

РИТУКСИМАБ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Д.Е. Каратеев

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Обсуждается проблема выбора эффективной фармакотерапии ревматоидного артрита. Освещаются современные концепции, касающиеся патогенеза и методов лечения этого тяжелого заболевания. Рассматриваются инновационные схемы лечения генно-инженерными биологическими препаратами, в частности применение ритуксимаба в практике врача-ревматолога. Представлен обзор исследований, посвященных оценке эффективности применения Мабтеры® для лечения больных ревматоидным артритом, результаты которых позволяют рассматривать ритуксимаб как препарат, заслуживающий широкого практического применения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли α , химерные моноклональные антитела, ритуксимаб

Ревматоидный артрит (РА) сохраняет свое значение как одна из наиболее важных проблем научной и практической ревматологии. Заболевание характеризуется широкой распространенностью (около 1 % населения), упорным прогрессирующим течением, сложными патогенетическими механизмами, гетерогенностью клинико-иммунологических форм. В отсутствие адекватного лечения инвалидизация пациентов может наступить в первые годы заболевания. За счет потенциально опасных системных проявлений и осложнений (васкулит, амилоидоз и др.), а также ускоренного развития атеросклероза и высокой частоты тяжелой кардиоваскулярной патологии у больных РА наблюдается уменьшение продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией на 3–7 лет [1, 2]. Все эти факторы делают терапию РА серьезной задачей.

Долгое время РА считался неуклонно прогрессирующим заболеванием, контролировать течение которого чрезвычайно сложно. С середины 1990-х гг. в подходах к лечению РА наблюдаются существенные перемены, приведшие к значительному улучшению прогноза.

Были обоснованы следующие стратегически важные концепции [3, 4]:

- Представление о наличии ранней стадии болезни, когда терапевтические воздействия принципиально более эффективны, чем на более поздних этапах.
- Концепция ранней агрессивной

терапии и тщательного контроля, которая говорит о необходимости активного лечения сразу после установления диагноза и частого (не реже 1 раза в 3 месяца) регулярного мониторингирования показателей активности болезни с целью своевременной модификации терапии при ее недостаточной эффективности.

• Понятие о ключевых механизмах патогенеза РА, которое обосновывает развитие принципиально новых методов терапии.

Настоящую революцию в лечении РА и других воспалительных ревматических заболеваний, таких как болезнь Бехтерева, псориатический артрит и др., совершило появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой специально созданные иммуноглобулины или другие белковые молекулы. Создание ГИБП непосредственно связано с представлением о ключевых механизмах патогенеза, на которые они оказывают блокирующее или модулирующее действие. В ревматологии ГИБП занимают место, аналогичное таргетной терапии в современной онкологии.

ГИБП радикально улучшили результаты лечения ранее некурабельных пациентов. Хорошо известно [5], что на стандартную терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), такими как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, в т. ч. при сочетании с глюкокортикоидами, удовлетворительно отвечают только

50–60 % больных (при раннем РА, когда длительность болезни не превышает одного года, результаты могут быть лучше). Таким образом, около половины пациентов оказываются резистентными к БПВП. Поэтому еще 10–15 лет назад 20 %-ное улучшение состояния больного РА (по таким показателям, как число припухших и болезненных суставов) могло считаться терапевтическим успехом. В клинической практике в 1980–1990 гг. частота достижения клинической ремиссии составляла менее 10 % [6]. В случае, когда целью лечения является не просто улучшение, а достижение устойчивой низкой активности болезни, как это было в известном шведском исследовании SWEFOT [7], оказывается, что около 2/3 больных нуждаются в комбинированной терапии.

После внедрения ГИБП в клиническую практику помимо купирования симптомов заболевания в настоящее время ставятся такие задачи, как торможение эрозивного процесса в суставах, нормализация функционального статуса и качества жизни пациента, потенциальное увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня [8, 9]. При этом частота клинической ремиссии на фоне комбинированной терапии даже у тяжелых больных в рандомизированных клинических (РКИ) и наблюдательных исследованиях достигает 30–40 % и более [6]. В связи с этим на последних международных ревматологических конгрессах в Копенгагене (июнь, 2009)

и Филадельфии (октябрь, 2009) уже прямо говорилось о достижении клинической ремиссии как основной цели лечения РА.

Проблемы терапии РА

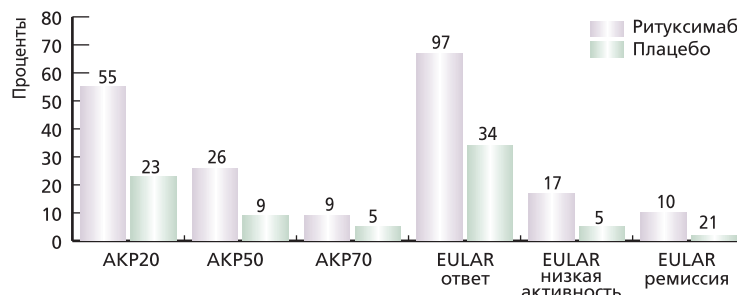
Первой и поэтому наиболее распространенной группой ГИБП были ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α), к которым относятся инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб. ФНО- α представляет собой регуляторную молекулу, ответственную за продукцию других противовоспалительных цитокинов, экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками и транспорт лейкоцитов в воспаленный сустав, повышение синтеза металлопротеиназ и активности остеокластов. Таким образом, ФНО является медиатором развития хронического синовита и деструктивного компонента ревматоидного воспаления. РКИ, и особенно результаты известного исследования BeST (Behandel-Strategieën) [10, 11], убедительно продемонстрировали, что комбинация метотрексата и ингибитора ФНО- α улучшает клинический ответ на лечение, замедляет рентгенологическое прогрессирование, улучшает исход в отношении функции суставов и существенно повышает частоту клинической ремиссии по сравнению с монотерапией метотрексатом.

К сожалению, 10 лет применения ингибиторов ФНО- α выявили ряд проблем, из которых важнейшими являются следующие:

- Недостаточный ответ на лечение у значительной (порядка 30 %) части пациентов [12]. Первичное отсутствие ответа (отсутствие значимого улучшения после начала терапии ингибиторами ФНО- α) встречается редко, однако характерным является развитие вторичной неэффективности, т. е. снижение терапевтического действия при продолжающейся терапии. Существуют особые иммунные механизмы, объясняющие этот феномен [13].
- Вероятность развития либо активации инфекций [14], особенно в мягких тканях и суставах. Наиболее серьезным является риск туберкулезной инфекции [15–17], обуслов-

Таблица 1. ГИБП, зарегистрированные в Российской Федерации	
Мишень	Препараты (международное/торговое наименование)
ФНО- α	Инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), этанерцепт (Энбрел)
В-лимфоциты (CD20)	Ритуксимаб (Мабтера)
Костимуляция Т-лимфоцитов (CD80, CD86, CD28)	Абатацепт (Оренсия)
Интерлейкин-6 (рецептор)	Тоцилизумаб (Актепра)

Рис. 1. Эффективность применения ритуксимаба больными РА с неадекватным ответом на метотрексат, не получавшим ранее ГИБП, n = 509 [44]



ливающий необходимость специального скрининга до назначения и в процессе лечения ингибиторами ФНО.

- Повышение риска возникновения лимфом и некоторых злокачественных новообразований, в частности кожи [14, 18], хотя этот риск относительно невелик и сильно зависит от отбора пациентов [19].

Суммарно, по данным национальных регистров биологических препаратов и других наблюдательных исследований [20–22], первичная или вторичная неэффективность либо непереносимость ингибиторов ФНО заставляла менять схему лечения у 30–50 % больных. Поэтому в последнее время все большее внимание привлекают ГИБП с иными механизмами действия. В настоящее время в России зарегистрировано 6 препаратов этой группы: три ингибитора ФНО и три препарата, имеющих другие мишени для воздействия (табл. 1). Среди ГИБП особенно выделяется ритуксимаб (Мабтера®).

Ритуксимаб – механизмы действия при РА

Ритуксимаб в настоящее время занимает важное место в терапии РА, хотя его применение для лечения этого заболевания зарегистрировано только в 2006 г., а первоначально его приме-

няли в гематологии при неходжкинских лимфомах (1997) [23]. Ритуксимаб относится к группе химерных моноклональных антител, т. е. представляет собой генно-инженерный иммуноглобулин, содержащий как человеческий, так и мышинный иммуноглобулин. Препарат специфически соединяется с молекулой CD20 – трансмембранным белком, находящимся на поверхности В-лимфоцитов. CD20 выполняет определенные функции как регулятор ранних стадий клеточного цикла и, вероятно, участвует в транспорте ионов кальция [24].

Связываясь с CD20, ритуксимаб оказывает на В-лимфоциты ряд эффектов [23], вызывающих их гибель, среди которых выделяют:

- антителозависимую клеточную цитотоксичность;
- цитотоксичность, связанную с активацией комплемента;
- стимуляцию апоптоза В-клеток.

Таким образом, под воздействием ритуксимаба происходит подавление (деплегия) В-лимфоцитов. Поскольку CD20 отсутствует на стволовых клетках и других предшественниках В-лимфоцитов, а также на плазматических клетках, выраженного угнетения костного мозга и нарушения продукции нормальных антител не происходит [23–25].

Рис. 2. Достижение ответа по критериям АКР50 и АКР70 и клинической ремиссии у пациентов с активным ранним РА при лечении ритуксимабом и метотрексатом [45]

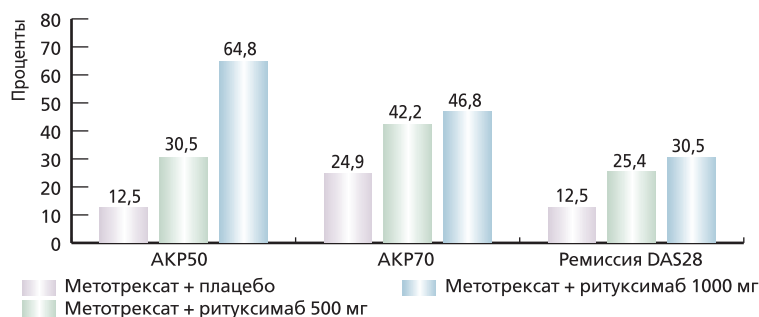


Таблица 2. Сравнение показателей эффективности и безопасности различных ГИБП у больных РА [48, 49]

Препарат	Число больных в исследованиях	Относительная частота ответа/риск отмены	NNT *
Улучшение (АКР50)			
Абатацепт	1712	2,98	4
Адалимумаб	2269	3,70	4
Этанерцепт	1205	4,97	3
Инфликсимаб	819	2,92	4
Ритуксимаб	823	4,10	3
Безопасность (риск отмены из-за побочного эффекта)			
Абатацепт	1712	1,24	-
Адалимумаб	2269	1,54	-
Этанерцепт	1205	0,82	-
Инфликсимаб	819	2,21	-
Ритуксимаб	823	1,34	-

* NNT – number needed to treat.

В-лимфоциты играют важнейшую роль в патогенезе РА. Они могут выполнять антиген-презентирующие функции и тем самым участвовать в запуске иммунной реакции, регулируют активность Т-лимфоцитов, являются источником ряда цитокинов и предшественниками плазматических клеток, отвечающих за продукцию аутоантител [23, 28]. Поэтому деплеция В-клеток оказывает многогранное терапевтическое воздействие на иммунное воспаление при РА.

После введения ритуксимаба число В-лимфоцитов в периферической крови существенно уменьшается [26]. Это приводит к снижению пролиферации Т-лимфоцитов и синтеза ими цитокинов CD4⁺; уменьшению образования аутоантиген-специфичных В-клеток памяти, плазматических клеток; подавлению синтеза антител и образования иммунных комплексов; активации Т-регуляторных клеток (CD4⁺, CD25⁺) и модуляции активности ряда других иммунокомпетентных клеток [27].

В ревматологии ритуксимаб зарегистрирован для применения при активном РА взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов ФНО-α. В настоящее время стандартным методом лечения РА является применение ритуксимаба курсами внутривенно по 1000 мг дважды (с промежутком в 2 недели). В связи с возможностью инфузионных реакций в качестве премедикации рекомендуется вводить 100 мг метилпреднизолона. Клиническое улучшение обычно наступает через 8–16 недель [26, 29, 30]. В связи с выраженным подавлением В-лимфоцитов и медленным восстановлением их числа после проведения одного курса терапии эффект сохраняется длительно (6 месяцев и более).

Поскольку патологическая активность В-лимфоцитов является универсальным иммунологическим феноменом [31], играющим важную роль при ряде заболеваний, применение ритук-

симаба является перспективным методом лечения при таких состояниях, как системная красная волчанка, синдром и болезнь Шегрена, системная склеродермия, идиопатические воспалительные миопатии, системные васкулиты [31–35], хотя официально эти показания пока не зарегистрированы.

Клинический опыт применения ритуксимаба при РА

Наиболее широко изучено применение ритуксимаба у больных РА с резистентностью к предшествующей терапии БПВП и другими ГИБП, преимущественно ингибиторами ФНО-α. В РКИ DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) [36] были включены 465 больных РА с недостаточным ответом на применявшуюся ранее терапию БПВП, из них 29 % также получали ГИБП (большинство – ингибиторы ФНО-α). Больные были распределены в три группы, две из которых получали метотрексат и ритуксимаб в дозе 500 либо 1000 мг на введение, а третья – метотрексат и плацебо.

Ответ на лечение оценивали по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР), которые включают улучшение на 20 % (АКР20), 50 % (АКР50) и 70 % (АКР70) по числу припухших и болезненных суставов, а также по трем из следующих пяти критериев:

- общая оценка своего состояния больным;
- общая оценка состояния больного врачом;
- оценка боли;
- оценка функциональной способности больного по специальной шкале HAQ;
- уровень СОЭ или С-реактивного белка.

Ответ также оценивали по критериям Европейской лиги против ревматизма (EULAR – European League against Rheumatism), основанным на динамике индекса активности РА по шкале DAS28 (Disease activity scale). В двух группах больных, получавших ритуксимаб, ответ через 6 месяцев лечения по критериям АКР50 был вдвое выше (33 и 34 % против 13 %), а

по критериям ACR70 в несколько раз выше (13 и 20 % против 5 %) по сравнению с группой, получавшей метотрексат + плацебо. Ответ по критериям EULAR при применении ритуксимаба также достигался в 2 раза чаще (73 и 67 % против 37 %).

В исследовании REFLEX (Randomised Evaluation of Rituximab in RA) участвовали 512 больных РА, рефрактерных к ингибиторам ФНО- α [37]. Ритуксимаб продемонстрировал существенное преимущество над плацебо: через 6 месяцев наблюдения ответ на ACR50 составил 27 и 5 % соответственно, на ACR70 – 12 против 1 %.

В продленной открытой фазе исследований [38] 1039 больным РА (из них 59 % ранее получали блокаторы ФНО- α , 41 % – нет) проводили повторные курсы лечения ритуксимабом по мере необходимости в течение нескольких лет. Было показано повышение числа пациентов с хорошим ответом на фоне длительной терапии ритуксимабом, при этом частота инфузионных реакций снижалась.

Помимо РКИ высокая эффективность ритуксимаба в клинической

практике была показана в 28 наблюдательных исследованиях [39].

В рамках РКИ для ритуксимаба была доказана способность вызывать торможение эрозивного процесса в суставах. В исследовании REFLEX, в котором для количественной оценки рентгенологического прогрессирования использовался адаптированный модифицированный метод Шарпа–Генанта, у пациентов, получавших комбинацию ритуксимаба и метотрексата, по сравнению с группой метотрексата в сочетании с плацебо за 56 недель счет эрозий составил 0,50 и 1,32 балла; оценка сужения суставной щели – 0,41 и 0,99; общий счет – 1,0 и 2,31 балла соответственно.

В нашей стране ритуксимаб зарегистрирован с 2006 г. Данные собственных наблюдений, в т. ч. в рамках Российского регистра ритуксимаба [26, 40], подтвердили высокую эффективность препарата, включая значительное улучшение показателей качества жизни, у разных групп больных РА [41]. Разработан алгоритм применения ритуксимаба при РА [42].

Ритуксимаб как препарат первого ряда биологической терапии ревматоидного артрита

В последнее время особое внимание уделяется вопросу о возможности и целесообразности использования ритуксимаба в качестве препарата 1-го ряда биологической терапии РА. McGonagle и соавт. [43] сообщили об успешном использовании ритуксимаба в клинической практике у 39 больных РА в качестве первого биологического препарата. Отбирали пациентов с недостаточной эффективностью терапии БПВП и невозможностью по тем или иным причинам использовать ингибиторы ФНО- α . К 12-му месяцу наблюдения ответ на лечение ритуксимабом отмечен у 76,7 % больных, что позволило авторам сделать вывод о хорошем эффекте кратковременного применения этого препарата в качестве первого средства биологической терапии.

В исследовании SERENE (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in methotrexate iNadequate rEsponders) лечение ритуксимабом в дозах 500 или

Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита



1475 – Леонардо да Винчи сделал эскиз винтового летательного аппарата



1905 – Альберт Эйнштейн создал частную теорию относительности

XXI век



1953 – Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик открыли структуру ДНК



1961 – Юрий Гагарин совершил первый полет в космос



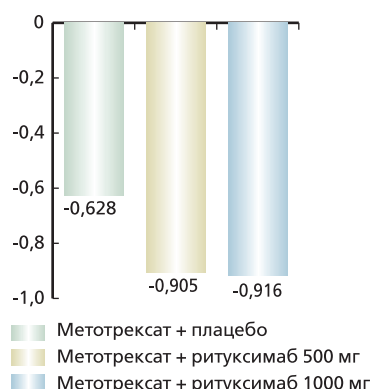
МАБТЕРА®
РИТУКСИМАБ

СОЗДАВАЯ ИСТОРИЮ – ДОСТИГАЕМ УСПЕХА

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Рис. 3. Снижение индекса функциональной недостаточности по шкале HAQ на фоне терапии ритуксимабом в исследовании IMAGE [46]



1000 мг либо плацебо назначали 509 пациентам, неадекватно отвечающим на метотрексат и никогда не получавшим ГИБП [44]. Результаты показали (рис. 1), что комбинация ритуксимаба и метотрексата у этих пациентов достоверно эффективнее метотрексата и плацебо по параметрам АКР20, АКР50, частоте и качеству ответа на терапию, а также частоте развития клинической ремиссии по критериям EULAR к 24-й неделе наблюдения.

Ритуксимаб назначили 755 больным активным ранним РА в РКИ IMAGE [45, 46]. Исследование показало преимущество комбинации ритуксимаба и метотрексата над монотерапией метотрексатом на ранней стадии болезни в отношении ответа на терапию и частоты развития клинической ремиссии (рис. 2), а также улучшения функ-

циональных способностей пациентов (рис. 3).

По данным наблюдения за больными РА на фоне терапии ритуксимабом в рамках Российского регистра ARBITER [26, 40, 47], применение ритуксимаба в качестве первого ГИБП высокоэффективно у больных РА с разной длительностью заболевания. Таким образом, современные исследования обосновывают применение ритуксимаба в качестве препарата первой линии биологической терапии РА.

Сравнительный анализ результатов применения ритуксимаба и других ГИБП

В 2009 г. опубликован обзор Кокрановского сотрудничества (www.cochrane.org), посвященный сравнению разных биологических препаратов для лечения РА [48, 49]. Сравнение характеристик зарегистрированных в России ГИБП — ингибиторов ФНО, абатацепта и ритуксимаба — в качестве препаратов патогенетической терапии РА представлено в табл. 2.

В качестве показателя эффективности авторы мета-анализа проведенных исследований использовали относительную частоту достижения ответа на лечение по критериям АКР50 по сравнению с таковой в контрольных группах. Кроме того, был проведен NNT (number needed to treat) анализ, который показывает, сколько больных должны получать препарат, чтобы у одного из них был достигнут избранный уровень ответа

на лечение. Можно видеть, что по эффективности ритуксимаб находится на одном уровне с этанерцептом, превосходя адалимумаб, абатацепт и инфликсимаб.

Множество ранее проведенных исследований продемонстрировало хорошую переносимость терапии ритуксимабом [23, 25, 28, 47]. Несмотря на имеющийся определенный риск инфузионных реакций (который существенно снижается за счет применения премедикации) и наличие инфекций, в целом частота этих нежелательных реакций невелика. Такое серьезное осложнение, как активация или развитие туберкулезной инфекции, характерное для ингибиторов ФНО- α , полностью отсутствует при применении ритуксимаба. Кокрановский мета-анализ показывает (табл. 2), что риск отмены ритуксимаба из-за побочного эффекта достаточно мал (повышение в 1,34 раза) и соответствует картине, наблюдаемой при других методах биологической терапии.

Другой мета-анализ, проведенный французскими авторами [50], включает 12 РКИ препаратов, не являющихся ингибиторами ФНО (ритуксимаб, абатацепт и анакинра), и анализирует данные, касающиеся возникновения серьезных инфекционных осложнений. В целом 745 пациентов получали ритуксимаб, 1960 — абатацепт, 2062 — анакинру и 2112 — плацебо. Не было выявлено статистически достоверного повышения частоты серьезных инфекций на фоне использования ритуксимаба и абатацепта. Суммарные дан-

Таблица 3. Сравнительная характеристика ритуксимаба и ингибиторов ФНО- α при лечении РА

Параметры	Ингибиторы ФНО- α	Ритуксимаб
Способ применения	Регулярные подкожные или внутривенные введения на протяжении 12 месяцев и более	Курсы лечения, проводящиеся 1 раз в 6 месяцев или реже
Необходимость премедикации	Обычно не требуется	Необходима
Скорость развития клинического эффекта	Обычно 2–4 недели	Обычно 8–16 недель
Торможение эрозивного процесса в суставах	Характерно	Характерно
Развитие вторичной неэффективности	Характерно	Эффективность лечения может повышаться при проведении повторных курсов
Эффективность применения при недостаточном ответе/непереносимости ингибитора ФНО- α в анамнезе	Может наблюдаться хороший ответ на лечение, но реже, чем при первичном применении	Как правило, наблюдается хороший ответ на лечение
Риск развития инфузионных/постинъекционных реакций	Есть (зависит от конкретного препарата и формы введения)	Есть
Риск развития бактериальных и вирусных инфекций	Есть	Есть
Риск развития/активации туберкулезной инфекции	Есть	Нет

ные по сопоставлению ритуксимаба и наиболее распространенной группы ГИБП — ингибиторов ФНО- α — представлены в табл. 3.

Ритуксимаб характеризуется особым методом применения: препарат назначают в виде достаточно редких (не чаще одного раза в 6 месяцев) повторных курсов, состоящих из 2 последовательных внутривенных вливаний. Такая методика лечения может быть удобной пациентам, которые не хотят быть привязанными к клинике постоянными процедурами, как это наблюдается при лечении други-

ми препаратами. Для ритуксимаба в целом не характерно развитие вторичной неэффективности; наоборот, показана возможность улучшения результатов при повторных введениях препарата. В большинстве случаев ритуксимаб позволяет добиться хорошего ответа на лечение у пациентов с неэффективностью или непереносимостью ингибиторов ФНО. Риск развития постинфузионных/постинъекционных осложнений, а также инфекций существует для всех групп ГИБП, однако для ритуксимаба в целом характерно отсутствие риска

туберкулезной инфекции, что существенно расширяет целевую аудиторию препарата.

Таким образом, если год назад на основании данных литературы можно было говорить об отсутствии достаточных оснований, для того чтобы считать ритуксимаб препаратом первого выбора для больных активным РА [50, 51], то сейчас накоплены сведения, которые позволяют рассматривать ритуксимаб именно как препарат, заслуживающий широкого практического применения, активно конкурирующий с ингибиторами ФНО- α .

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 288 с.
- Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2009. № 3. С. 4–11.
- Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? // РМЖ. 2002. 10(22). С. 1009–12.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: проблемы и решения // Российские медицинские вести. 2007. № 4. С. 21–25.
- Насонов Е.Л. Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. Ревматология. Национальное руководство / Под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 852 с.
- Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009; 374(9688): 459–66.
- Каратеев Д.Е. Современные возможности достижения клинической ремиссии при ревматоидном артрите // Трудный пациент. 2007. № 11. С. 45–48.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В., Чемерис Н.А. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита // Клин. Фармакология и терапия. 2005. Т. 14. № 1. С. 72–75.
- Каратеев Д.Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита. Лечащий врач. 2007. № 2. С. 40–46.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11): 3381–90.
- Goekoop-Ruiterman Y P M, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis. A Randomised Trial. *Ann Intern Med* 2007; 14: 406–15.
- Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е. Актуальные вопросы применения ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа при ревматоидном артрите // Современная ревматология. 2008. № 4. С. 46–51.
- Каратеев Д.Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика // Современная ревматология. 2009. № 1. С. 67–72.
- Каратеев Д.Е. Вопросы безопасности терапии ингибиторами ФНО-альфа // Современная ревматология. 2009. № 3. С. 733–38.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 1261–65.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756–61.
- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: Thethree-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884–94.
- Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, et al. The Influence of Anti-TNF Therapy Upon Incidence of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA): Results From the BSR Biologics Register (BSRBR). *ACR Scientific Meeting* 2009; 2062.
- Askling J, Baecklund E, Granath F, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 648–53.
- Hyrich K, Lunt M, Watson K, et al. Outcomes After Switching From One Anti-Tumor Necrosis Factor- α Agent to a Second Anti-Tumor Necrosis Factor- α Agent in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(1): 13–20.
- Hjardem E, Ostergaard M, Podenphant J, et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1184–89.
- Pincus T, Yazici Y, van Vollenhoven R. Why are only 50 % of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some setting? Need for longterm observations in standart care to complement clinical trials. *J Rheumatol* 2006; 33: 2372–75.
- Лучихина Е.Л. Ритуксимаб: современная терапия ревматоидного артрита // Современная ревматология. 2008. №2. С. 74–78.
- Pescovitz MD. Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action. *Amer J Transplant* 2006; 6: 859–66.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Анти-В-клеточная терапия ревматоидного артрита // Научно-практич. ревматология. 2009. № 1. С. 50–55.

26. Лукина Г.В., Насонов Е.Л., Сигидин Я.А. и соавт. Первый опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России // Научно-практич. ревматология. 2008. № 1. С. 11–14.
27. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней // Научно-практич. ревматология. 2008. № 1. С. 3–10.
28. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите // Клин. фармакология и терапия. 2006. № 1. С. 55–58.
29. Антипова О.В., Злобина Т.И., Меньшикова Л.В., Калягин А.Н., Трескова М.С. Опыт применения ритуксимаба для лечения ревматоидного артрита по данным Иркутского городского ревматологического центра // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 3. С. 106–8.
30. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al., The Working Group on the Rituximab Consensus Statement. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 143–50.
31. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека // РМЖ. 2007. № 26. С. 1–6.
32. Соловьев С.К., Котовская М.А., Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки // РМЖ. 2005. 13. 1731–35.
33. Торгашина А.В., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при системной красной волчанке // Научно-практич. ревматология. 2009. № 1. С. 23–41.
34. Невская Т.А., Ананьева Л.П., Гусева Н.Г. В-клеточные нарушения при системной склеродермии: взаимосвязь с фиброзом и васкулопатией, новые подходы к лечению. Научно-практич. ревматология. 2009. № 1. С. 43–60.
35. Логвиненко О.А., Васильев В.И. Применение ритуксимаба при болезни Шегрена и криоглобулинемическом васкулите // Научно-практич. ревматология. 2009. № 1. С. 61–72.
36. Emery P, Fleischmann R, Fillipowicz-Sosnowska A, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment Results of a Phase IIb Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5): 1390–400.
37. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al, for the REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793–806.
38. Keystone E, Fleischmann R, Emery P. Safety and Efficacy of Additional Courses of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. An Open-Label Extension Analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3896–908.
39. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите // Научно-практич. ревматология. 2009. №1. С. 4–22.
40. Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Применение моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России (Предварительные результаты Российского регистра) // Терапевтический архив. 2008. 8. С. 57–62.
41. Амирджанова В.Н., Лукина Г.В., Насонов Е.Л. Качество жизни больных ревматоидным артритом при применении анти-В-клеточной терапии (результаты международных исследований и данных российского регистра) // Научно-практич. ревматология. 2009. № 1. С. 73–78.
42. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите // Научно-практич. ревматология. 2009. № 1. С. 85–90.
43. McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line ne biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47(6): 865–67.
44. Emery P, Rigby WF, Combe B, et al. Efficacy and Safety of Rituximab as First-Line Biologic Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Results of a Phase III Randomized Controlled Study (SERENE). *ACR Scientific Meeting* 2008; 364.
45. Tak PP, Rigby W, Rubbert A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with a combination of rituximab and metotrexate in patients with early active rheumatoid arthritis who are naive to metotrexate: a randomized active comparator placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(3): 75.
46. Rigby WF, Ferraccioli G, Greenwald M, et al. Rituximab improved physical function and quality of life in patient with early rheumatoid arthritis: results from randomized active comparator placebo-controlled trial of rituximab in combination with metotrexate compared to metotrexate alone. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(3): 581.
47. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите: новые данные // Терапевтический архив. 2009. № 6. С. 82–91.
48. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review). *The Cochrane Library* 2009.
49. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 2009; 181: 787–96.
50. Gartehner G, Hansen RA, Thieda P, et al. Drug Class Review on Targeted Immune Modulators. Final Report 2007.
51. Donahue K, Gartlehner G, Jonas D, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 124–134.

Информация об авторе:

Каратеев Дмитрий Евгеньевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом ранних артритов НИИ ревматологии РАМН, Москва.

Тел. 8 (499) 614-71-37