

- Risedronate increases bone mineral density and is well-tolerated in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1999;14 (Suppl. 1):136.
50. Storm T., Kollerup G., Thamsborg G. et al. Five year of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Rheumatol* 1996;23:1560–4.
51. Tucci J.R., Tonino R.P., Emkey R.D. et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488–501.
52. Wilkinson J.M., Stockley I., Peel N.F. et al. Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2001;16(3):556–64.
53. Nehme A., Maalouf G., Tricoire J.L. et al. Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after cemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2003;89(7):593–8.
54. Katagiri H., Hagino H., Okano T. et al. Expectations for alendronate in orthopedic surgery. *Clin Calcium* 2001;11(1):54–6.
55. Peter B., Ramaniraka N., Rakotomanana L.R. et al. Peri-implant bone remodeling after total hip replacement combined with systemic alendronate treatment: a finite element analysis. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2004;7(2):73–8.
56. Soininvaara T.A., Jurvelin J.S., Miettinen H.J. et al. Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after total knee arthroplasty: a one-year, randomized, controlled trial of 19 patients. *Calcif Tissue Int* 2002;71(6):472–7.
57. Yamaguchi K., Masuhara K., Yamasaki S. et al. Cyclic therapy with etidronate has a therapeutic effect against local osteoporosis after cementless total hip arthroplasty. *Bone* 2003;33(1):144–9.
58. Hilding M., Aspenberg P. Postoperative clodronate decreases prosthetic migration: 4-year follow-up of a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *Acta Orthop* 2006;77(6):912–6.
59. Yamasaki S., Masuhara K., Yamaguchi K. Risedronate reduces postoperative bone resorption after cementless total hip arthroplasty. *Osteoporos Int* 2007;18(7):1009–15.
60. Goodship A.E., Blunn G.W., Green J. et al. Prevention of strain-related osteopenia in aseptic loosening of hip prostheses using perioperative bisphosphonate. *J Orthop Res* 2008;26(5):693–703.
61. Green J. et al. *J Bone Miner Res* 1994;9:745–51.
62. Lalla S. et al. *Osteoporosis Int* 1998;8:97–103.
63. Smith S.Y. et al. *Bone* 2003;32:45–55.
64. Chesnut C.H. et al. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–9(18).
65. Felsenberg D. et al. *Bone* 2005;37:6514.
66. Emkey R. et al. *Curr Med Res Opin* 2005;21:895–903.
67. Hadji P. et al. *Osteoporos Int* 2006;17(Suppl.1):69 (Abstract P259).
68. Eberhardt C., Raussen W., Thiemann S. et al. Improved osseointegration and periprosthetic bone volume around cementless metal implants under bisphosphonate treatment. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2005;143(6):64551.
69. Kurth A.H., Eberhardt C., Müller S. et al. The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. *Bone* 2005;37(2):204–10.
70. Eberhardt C., Habermann B., Müller S. et al. The bisphosphonate ibandronate accelerates osseointegration of hydroxyapatite-coated cementless implants in an animal model. *J Orthop Sci* 2007;12(1):61–6.
71. Eberhardt C., Stumpf U., Brankamp J. et al. Osseointegration of cementless implants with different bisphosphonate regimens. *Clin Orthop Relat Res* 2006;447:195–200.
72. Hilding M., Aspenberg P. Local peroperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: a randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients. *Acta Orthop* 2007;78(6):795–9.
73. Каплунов О.А., Каплунов А.Г., Чернявский Д.В. и др. Опыт применения остеогенных препаратов различных групп при эндопротезировании крупных суставов. Сб. тезисов IV конференции с международным участием. «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». С. 106–7.
74. Kurth A.H. Использование ибандроната (Бонвива) в ортопедической хирургии. Сборник тезисов IV конференции с международным участием. «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». С. 107–8.
75. Eberhardt C. et al. *J Orthop Sci* 2007;12(1):61–6.

Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика

Д.Е. Каратеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Рассматривается чрезвычайно многогранная и важная для клинической практики проблема иммуногенности генно-инженерных биологических препаратов, ставших неотъемлемой частью терапии воспалительных ревматических заболеваний.

The problems of THE immunogenicity of biologicals: theory and practice

D.E. Karateyev

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The variously faceted and clinically important problem of immunogenicity of recombinant biologicals that have become an integral part of therapy for inflammatory rheumatic diseases is considered.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ставшие неотъемлемой частью терапии воспалительных ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилоартрит (АС) и псориазический артрит (ПсА), произвели революцию в медицине, позволив достигать ремиссии и останавливать инвалидизацию у ранее некурабельных пациентов [1].

Наиболее важной группой ГИБП остаются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α – цитокина, определяющего развитие синовиального воспаления и остеокластоопосредованной костной деструкции при артритах [2]. К ним относятся зарегистрированные в России препараты инфликсимаб и адалимумаб. Данные препараты представляют собой моноклональные антитела (МАТ), которые связываются с

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

ФНО α и нейтрализуют его биологические эффекты. К классу МАТ относится также анти-В-лимфоцитарный препарат ритуксимаб [3], активно используемый при РА и ряде других аутоиммунных заболеваний. Новый перспективный препарат тоцилизумаб (антагонист рецептора ИЛ 6) представляет собой рекомбинантное МАТ. Фрагменты человеческого иммуноглобулина (ИГ) содержат ингибитор ФНО α этанерсепт и ингибитор костимуляции абатасепт. Таким образом, применяющиеся в ревматологии биологические препараты, как правило, представляют собой ИГ или содержат их части.

Белковые молекулы, в том числе ИГ, к которым относятся МАТ, обладают антигенными свойствами [4–6]. Как и все ИГ, эти искусственно созданные антитела содержат Fab-фрагменты, которые включают антигенсвязывающие домены, и Fc-фрагмент, который содержит участки связывания комплемента (компонента C1q) и Fc-рецепторов фагоцитирующих клеток. Иммунная система человека воспринимает введенные извне МАТ как антигены и отвечает на это образование собственных антител к препарату. Иммуногенными могут быть как Fab-, так Fc-регионы, кроме того, возможно образование новых антигенных детерминант в искусственных генно-инженерных молекулах.

Важным в плане иммуногенности является наличие в составе молекулы ГИБП чужеродного (мышьного) белка. В зависимости от его содержания ИГ биологических препаратов подразделяются на 4 группы [4]: полностью мышьиные (содержащие 100% мышьиного белка); химерные (25% мышьиного белка); гуманизированные (15% мышьиного белка); человеческие (точнее, идентичные человеческим, не содержащие чужеродного белка).

В соответствии с белковым составом ИГ к разным препаратам могут вырабатываться разные виды антител (см. таблицу). Полностью мышьиные МАТ применяют редко. Примерами могут служить препараты муромонаб-CD3, который используют для предотвращения острых реакций отторжения трансплантата, и tositumomab, нашедший применение при радиоиммунотерапии резистентных к другим методам лечения неходжкинских лимфом. Иммуногенность полностью мышьиных МАТ весьма велика. Образование антител, которые известны как человеческие антимышьиные антитела (human anti-murine antibodies – НАМА), в исследованиях наблюдалось очень часто – до 88% случаев при однократном и до 100% случаев при многократном применении [5], в клинической практике – несколько реже, например, при использовании муромонаба – в 19–69% случаев [7]. Когда развитие генно-инженерных технологий позволило соз-

давать антитела мышшь/человек, различающиеся степенью «гуманизации», настала эпоха гибридных МАТ [8].

Химерные антитела – это МАТ, в которых константные регионы имеют человеческое происхождение, а переменные получены от мыши (т. е. химерные антитела состоят на 65–75% из человеческого и на 25–35% из мышьиного компонентов). Представителями химерных МАТ являются применяемые для лечения РА и других воспалительных ревматических заболеваний препараты инфликсимаб и ритуксимаб. Химерные МАТ могут вызывать образование человеческих антихимерных антител (human anti-chimeric antibodies – НАСА). Гуманизированные МАТ содержат минимальное количество фрагментов мышьиных антител (10–15%), представленных гипервариабельными участками, которые встроены в человеческое антитело. Примерами гуманизированных антител могут быть алемтузумаб, используемый для лечения хронического лимфолейкоза, и эфализумаб, зарегистрированный для лечения псориаза. Иммуногенность препаратов с пониженным содержанием мышьиного белка значительно меньше, чем иммуногенность полностью мышьиных антител [4, 9]. Именно поэтому большинство применяемых в ревматологии, онкологии, трансплантологии и других областях медицины МАТ относится к группам химерных или гуманизированных антител.

Получение идентичных человеческим антител – весьма сложная задача, вследствие этого препаратов, не содержащих чужеродного белка, значительно меньше, чем МАТ других групп. Ярким примером полностью человеческих МАТ является адалимумаб, зарегистрированный в РФ в 2006 г. для лечения РА. Другим примером может быть препарат ranitumumab, зарегистрированный в США в 2006 г. для лечения колоректального рака. Полностью человеческие МАТ обладают низкой иммуногенностью, что определяет их высокую эффективность, безопасность и удобство применения в клинической практике [10]. Однако и к человеческим МАТ у ряда пациентов также могут образовываться антитела, для обозначения которых в литературе используется термин «человеческие античеловеческие антитела» (human anti-human antibodies – НАНА).

Как известно, в настоящее время в РФ применяются 3 биологических препарата для лечения РА и других воспалительных ревматических заболеваний: ингибиторы ФНО α инфликсимаб и адалимумаб, а также анти-В-клеточный препарат ритуксимаб. Все они обладают различной иммуногенностью.

Данные разных авторов о частоте образования антител к биологическим молекулам существенно различаются, поскольку на нее могут влиять различные факторы:

- структура молекулы препарата;
- режим дозирования и способ введения препарата;
- наследственная предрасположенность;
- наличие аутоиммунного заболевания, обуславливающего персистенцию больших концентраций антител и иммунных комплексов;
- коморбидные состояния, нарушающие распределение белков в организме (нарушения функции кишеч-

Виды антител, образующихся к МАТ

Виды МАТ	Содержание мышьиного белка, %	Препараты	Виды антител, образующихся к препаратам
Мышьиные	100	Муромонаб-CD3 Tositumomab	Человеческие антимышьиные антитела (НАМА)
Химерные	25–35	Инфликсимаб Ритуксимаб	Человеческие антихимерные антитела (НАСА)
Гуманизированные	10–15	Алемтузумаб Эфализумаб	Человеческие антихимерные антитела (НАСА)
Человеческие	0	Адалимумаб Ranitumumab	Человеческие античеловеческие антитела (НАНА)

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

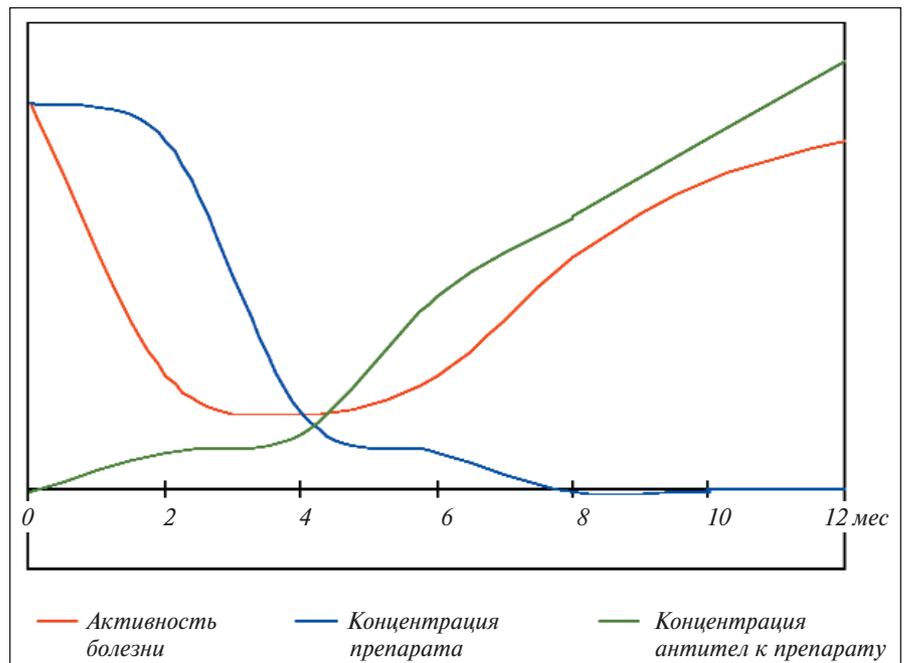
ника, печени и почек, гематоэнцефалического барьера и т.д.);

- собственно иммуносупрессивное действие препарата;
- сопутствующая иммуносупрессивная терапия.

Среди ингибиторов ФНО α наиболее иммуногенным является инфликсимаб. В клинических исследованиях у больных РА при назначении его в дозе от 1 до 10 мг/кг образование НАСА выявлено в 7–53% случаев без сопутствующего лечения метотрексатом и в 15% при сопутствующей терапии метотрексатом [11]. Интересно, что максимальной была частота выявления НАСА у больных, получавших низкие дозы инфликсимаба, что указывает на собственное иммуносупрессивное действие препарата. При болезни Крона частота антителообразования к инфликсимабу, по данным ряда авторов [12, 13], была очень высокой (45–61% больных). По данным Европейского агентства по лекарственным препаратам (European Medicines Agency – ЕМЕА), частота определения антител к инфликсимабу, назначаемому в стандартных дозах, при разных заболеваниях в среднем составляет 24% на фоне сопутствующей иммуносупрессивной терапии и 37% без нее [14].

Анти-В-клеточный препарат ритуксимаб, как и инфликсимаб, представляет собой химерное МАТ. Частота появления НАСА согласно информации по применению препарата [15] при лечении ритуксимабом составила 1,1% у больных с неходжкинскими лимфомами и 11% у больных РА. Клинические исследования подтверждают, что при ревматических заболеваниях образование антител к ритуксимабу наблюдается в несколько раз чаще, чем при гематологической патологии. В то время как при лечении лимфом образование НАСА – большая редкость [16, 17], при системной красной волчанке (СКВ) антитела к препарату выявлялись у 35,2% [18] и 41,7% [19] больных, хотя количество пациентов в обоих исследованиях было небольшим (17 и 24 соответственно).

При определении антител к адалимумабу (НАНА) отмечается большой разброс результатов, возможно, потому, что само наличие препарата, представляющего собой идентичный человеческому ИГ G_1 , приводит к интерференции и артефактам, что в результате дает до 5% ложноположительных результатов. По данным ЕМЕА, в пилотных исследованиях частота антител к адалимумабу составила 5,5% (12,4% при отсутствии сопутствующей иммуносупрессивной терапии, 0,6% — при комбинации с метотрексатом) [20]. В клинических исследованиях частота выявления НАНА была ниже, чем частота выявления НАСА при лечении инфликсимабом [21], в среднем при РА – 6% [13]. При монотерапии частота обнаружения антител была выше. Так, в большом международном исследовании у 544 больных РА [22] на фоне монотерапии адалимумабом частота выявления НАНА составила 12%. В исследовании G.M. Bartelds и соавт. [23] у 121 больного РА, получавшего адалимумаб как в монотерапии, так и



Развитие вторичной неэффективности при лечении МАТ (по [27] с изменениями)

в сочетании с метотрексатом, антитела к препарату определялись в 17% случаев.

Иммунный ответ на биологические препараты может повлиять на их эффективность и переносимость, включая развитие неблагоприятных явлений (инфузионные реакции, гиперчувствительность, отсутствие клинического ответа на лечение). За небольшой период развития биологической терапии изучение иммуногенности препаратов стало ключевым компонентом для оценки их клинической безопасности и эффективности, в том числе и в процессе регистрации [24].

На практике появление анти-МАТ-антител может приводить к различным последствиям [4–6, 8]:

- снижению биодоступности МАТ;
- изменению распределения в связи с удалением образующихся иммунных комплексов;
- снижению концентрации МАТ и вторичной неэффективности препарата под действием нейтрализующих антител;
- локальным постинъекционным реакциям;
- системным реакциям (крапивница, озноб, анафилаксия и др.);
- реакциям, ассоциированным с персистенцией больших количеств антител и иммунных комплексов (миалгии, АГ, одышка, тахикардия, тревожность);
- снижению эффективности других МАТ;
- изменению чувствительности диагностических тестов, основанных на МАТ.

Наиболее отчетливым проявлением формирования антител к препарату является его инактивация этими антителами с соответственным снижением его концентрации и падением клинического эффекта (так называемые нейтрализующие антитела).

Образование нейтрализующих антител напрямую зависит от структуры биологической молекулы. Наиболее выражены нейтрализующие свойства именно у антител к

МАТ. Ингибитор ФНО этанерцепт, который не относится к группе МАТ, представляя собой гибридную молекулу, состоящую из ФНО-рецептора с молекулярной массой 75 kD, соединенную с Fc-фрагментом ИГ 1 человека [25], также может вызывать образование антител (НАНА). Но антитела к этанерцепту являются нейтрализующими и практически не влияют на его клиническую эффективность [26].

Нейтрализующее действие выражается в зависимости концентрации препарата и клинического ответа от наличия и уровня антител к нему. Наиболее изучен этот процесс при лечении инфликсимабом (см. рисунок). Было показано, что после первоначального хорошего ответа на терапию при продолжении введения инфликсимаба по стандартной схеме концентрация его в крови начинает падать параллельно с нарастанием уровней НАСА [27]. При этом с определенного момента (обычно на 3–6-м месяце лечения) титр антител к инфликсимабу прогрессивно повышается, уровень препарата в сыворотке становится чрезвычайно низким, не определяемым лабораторными методами. Это совпадает с исчезновением клинического улучшения и реактивацией воспалительного процесса.

Выраженный иммунный ответ на инфликсимаб с образованием нейтрализующих антител является одной из важнейших причин его вторичной неэффективности. Для преодоления последствий продукции НАСА при лечении инфликсимабом предложен ряд мероприятий [4]:

- использование комбинации с другим иммуносупрессором (метотрексат и др.);
- строгое соблюдение схемы применения;
- премедикация глюкокортикоидами;
- повышение дозы инфликсимаба до 5 мг/кг массы тела;
- более медленное вливание препарата (4–6 ч вместо 2 ч);
- сокращение промежутков между введениями препарата (инфузии каждые 4–6 нед вместо каждых 8 нед);
- переключение на другой ингибитор ФНО (адалимумаб).

В целом развитие вторичной неэффективности заставляет повышать дозу инфликсимаба у значительной части пациентов (60–70%), что приводит к существенному удорожанию лечения и далеко не всегда дает желаемый результат, при этом важнейшим механизмом лекарственной резистентности является образование антител к препарату [28]. Кроме того, при лечении инфликсимабом появление НАСА и их уровень коррелируют с развитием нежелательных явлений, включающих инфузионные реакции, кожную сыпь и др., вплоть до анафилаксии [21].

На основании опыта применения ритуксимаба при гематологических заболеваниях принято считать, что появление антител к этому препарату отчетливо не влияет на его эффективность и переносимость [21]. Не исключено, что здесь играют роль иммуносупрессивные функции самого препарата. В то же время в исследовании по применению ритуксимаба у больных системной красной вол-

чанкой (СКВ) выявление высоких титров НАСА ассоциировалось с менее эффективной деплецией В-лимфоцитов [18]. В другой работе при лечении СКВ у большинства из НАСА-позитивных больных наблюдалась только частичная или кратковременная деплеция В-лимфоцитов [19]. Таким образом, при ревматических заболеваниях наряду со значительно более частым обнаружением НАСА их влияние на результаты терапии ритуксимабом также может быть более значимо.

Взаимосвязь между появлением НАНА и эффективностью адалимумаба менее отчетливая, чем при применении химерных МАТ. В уже упоминавшемся исследовании L.V. van de Putte и соавт. [22] у пациентов с РА не отмечено значимых различий в переносимости, безопасности и эффективности монотерапии адалимумабом в зависимости от наличия или отсутствия НАНА. Вместе с тем G.M. Bartelds и соавт. [23] показали, что наличие высоких уровней антител к адалимумабу ассоциировано с более низким клиническим ответом на лечение. В недавно опубликованной работе T.R. Radstake и соавт. [29] установлено, что сывороточные уровни как инфликсимаба, так и адалимумаба, а также клинический ответ на терапию по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) с использованием индекса DAS 28 находятся в зависимости от наличия и концентрации НАСА и НАНА соответственно. Исследователи обнаружили, что ответ на лечение адалимумабом на 10% превышал ответ на лечение инфликсимабом, и эта закономерность четко отражала различие в образовании антител к препаратам.

A.E. van der Bijl и соавт. [30] изучили эффективность адалимумаба у больных РА, у которых был отменен инфликсимаб (в исследование включали больных, получивших как минимум 4 инфузии) из-за неэффективности или непереносимости; все больные имели к началу лечения высокую активность РА (DAS 28 5,9–6,5 балла). У 61% пациентов констатирован умеренный и у 17% хороший ответ на лечение адалимумабом по критериям EULAR, при этом наличие или отсутствие антител к инфликсимабу (определялось у 17 пациентов) не повлияло на результаты лечения. В другой работе [31] 32 больным РА, имеющим повышенные уровни антител к инфликсимабу, назначили либо адалимумаб, либо ритуксимаб (контролируемое исследование). К 24-й неделе лечения в обеих группах отмечено снижение уровней антител к инфликсимабу, различий между группами не было. У 1 пациента при лечении адалимумабом антитела к инфликсимабу полностью исчезли. Таким образом, можно заключить, что антихимерные антитела к инфликсимабу не реагируют перекрестно с другими биологическими препаратами и не снижают их эффективность, что делает перспективным переход с инфликсимаба на адалимумаб при наличии вторичной неэффективности, обусловленной НАСА.

В заключение можно сказать, что проблема иммуногенности ГИБП чрезвычайно многогранна и важна для клинической практики, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008;720 с.
2. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – современные реко-

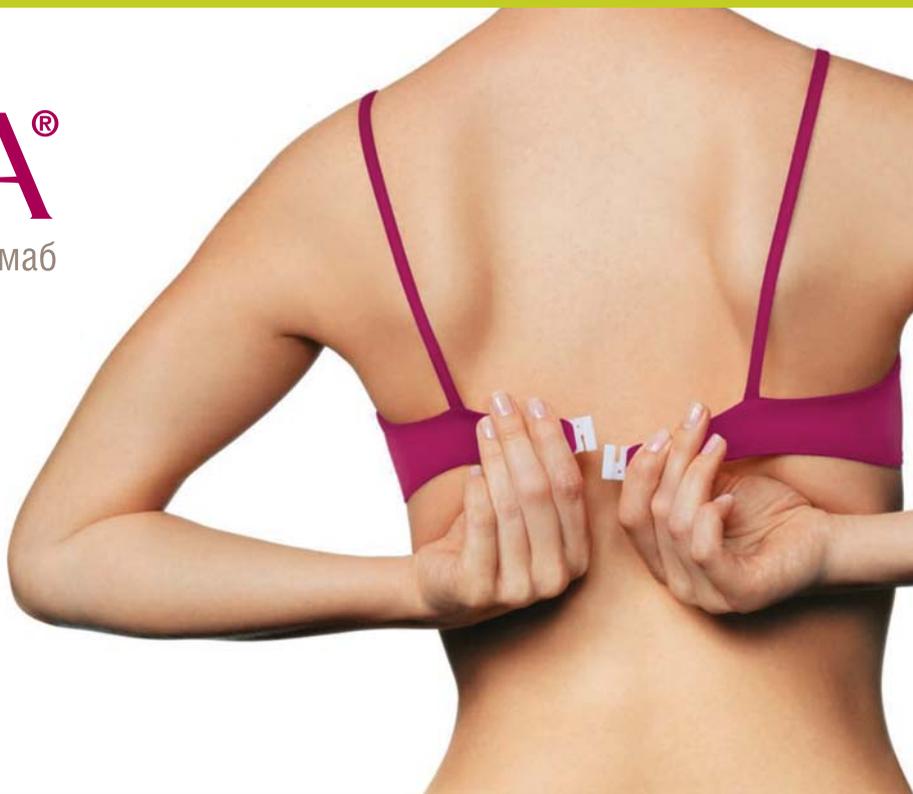
- мендации. Врач 2007;1,1–4.
3. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней. Науч.-практик. ревматол 2008; прил. 1:3–10.
4. Cheifetz A., Mayer L. Monoclonal

- Antibodies, Immunogenicity, and Associated Infusion Reactions. Mount Sinai J Med 2005;72(4):250–6.
5. Mirick G.R., Bradt B.M., Denardo S.J. et al. A review of human anti-globulin antibody

СВОБОДА В ДВИЖЕНИИ

ХУМИРА®

адалимумаб



Abbott
A Promise for Life

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА

Международное непатентованное название: АДАЛИМУМАБ. **Регистрационный номер:** от 29.12.2006. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения.

Состав: в 0,8 мл раствора содержится - **Активное вещество:** адалимумаб - 40,0 мг. **Фармакологические свойства:** Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. **Показания к применению:** Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). Активный анкилозирующий спондилит. **Противопоказания:** гиперчувствительность к адалимумабу или любым его вспомогательным компонентам, беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет), инфекционные заболевания, в том числе туберкулез. **С осторожностью:** демиелинизирующие заболевания. **Предостережения.** **Инфекции.** При лечении блокаторами ФНО, включая Хумиру, наблюдались серьезные инфекции, редкие случаи туберкулеза и оппортунистические инфекции. Хумиру не следует назначать больным с активными инфекциями, в том числе хроническими или очаговыми. Лечение может быть начато только после того, как будет достигнут контроль инфекции, включая туберкулез. **Гепатит В.** Применение блокаторов ФНО может сопровождаться реактивацией вируса гепатита В (HBV) у инфицированных пациентов-носителей этого вируса. Вопрос о назначении носителям HBV терапии блокаторами ФНО должен решаться с учетом возможного риска для пациента. **Неврологические осложнения.** Врачи должны соблюдать осторожность при назначении Хумиры больным с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. **Злокачественные опухоли.** В контролируемых исследованиях частота злокачественных опухолей, включая лимфому у больных, получавших блокаторы ФНО, была выше, чем у пациентов контрольных групп. В длительных клинических исследованиях Хумиры частота развития злокачественных новообразований соответствовала данному показателю у пациентов такого же возраста, пола и расы в общей популяции. Необходимо соблюдать особую осторожность при решении вопроса о лечении Хумирой у таких пациентов. **Меры предосторожности.** **Аллергические реакции.** В клинических исследованиях серьезные аллергические реакции на фоне применения Хумиры встречались редко. Немедленно прекратить терапию Хумирой и назначить соответствующее лечение. Колпачок иглы содержит латекс, который может вызвать тяжелые аллергические реакции у пациентов с гиперчувствительностью к латексу. **Туберкулез и другие оппортунистические инфекции.** Перед началом лечения Хумирой всех больных необходимо обследовать для исключения активного и неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо собрать подробный медицинский анамнез, в том числе выяснить наличие контактов с больными активным туберкулезом и уточнить, проводилась ли и/или проводится ли иммуносупрессивная терапия. Следует провести скрининговые исследования (например, рентгенографию органов грудной клетки или туберкулиновую пробу). Необходимо принимать во внимание возможность ложно-отрицательных туберкулиновых проб, особенно у тяжелобольных пациентов и пациентов в состоянии иммунодефицита. Если диагностирован активный туберкулез, начинать лечение Хумирой не следует. При латентном туберкулезе перед началом лечения Хумирой следует провести противотуберкулезное превентивное лечение. Пациентов следует информировать о необходимости обращения к врачу при появлении признаков туберкулезной инфекции (стойкий кашель, понижение веса, субфебрильная температура). **Гематологические осложнения.** При лечении блокаторами ФНО описаны редкие случаи панцитопении, включая апластическую анемию. У больных с серьезными изменениями крови следует рассмотреть вопрос об отмене Хумиры. **Вакцинация.** Больным, получающим Хумиру, может проводиться вакцинация (исключения составляют живые вакцины). **Хроническая сердечная недостаточность.** Хумиру специально не изучалась у больных хронической сердечной недостаточностью. Врачи должны соблюдать осторожность при назначении Хумиры больным с сердечной недостаточностью и тщательно наблюдать их. **Аутоиммунные процессы.** Терапия Хумирой может сопровождаться образованием аутоантител. Хумиру необходимо отменить, если у пациента в процессе лечения развиваются признаки волчаночноподобного синдрома. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза Хумиры у взрослых больных ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении Хумиры терапия глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, анальгетиками, салицилатами, метотрексатом и другими базисными препаратами может быть продолжена. У некоторых больных, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения Хумиры до 40 мг один раз в неделю. Хумиру должна применяться под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения технике подкожных инъекций, больные могут самостоятельно вводить себе Хумиру. Хумиру вводят под кожу бедра или живота. Адалимумаб не следует смешивать в одном шприце или флаконе с любыми другими лекарственными препаратами. **Побочное действие.** Инфекция верхних и нижних дыхательных путей (включая пневмонию и бронхит), инфекция мочевыводящих путей, герпетическая инфекция (включая простой и опоясывающий герпес), грипп, поверхностная грибковая инфекция (включая поражения кожи и ногтей), сепсис, суставная и раневая инфекции, абсцесс, инфекция кожи (включая импетиго), инфекция волосяного фолликула (включая фурункулы и карбункулы), паронихия, инфекция зубов и пародонта, инфекция уха, гастроэнтерит, кандидоз полости рта и глотки, вагинальные инфекции (включая грибковую), вирусная инфекция, папиллома кожи, анемия, лимфопения, лейкопения, лейкоцитоз, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения, реакции гиперчувствительности, сезонная аллергия, гиперхолестеринемия, гипериурикемия, анорексия, снижение аппетита, гипертоническая, повышение или снижение массы тела, депрессия, тревожные расстройства (включая нервозность и агитацию) бессонница, спутанность сознания, головная боль, головокружение, парестезии, извращение вкуса, мигрень, сонливость, обморок, неврастгия, тремор, нейропатия, конъюнктивит, блефарит, боль, покраснение, сухость глаза, отек века, глаукома, боль, заложенность, звон в ушах, артериальная гипертензия, гематомы, тахикардия, сердцебиение, кашель, боль в горле, заложенность носа, одышка, астма, дисфония, легочная крепитация, изъязвление слизистой оболочки носа, отек верхних дыхательных путей, покраснение зева, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, изъязвление слизистой оболочки полости рта, рвота, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфагия, гастрит, колит, геморрой, геморроидальное кровотечение, везикулярная сыпь в ротовой полости, зубная боль, сухость во рту, гингивит, изъязвление языка, стоматит, сыпь, кожный зуд, выпадение волос, ночные поты, экзема, дерматит, псориаз, крапивница, экуимозы, пурпура, акне, язвы на коже, ангионевротический отек, изменение ногтевой пластины, реакция фотосенсибилизации, шелушение кожи, ревматоидные узелки, артралгия, боль в конечностях, боль в спине и плечевом поясе, мышечные судороги, миалгия, припухлость суставов, синовит, бурсит, тендинит, гематурия, дизурия, никтурия, поллажурия, боль в области почек, меноррагия, реакции в месте инъекции повышенной утомляемость (включая астению), риппоподобный синдром. **Отклонения лабораторных показателей:** частые: повышение активности печеночных ферментов (включая аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу). **Взаимодействие с другими препаратами.** У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. **Условия хранения:** При температуре от 2 до 8°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в местах, недоступных для детей.

Более подробная информация приведена в инструкции по препарату.

ООО "АББОТТ ЛЕБОРАТОРИЗ"
141400, Моск. область, г. Химки, ул. Ленинградская, влад. 39, стр.5

PR-RU-ABB-HUM-89 (02/09)

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

(HAGA, HAMA, HACA, HANA) responses to monoclonal antibodies. Not four letter words. Q J Nucl Med Mol Imaging 2004;48(4):251–7.

6. Waldmann T. Immunotherapy: past, present and future. Nature Medicine 2003;9:269–77.
7. Kimball J.A., Norman D.J., Shield C.F. et al. The OKT3 Antibody Response Study: a multicentre study of human anti-mouse antibody (HAMA) production following OKT3 use in solid organ transplantation. Transpl Immunol 1995;3(3):212–21.
8. Моисеенко В.М. Моноклональные антитела в лечении злокачественных опухолей. Практ онкол 2003;4(3):148–56.
9. Mascelli M.A., Zhou H., Sweet R. et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol 2007;47(5):553–65.
10. Weiner L.M. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. J Immunother 2006;29(1):1–9.
11. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998;41(9):1552–63.
12. Baert F., Noman M., Vermeire S. et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med 2003;348:601–8.
13. Anderson P.J. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. Semin Arthritis Rheum 2005;34(5 Suppl):19–22.
14. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/444500en.pdf>
15. <http://www.gene.com/gene/>

products/information/pdf/rituxan-prescribing.pdf

16. McLaughlin P., Grillo-Lopez A.J., Link B.K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825–33.
17. Piro L.D., White C.A., Grillo-Lopez A.J. et al. Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 1999;10(6):655–61.
18. Looney R., Anolik J., Campbell D. et al. B Cell Depletion as a Novel Treatment for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum 2004;50(8):2580–9.
19. Albert D., Dunham J., Khan S. et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2008;67:1724–31.
20. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/400803en6.pdf>
21. Purcell R.T., Lockey R.F. Immunologic Responses to Therapeutic Biologic Agents. J Investig Allergol Clin Immunol 2008;18(5):335–42.
22. Van de Putte L.B., 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(5):508–16.
23. Bartelds G.M., Wijnbrandts C.A., Nurmohamed M.T. et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(7):921–6.
24. Shankara G., Shores E., Wagner C. et al.

Scientific and regulatory considerations on the immunogenicity of biologics. Trends Biotechnol 2006;24(6):274–80.

25. Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите. РМЖ. 2008;16(24):1602–9.
26. Dore R.K., Mathews S., Schechtman J. et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2007;25:40–6.
27. Wolbink G.J., 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(3):711–5.
28. Sidiropoulos P.I., Boumpas D.T. A significant number of patients receiving infliximab require dosing adjustments while some patients may indeed develop drug resistance. Ann Rheum Dis 2006;65:701–3.
29. Radstake T.R., Svenson M., Eijsbouts A.M. et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; Nov 19, doi:10.1136/ard.2008.092833.
30. Van der Bijl A.E., Breedveld F.C., Antoni C.E. 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(8):1021–8.
31. Van den Bemt B.J.F., Vos K., Den Broeder A. et al. A single course of rituximab does not abrogate anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. II):128.

Н О В Ы Е К Н И Г И

А.Е. Каратеев, Н.Н. Яхно, Л.Б. Лазебник, М.Л. Кукушкин, В.Н. Дроздов, В.А. Исаков, Е.Л. Насонов.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Клинические рекомендации. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.

В книге рассматриваются важнейшие вопросы клинического применения НПВП. Представлены основные положения, касающиеся использования НПВП в различных областях современной медицины. Большая часть работы посвящена наиболее частым осложнениям, возникающим на фоне приема этих препаратов, приведены эпидемиологические данные, факторы риска, методы эффективного лечения и профилактики. Несомненный интерес представляют разделы, в которых дана объективная характеристика всех НПВП, имеющихся на российском фармацевтическом рынке, а также алгоритм выбора конкретного препарата с учетом клинической ситуации и факторов риска развития побочных эффектов. В каждом разделе приведены наиболее важные первоисточники (исследования), на основании анализа которых формировались соответствующие выводы и рекомендации.

Книга адресована врачам самых разных специальностей – терапевтам, кардиологам, ревматологам, неврологам, хирургам, анестезиологам и др.

Выпуск книги запланирован на апрель 2009 г.

Информация о книгах: 721-48-20.

