

Эффективность адалимумаба при раннем ревматоидном артрите в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови и наличия антилекарственных антител

Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е.,
Лучихина Е.Л., Новиков А.А., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology,
Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse,
Moscow 115522

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 11.07.14

Цель — оценить взаимосвязь эффективности терапии адалимумабом (АДА) при раннем ревматоидном артрите (РА) с уровнем препарата в сыворотке крови и наличием антител (АТ) к нему.

Материал и методы. Концентрацию АДА (мкг/мл) и уровень АТ к АДА в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа у 25 больных ранним РА до начала терапии, а затем через 12 и 24 нед лечения. Все больные получали базисный противовоспалительный препарат (метотрексат) и АДА в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Для всех пациентов АДА был первым генно-инженерным биологическим препаратом.

Результаты. Больные были разделены на группы: с уровнем АДА в сыворотке крови: <2,85 (первая группа, n=7) и ≥2,85 (вторая группа, n=13). К 24-й неделе лечения среди пациентов первой группы отмечалась более высокая активность болезни (DAS28 составлял 4,5 [3,3; 4,9]), а также уровень острофазовых показателей (СОЭ — 44 [18; 57] мм/ч, уровень С-реактивного белка — СРБ — 10,1 [4,9; 34,5] мг/мл) по сравнению с больными второй группы (3,5 [2,9; 3,9], 15,0 [6,0; 17,0] мм/ч, 1,9 [0,75; 6,7] мг/мл соответственно; p<0,05). Также на 24-й неделе была выявлена отрицательная корреляция уровня АДА и DAS28 (r=-0,46; p=0,04), СРБ (r=-0,54; p=0,02) и СОЭ (r=-0,5; p=0,02).

АТ к АДА выявлялись у 3 пациентов через 12 нед и у 2 больных через 24 нед терапии. К 24-й неделе лечения у 100% больных с наличием АТ к АДА зарегистрировано отсутствие клинического эффекта. В группе пациентов без АТ к АДА отмечалось меньшее количество не ответивших на лечение — 11%.

Заключение. У пациентов с ранним РА, получающих терапию АДА, низкий уровень препарата (<2,85 мкг/мл) в сыворотке крови ассоциируется с более высокой клинико-лабораторной активностью заболевания.

К 12–24-й неделе терапии АДА у 10–12,5% больных выявляются АТ к нему, образование которых сопровождается снижением эффективности терапии

Ключевые слова: ревматоидный артрит; адалимумаб; уровень препарата в сыворотке; антитела к адалимумабу; эффективность терапии.

Для ссылки: Авдеева АС, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ и др. Эффективность адалимумаба при раннем ревматоидном артрите в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови и наличия антилекарственных антител. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):624–630.

EFFICACY OF ADALIMUMAB IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS IN RELATION TO ITS SERUM LEVEL AND THE PRESENCE OF ANTI-DRUG ANTIBODY

Avdeeva A.A., Aleksandrova E.N., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Novikov A.A., Cherkasova M.V., Nasonov E.L.

Objective: to assess the relationship of the efficiency of adalimumab (ADA) therapy in early rheumatoid arthritis (RA) with the serum level of the drug and with the presence of antibody (Ab) to it.

Subjects and methods. Serum concentration of ADA and Ab against it (μg/ml) were measured using an enzyme immunoassay in 25 patients with early RA before, 12 and 24 weeks after beginning of the therapy. All patients received the disease-modifying antirheumatic drug methotrexate and ADA 40 mg subcutaneously every other week. ADA was the first biological agent for all patients.

Results. The patients were divided into the following groups: those with a serum ADA level of <2.85 (Group 1, n=7) and ≥2.85 (Group 2, n=13). After 24 weeks of treatment, Group 1 showed higher disease activity (DAS was 4.5 [3.3; 4.9]) and levels of acute-phase reactants (ESR, 44 [18; 57] mm/hr; C-reactive protein (CRP), 10.1 [4.9; 34.5] mg/ml) than Group 2 (3.5 [2.9; 3.9], 15.0 [6.0; 17.0] mm/hr, 1.9 [0.75; 6.7] mg/ml, respectively; p<0.05). Also, after 24 weeks of therapy, there was a negative correlation of ADA level and DAS28 (r=-0.46; p=0.04), CRP (r=-0.54; p=0.02) and ESR (r=-0.5; p=0.02).

Anti-ADA Ab were found in 3 and 2 patients after 12 and 24 weeks, respectively. After 24 weeks of therapy, all patients with anti-ADA Ab exhibited no clinical effect. There were few unresponsive patients (11%) among those without anti-ADA Ab.

Conclusion. In patients with early RA treated with ADA, its low serum level (<2.85 μg/ml) is associated with the higher clinical and laboratory measures of disease activity. After 12–24 weeks of ADA therapy, 10–12.5% of patients are found to have Ab to the drug and its production is associated with lower efficacy.

Key words: rheumatoid arthritis; adalimumab; serum drug level; anti-adalimumab antibody; treatment efficacy.

Reference: Avdeeva AA, Aleksandrova EN, Karateev DE, et al. Efficacy of adalimumab in early rheumatoid arthritis in relation to its serum level and the presence of anti-drug antibody. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):624–630.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-624-630>

Наряду с традиционными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в современную схему терапии ревматоидного артрита (РА) включен новый класс лекарственных средств — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), к которым относятся моноклональные антитела (мАТ) к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток и провоспалительных цитокинов, а также рекомбинантные белки, селективно блокирующие ведущие звенья иммунопатогенеза РА [1, 2]. Одним из основных классов ГИБП являются ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α). К ним относят пять препаратов (инфликсимаб — ИНФ, адалимумаб — АДА, этанерцепт — ЭТЦ, цертолизумаб пэгол и голимумаб), различающиеся по структуре молекул, способу и кратности введения. Внедрение в клиническую практику данной группы лекарственных средств изменило подходы к терапии РА и позволило добиваться быстрого и выраженного улучшения состояния у 60–70% больных [3–8]. Однако остается значительная группа пациентов, у которых ингибиторы ФНО α оказываются неэффективными (первичная неэффективность), либо их применение вызывает развитие серьезных неблагоприятных реакций (НР) [3–5, 9–12]. Также у части больных при длительном применении эффект лечения постепенно снижается (вторичная неэффективность) [4, 5, 10, 13–18]. При отсутствии эффекта от терапии ингибиторами ФНО α обычно используются альтернативные схемы лечения: изменение дозы препарата, уменьшение интервала между введениями, использование другого ингибитора или переключение на препарат с отличным механизмом действия, однако четкие клинические рекомендации по ведению данной группы пациентов отсутствуют.

В настоящее время показано, что любой ГИБП, вне зависимости от структуры (химерные мАТ, гуманизированные мАТ, человеческие мАТ), обладает способностью индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием АТ, направленных против новых чужеродных эпитопов [19, 20]. Именно с образованием антилекарственных АТ в настоящее время связывают изменение фармакокинетики и уменьшение сывороточной концентрации ГИБП до субоптимального уровня [6, 15, 19, 21, 22], снижение клинической эффективности терапии [20, 23], развитие тяжелых инфузионных реакций [17, 20, 24], увеличение риска тромбозомболических осложнений [25]. Снижение эффективности ГИБП при связывании с АТ опосредуется несколькими механизмами: нейтрализацией функционально активных участков молекул лекарственного препарата и усилением его клиренса за счет образования иммунных комплексов, что значительно уменьшает биодоступность препаратов [26]. Важным аспектом мониторинга терапии ГИБП при РА может стать лабораторная оценка их иммуногенного потенциала, включающая определение сывороточной концентрации самих препаратов, а также АТ к ним.

В литературе представлены противоречивые данные, полученные при изучении возможности использования иммуногенного профиля ингибиторов ФНО α для прогнозирования результатов терапии. Так, в исследовании ARMADA [5] наличие АТ к АДА не коррелировало с клиническим ответом на данный препарат. L.B. van de Putte и соавт. [27] также не выявили достоверной разницы клинической эффективности АДА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и числу НР среди больных с наличием и отсутствием АТ к препарату. В ряде других работ было убедительно продемонстрировано снижение эффективности

терапии ингибиторами ФНО α при наличии в сыворотке крови антилекарственных АТ [17, 20, 23, 24, 36, 37].

Целью нашего исследования являлась оценка взаимосвязи эффективности терапии АДА при раннем РА с уровнем препарата в сыворотке крови и наличием АТ к нему.

Материал и методы

Обследовано 25 больных с ранним РА (критерии ACR/Европейской антиревматической лиги — EULAR, 2010 г.), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные были включены в первое российское стратегическое исследование фармакотерапии РА — **РЕМАРКА** (Российское исследование МетотрексаАта и биологических препаратов при Раннем аКтивном Артрите) [28]. Большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительностью заболевания около 8 мес, серопозитивными по IgM ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, I и II рентгенологическую стадию, I и II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности (табл. 1). Все пациенты получали подкожно метотрексат (МТ; методжект) по 10–25 мг/нед без достаточного терапевтического эффекта в течение 3–6 мес. В качестве первого ГИБП всем больным был назначен АДА 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), затем через 12 (n=25) и 24 (n=20) нед после первого введения АДА. Пять пациентов не были осмотрены через 24 нед по организационным причинам. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR [29], а также индексы активности CDAI и SDAI [30].

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария), а также методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания). Концентрацию АДА (мкг/мл) и уровень АТ к АДА (позитивный/негативный результат) в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью набора реагентов Matriks Biotek (Турция).

Таблица 1 Исходная характеристика пациентов (n=25)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	10/15
Возраст, годы*	54,0 [47,0; 58,0]
Длительность заболевания, мес*	8,0 [5,0; 25,0]
Рентгенологическая стадия, n (%), I/II/III/IV	9(36)/13(52)/3(12)/0
Функциональный класс, n (%), I/II/III/IV	9(36)/13(52)/6(24)/0
DAS28*	5,8 [4,9; 7,5]
HAQ*	2,3 [1,3; 2,7]
СОЭ, мм/ч*	25,0 [15,0; 49,0]
СРБ, мг/мл*	19,4 [5,0; 49,1]
IgM РФ-позитивные, n (%)	21 (84)
АЦЦП-позитивные, n (%)	21 (84)

Примечание. * — Ме [25-й; 75-й перцентили].

При оценке клинической информативности определения уровня АДА для прогнозирования эффективности терапии использовалась характеристическая кривая (ROC-кривая), отражающая зависимость частоты истинноположительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1-специфичность), с вычислением площади под кривой (AUC), варьирующей от 0,5 (отсутствие диагностической эффективности теста) до 1,0 (максимальная эффективность теста).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллиса, результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии значения индекса DAS28, равные 5,8 [4,9; 7,5], SDAI – 34,3 [22,9; 54,2] и CDAI – 32,0 [21,7; 48,4] соответствовали высокой активности патологического процесса. После 12 нед лечения регистрировалось снижение активности заболевания и медианы индексов DAS28 – 3,5 [3,2; 4,4]; SDAI – 13,0 [7,0; 16,6]; CDAI – 10,8 [7,0; 16,0] соответствовали умеренной активности болезни ($p < 0,05$), хороший ответ на терапию регистрировался у 6 больных, удовлетворительный – у 14, и у 5 пациентов лечение было неэффективным. Через 24 нед медианы индексов DAS28 – 3,5 [3,1; 4,4], SDAI – 11,7 [7,4; 17,5] и CDAI – 10,5 [6,2; 16,3] также соответствовали умеренной активности болезни, хороший ответ регистрировался у 7 пациентов, удовлетворительный – у 9 и неудовлетворительный – у 4 больных (рис. 1).

Оптимальная терапевтическая концентрация АДА в сыворотке крови определялась путем построения ROC-кривых. Было установлено, что ответ на терапию по критериям EULAR к 12-й неделе лечения ассоциировался с кон-

центрацией АДА в сыворотке крови к 12-й неделе лечения $\geq 2,85$ мкг/мл (AUC: 0,87 с чувствительностью 80% и специфичностью около 100%; рис. 2).

Все пациенты были разделены на две подгруппы: с низким содержанием АДА в сыворотке крови ($< 2,85$ мкг/мл) и с адекватным терапевтическим уровнем ($\geq 2,85$ мкг/мл). К 12-й неделе терапии достоверных различий между группами по активности заболевания, уровню острофазовых показателей не выявлено (данные не представлены), однако среди пациентов с низким уровнем АДА отмечалась тенденция к более высокой активности заболевания по DAS28 по сравнению с больными с адекватным уровнем препарата (4,65 [2,4; 7,7] и 3,42 [1,75; 4,8] соответственно; $p = 0,08$). К 24-й неделе лечения в группе больных с низким уровнем АДА ($n = 7$) регистрировались более высокие значения DAS28, СОЭ и СРБ (медианы: 4,5 [3,3; 4,9], 44 [18; 57] мм/ч, 10,1 [4,9; 34,5] мг/мл соответственно), чем у пациентов ($n = 13$) с адекватным уровнем АДА в сыворотке крови (3,5 [2,9; 3,9], 15,0 [6,0; 17,0] мм/ч, 1,9 [0,75; 6,7] мг/мл соответственно; $p < 0,05$; рис. 3).

Также мы попытались определить оптимальную терапевтическую концентрацию АДА, необходимую для достижения ремиссии/низкой активности заболевания к 24-й неделе лечения. По данным ROC-анализа было установлено, что уровень АДА $> 4,9$ мкг/мл к 24-й неделе ассоциировался с достижением ремиссии/низкой активности заболевания по SDAI [AUC 0,66, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,4–0,9] (рис. 4).

Корреляционные взаимосвязи уровня АДА в сыворотке крови с клинико-лабораторными показателями активности заболевания анализировались на 24-й неделе терапии. В нашей группе пациентов была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня АДА с DAS28 ($r = -0,46$; $p = 0,04$), СРБ ($r = -0,54$; $p = 0,02$) и СОЭ ($r = -0,5$; $p = 0,02$).

АТ к АДА выявлялись у 3 (12%) пациентов через 12 нед и у 2 (10%) больных через 24 нед терапии. К 24-й неделе лечения у обоих больных, позитивных по АТ к АДА, зарегистрировано отсутствие клинического эффекта (Δ DAS28: -3,08 и 0,12), уровень АДА у пациентов этой группы составил 1,02 и 14,8 мкг/мл. При отсутствии АТ к АДА лечение было неэффективным у 2 из 18 (11%) больных. Δ DAS28

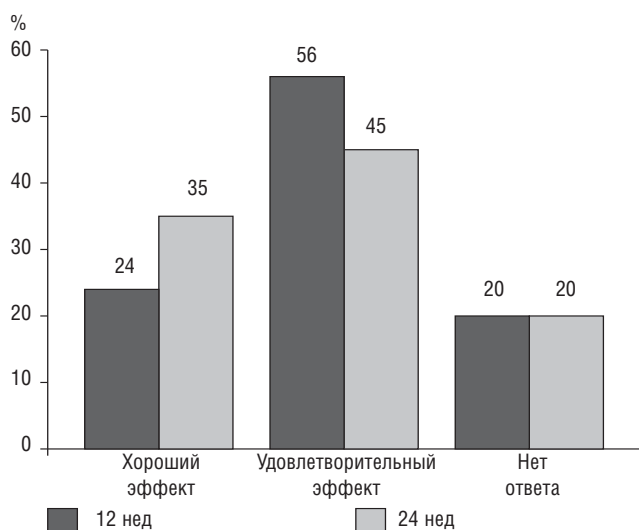


Рис. 1. Эффективность терапии АДА по критериям EULAR после 12 и 24 нед применения препарата, %

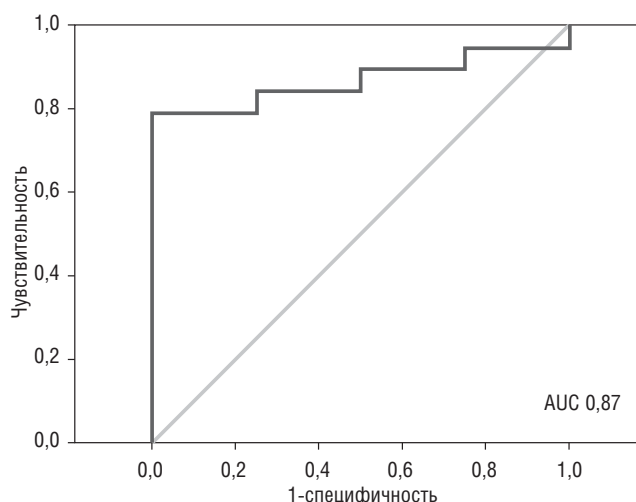


Рис. 2. ROC-кривая, отражающая взаимосвязь уровня АДА в сыворотке крови к 12-й неделе терапии с эффектом лечения по критериям EULAR

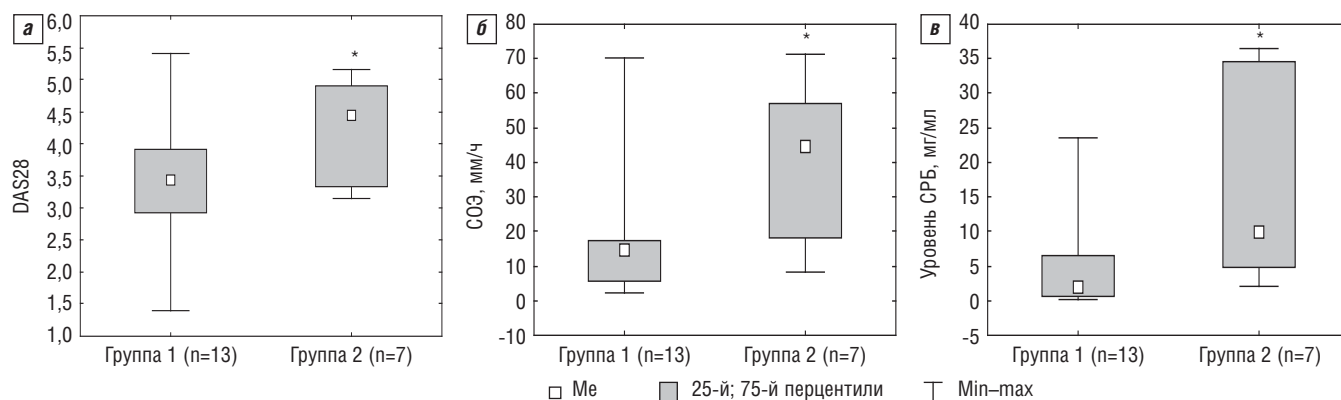


Рис. 3. Значения показателей активности РА – DAS28 (а), СОЭ (б) и уровня СРБ (в) – к 24-й неделе терапии АДА в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови; * – $p < 0,05$. Группа 1 – уровень АДА $\geq 2,85$ мкг/мл, группа 2 – уровень АДА $< 2,85$ мкг/мл

у этих пациентов составила $-0,43$ и $0,36$; Δ DAS28 в целом среди больных без АТ ($n=18$) составила $2,5$ [$1,66$; $2,9$] ($p < 0,05$; рис. 5). Уровень АДА среди группы больных без АТ составил $6,2$ [$0,0002$; $10,3$].

У одного из наших больных была первичная неэффективность АДА. Она проявлялась отсутствием клинического ответа на лечение и сохранением высокой активности заболевания (DAS28 = $5,4$) при наличии адекватной терапевтической концентрации АДА в сыворотке крови ($16,1$ мкг/мл) и отсутствии АТ к нему. Вторичная неэффективность была зафиксирована у двух пациентов: к 12-й неделе терапии у больных была достигнута ремиссия (DAS28 = $1,75$) и низкая активность болезни (DAS28 = $2,73$), уровень АДА составил соответственно $8,6$ и $5,0$ мкг/мл, а также были выявлены АТ к препарату; к 24-й неделе наблюдения регистрировались умеренная активность заболевания и отсутствие эффекта терапии, выявлялись АТ к АДА и снижение концентрации препарата в сыворотке ($1,02$ мкг/мл).

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между уровнем ингибиторов ФНО α , образованием антилекарственных АТ и ответом на проводимую терапию. В настоящее время в литературе широко обсуждается вопрос об адекватной терапевтической концентрации АДА. Так, М. Rouw и соавт. [31] проанализировали взаимосвязь эффективности АДА с уровнем препарата в сыворотке у 221 пациента с РА. Авторами было продемонстрировано, что клинический эффект АДА увеличивается при повышении концентрации препарата в сыворотке. Уровень АДА $5\text{--}8$ мкг/мл ассоциировался с достижением хорошего ответа по критериям EULAR через 28 нед терапии (AUC $0,695$; 95% ДИ $0,626\text{--}0,764$). Дальнейшее повышение содержания препарата не приводило к дополнительному снижению активности заболевания. По данным J. Rosas и соавт. [32], адекватной можно считать концентрацию $\geq 2,8$ мг/л. Авторы проанализировали результаты терапии АДА 56 пациентов с развернутым РА. В группе больных с низким уровнем препарата в сыворотке крови ($< 2,8$ мг/л) регистрировалась достоверно более высокая активность заболевания, чем у пациентов с адекватным терапевтическим уровнем АДА ($\geq 2,8$ мг/л). Авторы пришли к выводу, что повышение концентрации АДА $> 7,3$ мг/л не приводит к дополнительному снижению активности заболевания и такие больные нуждаются в уменьшении дозы препарата или увеличении интервала между введениями.

Также по данным ROC-анализа было продемонстрировано, что низкая активность по DAS28 ассоциировалась с уровнем АДА в сыворотке крови $> 3,48$ мг/л (AUC $83,18\%$; чувствительность $83,33\%$; специфичность $77,80\%$). По нашим данным, уровень АДА $\geq 2,85$ мкг/мл ассоциировался с ответом на терапию по критериям EULAR к 12-й неделе лечения (AUC $0,87$). Также среди наших больных с низким уровнем препарата в сыворотке крови ($< 2,85$ мкг/мл) регистрировалась более высокая клиническая и лабораторная

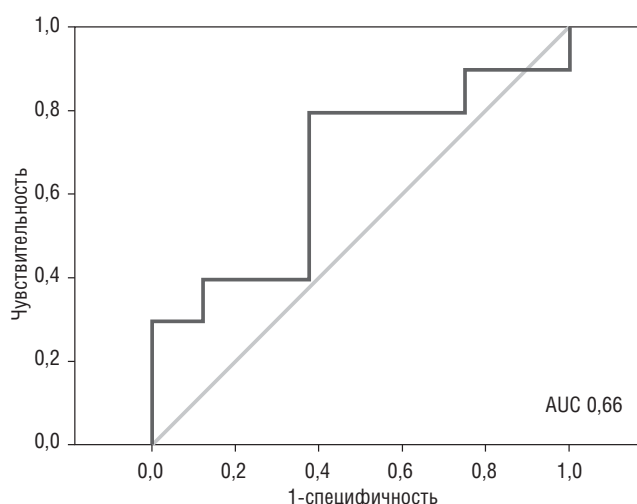


Рис. 4. ROC-кривая, отражающая взаимосвязь уровня АДА в сыворотке крови после 24 нед терапии с развитием ремиссии/низкой активности болезни по SDAI

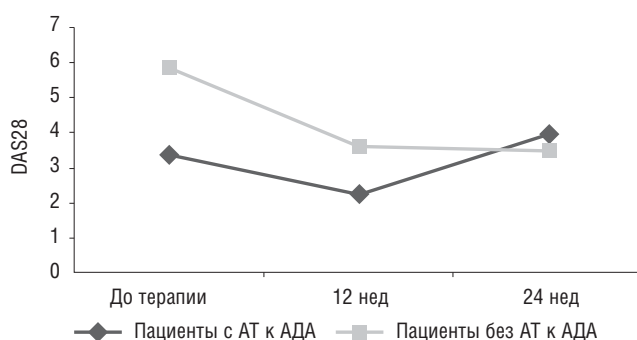


Рис. 5. Динамика индекса DAS28 в группах больных с наличием и отсутствием АТ к АДА в сыворотке крови

активность заболевания, чем у пациентов с адекватной терапевтической концентрацией АДА. Ремиссия/низкая активность заболевания по SDAI к 24-й неделе терапии достигалась при уровне АДА в сыворотке крови $>4,9$ мкг/мл (AUC 0,66; 95% ДИ 0,4–0,9).

Образование антилекарственных АТ сопровождается снижением эффективности терапии в результате выраженного уменьшения уровня препарата в сыворотке крови. J.F. van den Bemt и соавт. [33] проанализировали взаимосвязь уровня ИНФ в сыворотке крови с наличием АТ в пяти точках одного инфузионного цикла (за 1 ч до инфузии, через 1 ч после инфузии, через 50% и 75% отрезки времени инфузионного цикла и непосредственно перед следующей инфузией) у 27 пациентов с РА, получавших ИНФ в среднем около 3,7 года. Через 1 ч после инфузии уровень ИНФ составлял 77,0 [65; 89] мкг/л и снижался до нуля к концу инфузионного цикла. Преинфузионные АТ выявлялись у 7 (26%) пациентов. В группе больных с наличием АТ чаще регистрировались низкие уровни ИНФ (<1 мкг/л) по сравнению с группой больных без образования АТ ($p<0,01$).

С. Мок и соавт. [34] оценили уровень АТ к ГИБП у пациентов ($n=58$) с ревматическими заболеваниями (60% с РА, 21% — с анкилозирующим спондилитом, 17% — с псориатическим артритом), получавших ингибиторы ФНО α . АТ к ИНФ, АДА и ЭТЦ были выявлены у 50; 31 и 0% пациентов соответственно ($p=0,002$). Больные, у которых определялись АТ к ГИБП, имели более низкие уровни препаратов в крови: для ИНФ $0,004\pm0,01$ против $3,81\pm3,49$ мкг/мл ($p=0,002$); для АДА 0,0 против $7,6\pm8,3$ мкг/мл ($p=0,008$) — и более высокие суммарные коэффициенты отмены терапии в связи с неэффективностью (64,7 и 71,8% против 10,3 и 10,3% через 12 и 24 мес соответственно; $p<0,001$). Доля пациентов, не ответивших на терапию, также была выше среди больных с наличием антилекарственных АТ (54% против 11%; $p=0,01$). Сходные данные были получены М. Hernandez и соавт. [35], оценившими уровень АТ и концентрацию препарата в сыворотке крови у 70 больных с ревматическими заболеваниями (РА — 52,8%, анкилозирующий спондилит — 18,6%, псориатический артрит — 10%) и вторичной неэффективностью ингибиторов ФНО α (ИНФ, АДА и ЭТЦ). АТ были выявлены у 17,1% больных, получающих мАТ: 24% в группе АДА и 31% — ИНФ. При наличии АТ уровень препарата в сыворотке крови либо не определялся, либо был снижен до субоптимального уровня.

Авторы недавно проведенного метаанализа, включающего 865 больных с различными заболеваниями (540 с РА, 132 — со спондилоартритом, 58 — с псориатическим артритом и 130 — с воспалительными заболеваниями кишечника), установили, что наличие АТ против ИНФ или АДА ассоциируется со снижением эффективности терапии в среднем на 68% [36]. Сходные результаты о влиянии антилекарственных АТ на эффективность терапии были представлены в исследовании CHANGE [37]. Авторы проанализировали результаты терапии 352 больных РА различными дозами АДА (20, 40 и 80 мг). АТ к АДА были выявлены у 40; 44 и 26% больных соответственно, при этом среди позитивных по АТ к АДА пациентов реже наблюдалось 20% улучшение по критериям ACR (14,3; 27,5 и 34,8%), чем у негативных по данным АТ больных (38,5; 56,9 и 56,3% соответственно). В нашей работе АТ к АДА выявлялись у трех пациентов через 12 нед терапии и у двух больных через 24 нед применения препарата. Образование АТ к АДА ассоциировалось с отсутствием эффекта терапии к 24-й неделе. Нам не удалось выявить взаимосвязи между образованием АТ к АДА и снижением содержания препарата в сыворотке крови. Это может быть связано с несколькими причинами: в первую очередь, с недостаточной высокими чувствительностью и специфичностью лабораторных методов выявления антилекарственных АТ с использованием ИФА, обусловленная перекрестным реагированием с рядом сывороточных факторов и большим числом ложноположительных результатов [26]. Радиоиммунный анализ отличается более высокой чувствительностью и специфичностью, однако его использование сопряжено с рядом технических трудностей [13, 26]. Частота выявления АТ к АДА с использованием различных лабораторных методов представлена в табл. 2.

Еще одной, не менее важной проблемой, существенно ограничивающей возможности определения АТ в сыворотке крови, является их связывание с циркулирующими ГИБП с образованием иммунных комплексов, имеющих малый период полураспада, что ускоряет процесс выведения из организма ГИБП и АТ к ним [24, 27]. Выявление АТ лабораторными методами зависит от соотношения продукции АТ и уровня ГИБП. При высоком содержании ГИБП в сыворотке крови все циркулирующие АТ связываются с препаратом и не выявляются лабораторными тестами. При эквивалентном уровне ГИБП и АТ в сыворотке не

Таблица 2 Взаимосвязь между выявлением АТ к АДА, уровнем препарата в сыворотке крови и активностью заболевания при РА (данные литературы)

Автор	Метод выявления	Число пациентов	Доза АДА, мг	Частота выявления АТ, %	Взаимосвязь с уровнем препарата	Взаимосвязь с клиническим эффектом	Взаимосвязь с приемом МТ
Van der Bijl A.E. и соавт. [40]	ИФА	30	40 подкожно	4,9	НД	НД	НД
Bartelds G.M. и соавт. [41]	РИА	148	40	28	Негативная ($p<0,001$)	Негативная ($p<0,001$)	Негативная взаимосвязь с препаратом ($p<0,001$) и дозой ($p=0,005$)
Van de Putte L.B. и соавт. [27]	ИФА	343	40 или 20	12	НД	Негативная корреляция	НД
Keystone E.C. и соавт. [6]	«	419	40	0,72	«	НД	«
Bender N.K. и соавт. [42]	«	15	40	87	«	«	«
Radstake T.R. и соавт. [21]	РИА	34	40	25	«	Негативная	«
Bartelds G.M. и соавт. [43]	«	235	40	30	«	Негативная ($p<0,0001$)	Негативная ($p<0,0001$)
Weinblatt M.E. и соавт. [5]	ИФА	271	20, 40, 80	1	«	НД	НД

Примечание. НД — нет данных.

определяются оба показателя. Избыточная продукция АТ сопровождается быстрым удалением препарата из кровотока, и в сыворотках больных определяются только АТ, концентрация препарата снижается до субоптимального уровня. Таким образом, в клинической практике более информативно оценивать уровень препарата в сыворотке крови, содержание АТ следует определять лишь при его выраженном снижении [20].

Важными факторами, влияющими на образование антилекарственных АТ, являются доза препарата и наличие сопутствующей терапии. R.N. Maini и соавт. [38, 39] продемонстрировали, что АТ к ИНФ реже выявляются при введении высоких доз препарата (около 10 мг/кг), чем у пациентов, получающих препарат в более низких дозах (1–3 мг/кг). G.M. Bartelds и соавт. [15] выявили исчезновение АТ к АДА при сокращении интервала между инъекциями до 1 нед. На частоту образования антилекарственных АТ также влияет сопутствующая терапия БПВП: так, при комбинированной терапии АДА+МТ частота обнаружения АТ составляет 1%, а при использовании АДА в виде монотерапии – около 12% [23]. G.M. Bartelds и соавт. [15] при обследовании 121 пациента с РА, получающего АДА, выявили АТ у 17% пациентов после 28 нед терапии. 84% пациентов без АТ и 52% с АТ получали сопутствующую терапию МТ. В работе S. Garces и соавт. [36] было продемонстрировано, что совместное применение иммуносупрессивной терапии и особенно МТ в сочетании с ингибитора-

ми ФНО α приводит к меньшему снижению эффективности лечения по причине образования АТ, чем монотерапия ГИБП (на 59 и 78% соответственно).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между клинической эффективностью ГИБП и уровнем препарата в сыворотке крови. Нам не удалось выявить взаимосвязь между клинической эффективностью терапии и образованием АТ к АДА, что может объясняться малым количеством обследованных больных, недостаточно высокими чувствительностью и специфичностью применяемых нами лабораторных методов определения АТ, а также, возможно, влиянием сывороточных факторов и перекрестным реагированием с рядом других АТ. Тем не менее оценка иммуногенного потенциала ГИБП позволяет выявить группу пациентов с первичной и вторичной неэффективностью терапии и своевременно оптимизировать лечение.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
2. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. Клиническая медицина. 2005;83(6):8–12. [Nasonov E.L. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis the 21st century. *Klinicheskaya meditsina*. 2005;83(6):8–12. (In Russ.)]
3. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa062897>.
4. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1594–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011303432202>.
5. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:35–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10697>.
6. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:353–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20019>.
7. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3319–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23964>.
8. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23383>.
9. Bennett AN, Peterson P, Zain A, et al. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1026–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh673>.
10. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344:1105–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90628-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90628-9).
11. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1921–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23493>.
12. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30:2563–71.
13. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:711–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21671>.
14. Wijkbrandts CA, Dijkgraaf MG, Kraan MC, et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1139–44. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.080440>.
15. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:921–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.065615>.
 16. Bartelds GM, Wolbink GJ, Stapel S, et al. High levels of human anti-human antibodies to adalimumab in a patient not responding to adalimumab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1249–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.049858>.
 17. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3782–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22214>.
 18. Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos HD, et al. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:144–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.015933>.
 19. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther*. 2002;24(11):1720–40. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(02\)80075-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(02)80075-3).
 20. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):211–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328329ed8b>.
 21. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1739–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092833>.
 22. Vermeire S, Noman M, van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(9):1226–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.099978>.
 23. Flood J. Tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of chronic inflammatory diseases. A review of immunogenicity and potential implications. *Manag Care*. 2009 Apr;18(4 Suppl 3):1–5.
 24. Van der Laken CJ, Voskuy AE, Roos JC, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):253–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.057406>.
 25. Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CL, et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):877–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30209>.
 26. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(4):431–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2008.06.011>.
 27. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:508–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.013052>.
 28. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
 29. Fransen J, Stucki G, van Reil PL. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum*. 2003;49:214–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11407/>.
 30. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1740>.
 31. Pouw M, Krieckaert C, Nurmohamed M, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration – effect curve. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec 10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204172>.
 32. Rosas J, Llinares F, de la Torre I. Clinical usefulness of serum level of adalimumab, in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):233. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.734>.
 33. Van den Bemt BJ, den Broeder AA, Wolbink GJ, et al. Anti-infliximab antibodies are already detectable in most patients with rheumatoid arthritis halfway through an infusioncycle: an open-label pharmacokinetic cohort study. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2011;12:12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-12-12>.
 34. Mok C, van der Kleij D, Wolbink G, et al. Anti-drug antibodies, drug levels and clinical efficacy of the anti-TNF biologics in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):226. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.714>.
 35. Hernandez M, Palasti S, Inciarte J, et al. Analysis of the immunogenicity induced by tumor necrosis factor antagonists in patients with chronic inflammatory arthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):429. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1298>.
 36. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1947–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202220>.
 37. Miyasaka N; CHANGE Study Investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheum*. 2008;18:252–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-008-0045-0>.
 38. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552–63. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9<1552::AID-ART5>3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9<1552::AID-ART5>3.0.CO;2-W).
 39. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1051–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20159>.
 40. Van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1021–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-008-0866-4>.
 41. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011;305:1460–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.406>.
 42. Bender NK, Heilig CE, Droll B, et al. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. *Rheumatol Int*. 2007;27:269–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-006-0183-7>.
 43. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:817–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.112847>.