной новой коронавирусной инфекции [4].

По мнению ряда авторов, РАсПН является «уникальным» состоянием, отличным от классического РАсМН. Пациенты с РАсПН имеют более яркую клиническую картину с выраженными системными проявлениями, с более тяжелыми функциональными недостатками и более тяжелым прогнозом в отличие от пациентов с РАсМН [5].

Ученые предполагают, что в основе развития и прогрессирования РАсПН лежат механизмы иммуностарения, ключевой особенностью которого является подавление фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами, изменение продукции цитокинов и снижение количества и функции Т- и В-лимфоцитов и NK-клеток [6–10]. После 65 лет резко снижается разнообразие Т-клеточного пула до 1% от разнообразия более молодой когорты [11]. В недавнем обзоре приводятся данные о том, что Т-клетки наиболее чувствительны к старению, в частности субпопуляция CD4⁺ Т-клеток (Т-хелперы 1 (Th1), Th17, Th2 и регуляторные Т-клетки), и могут приобретать артритогенные эффекторные функции и играть решающую роль в воспалении и ускорении РА [12]. Отмечена сниженная способность к выработке специфических антител и их разнообразие у пожилых [13]. Кроме того, иммуностарением объясняют и наличие большого количества сопутствующих заболеваний у пожилых.

Пациенты пожилого возраста с РА имеют большее количество сопутствующих заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких,

злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, по сравнению с молодыми [14]. Отмечено, что пациенты с РАСПН уже в дебюте заболевания имеют большее количество сопутствующих заболеваний, чем пациент с РАСМН [15]. Наличие интерстициального поражения легких и СД2, которые чаще встречаются у пациентов с РАСПН, значительно снижает успех в достижении низкой активности заболевания или ремиссии.

В пожилом возрасте необходимо учитывать и своевременно выявлять и профилактировать гериатрические синдромы, и для этого необходимо привлечение врачей-гериатров и проведение комплексной гериатрической оценки. Более высокая распространенность гериатрических синдромов (депрессия, когнитивные нарушения, падения, недержание мочи и недостаточность питания) наблюдается у пожилых пациентов с РА, в отличие от более молодых, тем самым отражается более высокий риск прогрессирования старческой астении. Независимыми факторами развития гериатрических синдромов у пожилых пациентов с РА являлись высокий показатель DAS28 и низкий уровень гемоглобина [16].

Пожилым возрастом является значимым фактором риска инфекционных заболеваний, а наличие РА в 2,7 раза увеличивает риск тяжелых инфекций, требующих госпитализации, и других инфекций в 1,45–1,83 раза [17–19].

Принимая во внимание тот факт, что РАСПН является, так же как и РАСМН, прогрессирующим заболеванием с более высоким риском разрушения суставов [5], с высокой активностью в дебюте, не вызывает сомнения, что данное заболевание требует проведения активной терапии. Более агрессивная терапия также может способствовать профилактике ухудшения общего соматического фона.

В качестве препарата первой линии применяется метотрексат. Согласно данным клинических исследований, метотрексат чаще назначается пациентам с РАСПН, но применяемые дозы ниже, чем у пациентов с РАСМН. Кроме того, популяционное исследование, проведенное в Канаде, показало, что увеличение возраста связано с большей вероятностью прекращения приема метотрексата у впервые диагностированных пациентов с РА [20].

Невозможность применения эффективных доз сБПВП ведет к более частому назначению ГКС. Отмечено, что пациентам с РАСПН чаще назначаются ГКС, а не ГИБП и тсБПВП, для достижения низкой активности заболевания, чем пациентам с РАСМН, несмотря на все известные побочные явления ГКС [21]. Подобные результаты были получены в швейцарской когорте: ГИБП применялись у 6,6% пациентов с РАСПН и у 14,1% пациентов с РАСМН более молодого возраста, в то время как ГКС применялись у 68% пациентов с РАСПН и у 25% пациентов с РАСМН более молодого возраста [22].

Таким образом, применение ГИБП или тсБПВП как монотерапия или в комбинации с сБПВП может

быть необходимой опцией с целью снижения потребности применения ГКС или невозможности применения сБПВП.

Страх врачей перед назначением ГИБП и тсБПВП, обусловленный пожилым возрастом, коморбидным фоном пациентов, риском развития побочных явлений, а также неготовность самих пациентов к приему современных препаратов ведут к отсроченному назначению данной группы препаратов [23, 24].

Целью данной работы является освещение имеющихся данных о современных возможностях применения ГИБП и тсБПВП у пожилых, их эффективности и безопасности у пациентов пожилого возраста с РА.

ИНГИБИТОРЫ ФНО- α , ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Наиболее изученными и чаще назначаемыми препаратами среди ГИБП являются иФНО- α . Как показывают исследования, иФНО- α одинаково или немного менее эффективны в снижении активности заболевания у пациентов старше 75 лет по сравнению с более молодыми [25, 26]. Данные клинических исследований показывают, что эффективность иФНО- α как в группе пациентов пожилого возраста, так и молодого аналогична, особенно с точки зрения клинического ответа, хотя функциональные показатели могут различаться из-за сопутствующих заболеваний и наличия остеоартрита [27, 28]. В японской популяции также была показана сопоставимая эффективность этанерцепта, инфликсимаба и адалимумаба во всех возрастных группах [29]. По данным апостериорного анализа постмаркетингового наблюдения в Японии, голимумаб показал сопоставимое снижение активности заболевания у более молодых (< 75 лет) и пожилых ($\geq$ 75 лет) пациентов [30]. Также продемонстрировал свою сопоставимую эффективность и удержание терапии цертолизумаба пэгол в группах пациентов РАСПН и РАСМН [31]. Интересным является то, что лучший ответ на терапию иФНО- α отмечается у бионаивных пациентов с РАСПН, чем с РАСМН [32]. В когорте KURAMA было показано, что большему количеству пациентов с РАСПН назначали абатацепт или этанерцепт, тогда как пациентам с РАСМН чаще назначали инфликсимаб. Примечательно, что у пациентов с РАСПН наблюдалось более выраженное улучшение показателей DAS28-СОЭ, SDAI и CDAI по сравнению с пациентами с РАСМН, что указывает на то, что пациенты с РАСПН могут иметь лучший ответ на терапию иФНО- α , чем пациенты с РАСМН, особенно на ранних стадиях болезни [33]. Однако замечено негативное влияние продолжительности заболевания на результаты терапии. Так, этанерцепт показал свою эффективность как в группе молодого, так и пожилого возраста с РА, однако пациенты с более длительной продолжительностью заболевания реже достигали ответа по индексам ACR50, ACR70 или ремиссии [34]. Показано, что комбинация ингибитора иФНО- α и метотрексата более эффективна

в улучшении симптомов РА, функциональных показателей, а также замедлении рентгенологического прогрессирования у пожилых пациентов с ранним РА по сравнению с монотерапией метотрексатом [35, 36]. Однако необходимость применения метотрексата в комбинации с иФНО-α с целью наилучшего удержания терапии остается спорной в группе пациентов старше 75 лет. Vechman и соавт. в своем исследовании показали, что в группе пациентов ≥ 75 лет на фоне монотерапии иФНО-α количество случаев прекращения лечения из-за неэффективности было ниже, чем из-за нежелательных явлений, по сравнению с более молодыми пациентами, вероятно из-за сниженной иммуногенности и склонности к токсическим реакциям в пожилом возрасте [37]. Примерно одна десятая часть пациентов с РАСПН демонстрирует слабый ответ на ГИБП и тсБПВП, особенно на иФНО-α [38]. Чтобы повысить эффективность и предотвратить развитие нежелательных явлений, необходимы дальнейшие исследования для определения группы неответчиков до начала лечения. Одной из предполагаемых причин слабой эффективности иФНО-α могут быть различия в цитокиновом профиле пациентов. Есть данные, что у пациентов с РАСПН наблюдаются более высокие уровни ИЛ-6 и более низкие уровни ФНО-α, в отличие от пациентов с РАСМН [39].

Несмотря на то что исследования показывают сходную эффективность иФНО-α в разных возрастных группах, в группе пожилого возраста с РА прекращение терапии происходит чаще из-за развития нежелательных явлений [40, 41]. Среди побочных явлений на фоне терапии иФНО-α наиболее частыми являются инфекции дыхательных путей и опоясывающий герпес. Повышенная частота серьезных инфекций отмечается в целом у пожилых пациентов с РА [42, 43]. Увеличение частоты серьезных нежелательных явлений на 20% отмечается у пациентов с РА в первые 6 месяцев терапии иФНО-α [44], а среди пожилых пациентов в первые 3 месяца терапии наблюдается увеличение риска серьезных инфекций в 3 раза [45].

В другом исследовании показано, что частота побочных явлений возрастает с увеличением продолжительности заболевания, а не возраста [46]. При сравнении препаратов из группы иФНО-α между собой этанерцепт показывает лучшую выживаемость терапии, чем адалимумаб и инфликсимаб во всех возрастных группах [46, 47]. Следует отметить, что, хотя иФНО-α могут повышать риск инфекций, воздействие ГК и предшествующее инфицирование являются значимыми факторами риска [48, 49]. Применение ГКС вдвое увеличивает частоту серьезных бактериальных инфекций у пациентов старше 65 лет с четким дозозависимым эффектом [49]. Старение и применение ГК являются независимыми факторами риска развития опоясывающего герпеса у пациентов с РА [50]. Предполагаемая заболеваемость опоясывающим герпесом у пожилых пациентов с РА, получавших иФНО-α, была сопоставима среди всех препаратов иФНО-α и колебалась от 6% до 7% [50, 51].

В отношении регистрации туберкулезной инфекции у пожилых пациентов с РА на фоне терапии иФНО-α данные ограничены.

У пациентов старше 50 лет на фоне терапии иФНО-α отмечается снижение сердечно-сосудистых событий на 13% [52]. Риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности несколько выше у пациентов, получающих иФНО-α [53], однако также стоит учитывать прием ГКС с дозозависимым повышением риска сердечно-сосудистых событий [52, 54].

На фоне терапии иФНО-α не отмечается повышение риска развития злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией пациентов с РА, как в молодом, так и пожилом возрасте [55].

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

иЯК подавляют внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, которая опосредует действие многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих ключевую роль в патогенезе ревматических заболеваний [56]. Как показывают клинические исследования, применение иЯК, в частности тофацитиниба и барицитиниба, в группах пациентов пожилого и более молодого возраста с РА оказывает аналогичное по эффективности действие, но отличается по безопасности [57]. Применение данной группы препаратов привлекательно в отношении использования их у пациентов с тяжело поддающимся лечению РА, т. к. препараты обладают широким антицитокиновым действием [58]. Однако данные о том, что у пациентов старше 50 лет, курильщиков и лиц с наличием хотя бы одного фактора сердечно-сосудистого риска применение тофацитиниба [59] приводило к увеличению частоты нежелательных явлений, таких как серьезные сердечно-сосудистые нежелательные события и злокачественные новообразования, по сравнению с иФНО-α, значительно ограничивает их применение у пожилых и требует взвешенной оценки за и против. Что касается развития серьезных сердечно-сосудистых событий и венозных тромбозов, в 2023 году были опубликованы результаты крупного исследования (n = 15 835) с обнадеживающими результатами: при сравнении 2 групп пациентов с РА, начавших получать иЯК (тофацитиниб, барицитиниб) или адалимумаб, не отмечено значимой разницы в развитии серьезных сердечно-сосудистых событий и венозных тромбозов в группе старше 65 лет [60].

По данным клинических исследований, терапия тофацитинибом и барицитинибом связана с более высокой частотой серьезных инфекций, опоясывающего герпеса у пожилых пациентов с РА по сравнению с более молодыми пациентами [61, 62]. Проведенный апостериорный анализ двух исследований III фазы с применением барицитиниба в дозе 4 мг у пациентов с РА с недостаточным ответом на сБПВП продемонстрировал одинаковую эффективность препарата в разных возрастных группах

(< 50 лет, ≥ 50 и < 65 лет, ≥ 65 лет). Что касается безопасности, то в старшей возрастной группе наблюдался более высокий процент пациентов с нежелательными явлениями, СНЯ и серьезными инфекциями, при этом число случаев было выше на фоне терапии барицитинибом. Также число участников, которые прекратили прием лекарств из-за нежелательных явлений, СНЯ или смерти, было больше в старшей группе. Следует отметить, что частота серьезных инфекций была сопоставима в более молодых возрастных группах и выше у пациентов на терапии барицитинибом по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, в группе пациентов ≥ 65 лет [63].

В характеристике препарата барицитиниб есть указание для применения сниженной дозы — 2 мг вместо 4 мг в день — для пациентов старше 75 лет. Аналогично, филготиниб также рекомендуется назначать в более низкой суточной дозе (100 мг/день) лицам в возрасте > 75 лет по сравнению с более молодыми пациентами (200 мг/день) (в настоящее время препарат в России не зарегистрирован) [64].

При апостериорном анализе данных клинической программы SELECT III фазы по ревматоидному артриту, в котором оценивался профиль безопасности упадацитиниба, был выявлен повышенный риск серьезных сердечно-сосудистых событий, венозных тромбозов и злокачественных новообразований (исключая немеланомный рак кожи) у пациентов высокого риска РА, сопоставимый в группах, получавших упадацитиниб и адалимумаб. Однако в группе пациентов, получавших упадацитиниб, наблюдался повышенный риск в отношении развития опоясывающего герпеса и немеланомного рака кожи. Повышенная частота серьезных инфекций наблюдалась у пациентов с более высоким сердечно-сосудистым риском, получавших упадацитиниб [65].

Тем не менее необходимы более масштабные исследования для определения ниши для применения данной группы препаратов у пациентов пожилого возраста с РА.

ИНГИБИТОРЫ ИЛ-6, БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Класс ингибиторов ИЛ-6 в России представлен тоцилизумабом (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG 1), сарилумабом (человеческое моноклональное антитело против рецептора ИЛ-6), олокизумабом (Ат непосредственно к самому ИЛ-6) и левилимабом (Ат к рИЛ-6). У пациентов с РАСПН наблюдаются более высокие уровни ИЛ-6 и СРБ в сыворотке, чем у пациентов с РАСМН [66]. Именно повышенные уровни ИЛ-6 могут объяснять яркие системные проявления у пациентов с РАСПН. Пунци и др. продемонстрировали повышенные уровни ИЛ-6 в синовиальной жидкости пациентов с РАСПН по сравнению с пациентами с РАСМН, тогда как по уровням ИЛ-1, ИЛ-18 группы

не отличались [67]. Теоретические основы говорят о преимуществе применения данного класса у пациентов с РАСПН. К преимуществам также можно отнести и низкую иммуногенность данных препаратов [68] с возможностью применения иИЛ-6 в качестве монотерапии. Однако в исследованиях отмечается снижение эффективности тоцилизумаба с возрастом. Французское исследование показало, что среди 222 пациентов с РА, получавших ТЦЗ, у пациентов старше 65 лет были более низкие показатели клинического ответа и частоты ремиссии по сравнению с более молодыми пациентами (40% против 61% и 28% против 46% соответственно; $p < 0,05$) [69], хотя показатели удержания терапии были схожими в группах. При сравнении тоцилизумаба и абатацепта показаны схожие показатели по удержанию терапии благодаря эффективности у пациентов с РА старше 65 лет. При сравнении показателей удержания терапии на фоне применения тоцилизумаба, абатацепта и иФНО- α лучший результат был получен в группе тоцилизумаба у пациентов в возрасте < 75 лет; у пациентов ≥ 75 лет показатели удержания были сопоставимы для тоцилизумаба и абатацепта [70].

Что касается безопасности, то наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне терапии тоцилизумабом являются инфекционные заболевания и аллергические реакции [69]. Изменения липидного профиля, включая повышение уровня триглицеридов и холестерина в сыворотке крови, часто наблюдаемые на фоне терапии тоцилизумабом, как показали исследования, не связаны с повышенным риском ишемической болезни сердца [71]. По общему риску развития тяжелых инфекций: пневмонии и Herpes Zoster — инфекции, данные сопоставимы с другими ГИБП [69, 72].

Частота отмены тоцилизумаба из-за побочных эффектов также сопоставима с иФНО- α , но выше, чем на терапии абатацептом [73]. С другой стороны, наблюдательное когортное исследование с использованием данных регистра биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита Британского общества ревматологов выявило повышенный риск (ОР 1,22, 95% ДИ от 1,02 до 1,47) тяжелых инфекций, определяемых как инфекции, приводящие к смерти, госпитализации или необходимости внутривенного введения антимикробных препаратов, при применении тоцилизумаба по сравнению с этанерцептом [74]. Напротив, другое исследование по изучению безопасности ингибиторов ИЛ-6 среди пожилых пациентов с РА предоставило дополнительные данные, свидетельствующие о том, что терапия иИЛ-6 достаточно хорошо переносится [75, 76]. Факторы риска, специфичные для пациента, такие как сопутствующие заболевания, могут оказывать более существенное влияние на риск тяжелой инфекции, чем выбор ГИБП между иФНО- α и иИЛ-6 [77].

Сарилумаб прицельно не изучался в когорте пациентов пожилого возраста с РА, однако весной 2024 года он был зарегистрирован FDA по показанию

«ревматическая полимиалгия», заболеванию, которое развивается исключительно у лиц старше 50 лет [78]. Несмотря на разные заболевания, полученные в исследовании, благоприятные данные о безопасности и переносимости препарата могут быть косвенно отнесены к использованию данного препарата у пожилых пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями [79].

В отношении олокизумаба и левилимаба специальных исследований не проводилось, однако косвенные данные о безопасности этих препаратов у пожилых могут быть получены из опыта лечения COVID-19, когда данная терапия назначалась наиболее коморбидным и тяжелым больным и демонстрировала при этом приемлемые показатели безопасности [80, 81]. Кроме того, механизм действия олокизумаба (мАт направлены не к рецептору, а непосредственно к самому ИЛ-6) потенциально может давать преимущества данному препарату в сравнении с другими ГИБП данной группы: связывание мАт непосредственно с ИЛ-6, в отличие от блокирования его рецепторов, не увеличивает уровень ИЛ-6 в крови, что может повышать безопасность препарата [82].

В целом можно заключить, что данная группа препаратов представляется в некоторой степени патогенетически обоснованной у пациентов пожилого возраста с РА, однако для более уверенных выводов необходимы дальнейшие исследования.

РИТУКСИМАБ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Данные по применению ритуксимаба у пожилых ограничены и противоречивы. Что касается эффективности, многоцентровое проспективное исследование (n = 2484) продемонстрировало, что улучшение показателя DAS28 под действием RTX было одинаковым у пациентов в возрасте 40–59 лет и > 60 лет [83]. Напротив, другое исследование реестра (n = 1709) показало, что снижение DAS28 было значительно менее выражено у пациентов в возрасте > 75 лет по сравнению с пациентами в возрасте < 50 лет [84]. Во французском исследовании была проанализирована эффективность ритуксимаба, и было обнаружено, что во всех возрастных группах были схожие клинические ответы, однако пациенты в возрасте от 65 до 75 лет с большей вероятностью отвечали на терапию, чем пациенты старше 75 лет, в течение одного года наблюдения (ОШ 3,81, 95 % ДИ 1,14–12,79) [85].

Что касается безопасности, немецкое когортное исследование показало, что серьезные нежелательные явления были сопоставимыми у пациентов в возрасте < 40 лет (2,5%) и пациентов в возрасте > 60 лет (3,2%) [83]. Другое французское исследование показало, что тяжелые инфекции чаще наблюдались у пациентов в возрасте 65–74 лет (19,5%) и > 75 лет (26,5%), чем у пациентов в возрасте < 50 лет (5%) [84]. При длительном лечении ритуксимабом (11 лет) явного риска сердечно-сосудистых событий и злокачественных

новообразований не наблюдалось [85]. При оценке безопасности ритуксимаба необходимо учитывать опыт COVID-19: в нескольких исследованиях было показано, что среди пациентов, получавших данный препарат, отмечалась более высокая смертность по сравнению с другими ГИБП [86, 87].

Важно отметить, что терапия ритуксимабом требует контроля уровня иммуноглобулинов в крови, что особенно важно у пожилых пациентов [88].

В целом ритуксимаб может быть столь же или менее эффективным и безопасным, особенно у очень пожилых пациентов (в возрасте > 75 лет), по сравнению с более молодыми пациентами.

АБАТАЦЕПТ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Абатацепт, блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов, продемонстрировал благоприятный профиль эффективности у пожилых пациентов с РА, с самым высоким показателем удержания среди семи других ГИБП по клиническому ответу и переносимости. По данным исследований, абатацепт показывает самую низкую частоту прекращения лечения из-за недостаточной эффективности и развития токсических побочных эффектов среди ГИБП у пожилых пациентов с РА (в возрасте ≥ 65 лет) [89]. Во французском исследовании абатацепт демонстрирует эффективность как в группе молодых, так и в группах 65–74 лет и старше 74 лет [90]. Кроме того, эффективность не зависит от приема метотрексата [91]. Есть данные о том, что на фоне терапии абатацептом снижаются титры АЦЦП в сыворотке, которые коррелируют с тяжестью интерстициального поражения легких у пациентов с РА, что определяет эффективность препарата. Наличие положительного титра АЦЦП в сыворотке у пожилых пациентов с РА является предиктором устойчивой клинической ремиссии [92]. Абатацепт, как показало исследование, является наиболее часто применяемым ГИБП при РАСПН (29%), далее голимумаб в 17%, тоцилизумаб в 16%, этанерцепт в 13%, цертолизумаб пэгол в 10%, адалимумаб в 6%, инфликсимаб в 6% и ИЯК в 3% случаев. В группе пациентов с РАСМН более часто назначался тоцилибумаб (в 23%), абатацепт был на втором месте (20%) [93].

Что касается профиля безопасности, стоит отметить положительное влияние на сердечно-сосудистые риски. Важно понимать, что адекватная терапия ревматоидного артрита, независимо от того, какой препарат использовался, значимо снижает вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [94].

На фоне терапии абатацептом риск острого инфаркта миокарда был на 28% ниже, чем у пациентов, получавших иФНО-α (адалимумаб, цертолизумаб пэгол, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб) [54]. Риск инфекций сопоставим с другими ГИБП, риск госпитальных инфекций даже ниже в сравнении с иФНО-α [95] или другими ГИБП [96]. Однако риск серьезных инфекций на терапии абатацептом может

быть обусловлен пожилым возрастом и наличием тяжелых инфекций в анамнезе [97]. Что касается риска злокачественных образований, то стоит иметь настороженность в отношении развития меланомы [98]. Повышения риска других злокачественных новообразований в настоящее время не отмечается [99].

Учитывая вышесказанное, можно сказать, что абатацепт показывает свою эффективность, наилучший профиль безопасности с хорошими показателями по удержанию терапии у пожилых пациентов, что делает его привлекательным при выборе терапии из имеющихся ГИБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия тсБПВП и ГИБП у пожилых пациентов с РА показывает свою эффективность, однако прослеживается тенденция к некоторому снижению эффективности с возрастом; данные препараты могут быть полезны в достижении низкой степени активности заболевания или ремиссии. Кроме того, их назначение может снизить потребность применения у данной категории пациентов ГКС, снизив риск развития побочных явлений и увеличения роста сопутствующих заболеваний. Кроме того, может рассматриваться монотерапия ГИБП у пожилых пациентов, что позволит снизить токсическое влияние препаратов, особенно учитывая возраст-ассоциированное снижение СКФ. В отношении безопасности: назначение тсБПВП и ГИБП должно быть взвешенным и обоснованным, а также иметь мультидисциплинарный подход с привлечением врачей других специальностей, и особенно гериатров, для своевременного выявления сопутствующих заболеваний и их коррекции. Требуется проведение дальнейших исследований по применению тсБПВП и ГИБП у пожилых пациентов с разработкой алгоритмов ведения данной категории больных, рекомендаций по выбору препарата и необходимости коррекции дозы в старших возрастных группах.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Участие авторов

Анализ литературы и написание статьи: Пыхти-на В.С., Мешков А.Д.

Корректировки и одобрение финальной версии рукописи: Мешков А.Д., Стражеско И.Д., Мачехина Л.В.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Safiri S, Kolahi A, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MEA. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis* 2019;215920. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>.
2. Krams T, Ruysen-Witrand A, Nigon D, Degboe Y, Tobon G, Fautrel B, Berenbaum F, Cantagrel A, Constantin A. Effect of age

at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. *Joint Bone Spine*. 2016 Oct;83(5):511–5. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.09.010. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26992954.

3. Rasch E, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg M. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum* 2003;48:917–26. <https://doi.org/10.1002/art.10897>.

4. Marín JS, Mazenett-Granados EA, Salazar-Urbe JC, Sarmiento M, Suárez JF, Rojas M, Munera M, Pérez R, Morales C, Dominguez JJ, Anaya JM. Increased incidence of rheumatoid arthritis after COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2023 Oct;22(10):103409. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103409. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37597602.

5. Ke Y, Dai X, Xu D, Liang J, Yu Y, Cao H, Chen W, Lin J. Features and Outcomes of Elderly Rheumatoid Arthritis: Does the Age of Onset Matter? A Comparative Study From a Single Center in China. *Rheumatol Ther*. 2021 Mar;8(1):243–254. doi: 10.1007/s40744-020-00267-8. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33315188; PMCID: PMC7991049.

6. Rink L, Cakman I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1998;102:199–209.

7. Panda A, Arjona A, Sapey E. et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol* 2009;30:325–33.

8. Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009;9:185–94.

9. Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Blomberg BB. Age effects on B cells and humoral immunity in humans. *Ageing Res Rev* 2011;10:330–5.

10. Boraschi D, Aguado MT, Dutel C. et al. The gracefully aging immune system. *Sci Transl Med* 2013;5:185ps8.

11. Pawelec G. Immunosenescence comes of age. Symposium on Aging Research in Immunology: The Impact of Genomics. *EMBO Rep*. 2007 Mar;8(3):220–3. doi: 10.1038/sj.embor.7400922. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17304236; PMCID: PMC1808042.

12. Gao Y, Cai W, Zhou Y, Li Y, Cheng J, Wei F. Immunosenescence of T cells: a key player in rheumatoid arthritis. *Inflamm Res*. 2022 Dec;71(12):1449–1462. doi: 10.1007/s00011-022-01649-0. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36280621.

13. Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009;9:185–94.

14. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L, Singh JA, Cannon GW, Mikuls TR, Delzell E, Saag KG, Safford MM, DuVall S, Alexander K, Napalkov P, Winthrop KL, Burton MJ, Kamau A, Baddley JW. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):990–7. doi: 10.1002/acr.22281. PMID: 24470378; PMCID: PMC5059836.

15. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102528. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102528. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32234572.

16. Chen YM, Chen LK, Lan JL, Chen DY. Geriatric syndromes in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct;48(10):1261–4. doi: 10.1093/rheumatology/kep195. Epub 2009 Aug 3. PMID: 19651885.

17. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2294–2300. doi: 10.1002/art.10529.

18. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–2293. doi: 10.1002/art.10524.

19. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):308–312. doi: 10.1136/ard.2006.057265.

20. Bernatsky S, Ehrmann Feldman D. Discontinuation of methotrexate therapy in older patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: Analysis of administrative health databases in Québec, Canada. *Drugs Aging*. 2008;25:879–884. doi: 10.2165/00002512-200825100-00007.

21. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1226–1229. doi: 10.1136/ard.2005.051144.
22. Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-Koops H, von Kempis J. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(4):671–677. doi: 10.1093/rheumatology/kep399.
23. Radovits BJ, Fransen J, Eijbsbouts A, van Riel PL, Laan RF. Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(8):906–910. doi: 10.1093/rheumatology/kep129.
24. Schmajuk G, Schneeweiss S, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Avorn J, et al. Treatment of older adult patients diagnosed with rheumatoid arthritis: improved but not optimal. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):928–934. doi: 10.1002/art.22890.
25. Genevay S, Finckh A, Ciurea A et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;57:679–85.
26. Radovits BJ, Kievit W, Fransen J et al. Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1470–3.
27. Genevay S., Finckh A., Ciurea A., Chamot A.M., Kyburz D., Gabay C. Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;57:679–685. doi: 10.1002/art.22688.
28. Radovits B.J., Kievit W., Fransen J., van de Laar M.A., Jansen T.L., van Riel P.L., Laan R.F. Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1470–1473. doi: 10.1136/ard.2008.094730
29. Jinno S., Onishi A., Dubreuil M., Akashi K., Hashimoto M., Yamamoto W., Murata K., Takeuchi T., Kotani T., Maeda Y., et al. Comparison of the efficacy and safety of biologic agents between elderly-onset and young-onset RA patients: The ANSWER cohort study. *Rheumatol. Int*. 2020;40:1987–1995. doi: 10.1007/s00296-020-04660-y.
30. Okazaki M, Kobayashi H, Ishii Y et al. Real-world treatment patterns for golimumab and concomitant medications in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Ther* 2018;5:185–201.
31. Torrente-Segarra V, Fernandez Prada M, Exposito Moliner R et al. How elderly rheumatoid arthritis patients respond at one year of treatment with certolizumab pegol. *Rheumatol Int* 2019;39:395–8.
32. Ochi S., Saito K., Mizoguchi F., Kato S., Tanaka Y. Insensitivity versus poor response to tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: A retrospective cohort study. *Arthritis Res. Ther*. 2020;22:41. doi: 10.1186/s13075-020-2122-5.
33. Murata K., Ito H., Hashimoto M., Nishitani K., Murakami K., Tanaka M., Yamamoto W., Mimori T., Matsuda S. Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *Int. J. Rheum. Dis*. 2019;22:1084–1093. doi: 10.1111/1756-185X.13428.
34. Fleischmann R, Iqbal I. Risk: benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Drugs Aging*. 2007;24(3):239–254. doi: 10.2165/00002512-200724030-00005.
35. Koller MD, Aletaha D, Funovits J, Pangan A, Baker D, Smolen JS. Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(12):1575–1580. doi: 10.1093/rheumatology/kep291.
36. Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(2):234–245.
37. Bechman K, Oke A, Yates M, Norton S, Dennison E, Cope AP, Galloway JB. Is background methotrexate advantageous in extending TNF inhibitor drug survival in elderly patients with rheumatoid arthritis? An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2563–2571. doi: 10.1093/rheumatology/kez671. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 6;60(4):2033. PMID: 31998962; PMCID: PMC7449803.
38. Ochi S., Mizoguchi F., Nakano K., Tanaka Y. Similarity of Response to Biologics Between Elderly-onset Rheumatoid Arthritis (EORA) and Non-EORA Elderly Patients: From the FIRST Registry. *J. Rheumatol*. 2021;48:1655–1662. doi: 10.3899/jrheum.201135.
39. Chen D.Y., Hsieh T.Y., Chen Y.M., Hsieh C.W., Lan J.L., Lin F.J. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: A comparison with younger-onset disease. *Gerontology*. 2009;55:250–258. doi: 10.1159/000164393.
40. Filippini M, Bazzani C, Favalli EG et al. Efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:90–6.
41. Majithia V, Peel C, Geraci SA. Rheumatoid arthritis in elderly patients. *Geriatrics* 2009;64:22–8.
42. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65:353–61.
43. Fleischmann R, Iqbal I. Risk: benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Drugs Aging* 2007;24:239–54.
44. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK 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* 2011;50:124–31.
45. Toh S, Li L, Harrold LR et al. Comparative safety of infliximab and etanercept on the risk of serious infections: does the association vary by patient characteristics? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:524–34.
46. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology* 2016;55:523–34.
47. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A et al. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:560–8.
48. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65:353–61.
49. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754–64.
50. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1364–71.
51. Iwanaga N, Arima K, Terada K et al. Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Int J Rheum Dis* 2017;20:346–52.
52. Nurmohamed M, Bao Y, Signorovitch J et al. Longer durations of antitumour necrosis factor treatment are associated with reduced risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2015;1:e000080.
53. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2008;156:336–41.
54. Zhang J, Xie F, Yun H et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1813–8.
55. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum* 2013;65:48–58.
56. M. Gema Bonilla-Herna et al. New drugs beyond biologics in rheumatoid arthritis: the kinase inhibitors. *Rheumatology* 2011;50:1542–1550 <http://dx.doi.org/doi:10.1093/rheumatology/ker192>
57. Novella-Navarro M., Balsa A. Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis in Older Adults: Implications of Ageing for Managing Patients. *Drugs Aging*. 2022;39:841–849. doi: 10.1007/s40266-022-00976-5.
58. Ochi S., Sonomoto K., Nakayamada S., Tanaka Y. Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat

rheumatoid arthritis patients: From the FIRST Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022;24:61. doi: 10.1186/s13075-022-02744-7.

59. Ytterberg S.R., Bhatt D.L., Mikuls T.R., Koch G.G., Fleischmann R., Rivas J.L., Germino R., Menon S., Sun Y., Wang C., et al. ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2022; 386:316–326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.

60. Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2023 Feb;82(2):182-188. doi: 10.1136/ard-2022-222824. Epub 2022 Oct 5. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2023 Nov; 82(11):e222. PMID: 36198438.

61. Curtis J.R., Schulze-Koops H., Takiya L., Mebus C.A., Terry K.K., Biswas P., Jones T.V. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2017;35:390–400.

62. Fleischmann R., Alam J., Arora V., Bradley J., Schlichting D.E., Muram D., Smolen J.S. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017;3:e000546. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000546.

63. Fleischmann R, Alam J, Arora V, Bradley J, Schlichting DE, Muram D, Smolen JS. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017 Oct 10;3(2):e000546. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000546. PMID: 29071120; PMCID: PMC5640108.

64. Genovese M.C., Kalunian K., Gottenberg J.E., Mozaffarian N., Bartok B., Matzkies F., Gao J., Guo Y., Tasset C., Sundry J.S., et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:315–325. doi: 10.1001/jama.2019.9055.

65. Fleischmann R, Curtis JR, Charles-Schoeman C, Mysler E, Yamaoka K, Richez C, Palac H, Dilley D, Liu J, Strenghtolt S, Burmester G. 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 Sep;82(9):1130-1141. doi: 10.1136/ard-2023-223916. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37308218; PMCID: PMC10423494.

66. Chen DY, Hsieh TY, Chen YM et al. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease. *Gerontology* 2009;55:250–8.

67. Punzi L., Bertazzolo N., Pianon M., Rizzi E., Rossini P., Todesco S. Synovial fluid levels of proinflammatory interleukins and their inter-relationships in elderly vs younger onset rheumatoid arthritis. *Aging*. 1996;8:277–281. doi: 10.1007/BF03339579.

68. Burmester GR, Choy E, Kivitz A et al. Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1078–85.

69. Pers Y.M., Schaub R., Constant E., Lambert J., Godfrin-Valnet M., Fortunet C., Bourichi W., Prades B.P., Wendling D., Gaudin P., et al. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Jt. Bone Spine*. 2015;82:25–30. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.07.010.

70. Kawabe A, Nakano K, Kubo S et al. Differential long-term retention of biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis by age group from the FIRST registry. *Arthritis Res Ther* 2020;22:136.

71. Strang AC, Bisoendial RJ, Kootte RS et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2013;229:174–81.

72. Yun H, Xie F, Delzell E et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res* 2015;67:731–6.

73. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in elderly patients with rheumatoid arthritis—the ANSWER cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0216624.

74. Rutherford A.I., Subesinghe S., Hyrich K.L., Galloway J.B. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid

arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2018;77:905–910. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212825.

75. Jinno S., Onishi A., Dubreuil M., Hashimoto M., Yamamoto W., Murata K., Takeuchi T., Kotani T., Maeda Y., Ebina K., et al. Comparison of the drug retention and reasons for discontinuation of tumor necrosis factor inhibitors and interleukin-6 inhibitors in Japanese patients with elderly-onset rheumatoid arthritis—the ANSWER cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:116. doi: 10.1186/s13075-021-02496-w.

76. Pawar A., Desai R.J., Solomon D.H., Santiago Ortiz A.J., Gale S., Bao M., Sarsour K., Schneeweiss S., Kim S.C. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A multidatabase cohort study. *Ann. Rheum. Dis*. 2019;78:456–464. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214367.

77. Mori S., Yoshitama T., Hidaka T., Sakai F., Hasegawa M., Hashiba Y., Suematsu E., Tatsukawa H., Mizokami A., Yoshizawa S., et al. Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *PLoS ONE*. 2017;12:e0179179. doi: 10.1371/journal.pone.0179179.

78. Sarilumab (Kevzara) for polymyalgia rheumatica. *Med Lett Drugs Ther*. 2024 May 13;66(1702):77-78. doi: 10.58347/tml.2024.1702c. PMID: 38696312.

79. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, Akinlade B, Wong W, Bhore R, Lin Y, Buttgerit F, Devauchelle-Pensec V, Rubbert-Roth A, Yancopoulos GD, Marrache F, Patel N, Dasgupta B; SAPHYR Investigators. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1263-1272. doi: 10.1056/NEJMoa2303452. PMID: 37792612.

80. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, Mazurov VI, Musaev GH, Moiseeva OM, Pasechnik ES, Popov VV, Smolyarchuk EA, Gordeev IG, Gilyarov MY, Fomina DS, Seleznev AI, Linkova YN, Dokukina EA, Ereemeeva AV, Pukhtinskaya PS, Morozova MA, Zinkina-Orikhan AV Lutskii AA. The efficacy and safety of levilumab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res*. 2021 Dec;70(10-12):1233-1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34586459; PMCID: PMC8479713.

81. Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, Sleptsova SS, Strebkova EA, Khudyakova EA, Simakov AI, Rabets SY, Tikhonova EP, Kurmaeva DY, Petrushin MA, Mashkov AS, Gayazova EV, Yasheva IV, Andreev MA, Khinovker VV, Karpunin AY, Berezhanskiy BV. [Experience of olokizumab use in COVID-19 patients]. *Ter Arkh*. 2020 Dec 15;92(12):148-154. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522. PMID: 33720587.

82. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? *BioDrugs*. 2024 Jan;38(1):61-71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1. Epub 2023 Nov 21. PMID: 37989892; PMCID: PMC10789669.

83. Wendler J, Burmester GR, Sorensen H et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2484 patients. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R80.

84. Payet S, Soubrier M, Perrudeau E et al. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. *Arthritis Care Res* 2014;66:1289–95.

85. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE et al. Longterm safety of rituximab: final report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 years. *J Rheumatol* 2015;42:1761–6.

86. Ekin A, Coskun BN, Dalkilic E, Pehlivan Y. The effects of COVID-19 infection on the mortality of patients receiving rituximab therapy. *Ir J Med Sci*. 2023 Aug;192(4):1959-1973. doi: 10.1007/s11845-022-03193-6. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36258064; PMCID: PMC9579651.

87. Al-Adhoubi NK, Ali M, Wahshi HA, Salmi IA, Al-Balushi F, Lawati TA, Mohammed A, Muqbal AA, Kalbani HA, Al-Abrawi S, Khamis F. COVID-19 Mortality in Patients with Rheumatic Diseases:

A Real Concern. *Curr Rheumatol Rev.* 2022;18(3):234-242. doi: 10.2174/1573397118666220412114514. PMID: 35418287.

88. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open.* 2018 Nov 2;1(7):e184169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169. PMID: 30646343; PMCID: PMC6324375.

89. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in elderly patients with rheumatoid arthritis—the ANSWER cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0216624.

90. Lahaye C, Soubrier M, Mulliez A et al. Effectiveness and safety of abatacept in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French Society of Rheumatology's ORA registry. *Rheumatology* 2016;55:874–82.

91. Zhang J, Xie F, Delzell E et al. Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 2015;67:624–32.

92. Sekiguchi M, Fujii T, Matsui K et al. Differences in predictive factors for sustained clinical remission with abatacept between younger and elderly patients with biologic-naïve rheumatoid arthritis: results from the ABROAD study. *J Rheumatol* 2016;43:1974–83.

93. Jinno S, Onishi A., Dubreuil M., Akashi K., Hashimoto M., Yamamoto W., Murata K., Takeuchi T., Kotani T., Maeda Y., et al. Comparison of the efficacy and safety of biologic agents between

elderly-onset and young-onset RA patients: The ANSWER cohort study. *Rheumatol. Int.* 2020;40:1987–1995. doi: 10.1007/s00296-020-04660-y.

94. Chen SK, Liao KP, Liu J et al. Risk of hospitalized infection and initiation of abatacept versus TNF inhibitors among patients with rheumatoid arthritis: a propensity score-matched cohort study. *Arthritis Care Res* 2020;72:9–17. WorldCat

95. Yun H, Xie F, Delzell E et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:56–66.

96. Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P et al. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Oencia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1108–13.

97. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, van Riel PLCM, Poppa CD. Low disease activity (DAS28≤3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Oct;76(10):1693-1699. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210997. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28606965.

98. De Gernay S, Bagheri H, Despas F et al. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a world observational post-marketing study. *Rheumatology* 2020;59:2360–7.

99. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol* 2013;40:787–97.