# Фармакотерапия ревматоидного артрита в XXI веке: фокус на ритуксимаб

# Е.Л. Насонов

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (PA) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний. Представлен обзор современных исследований, посвященных оценке эффективности препарата ритуксимаб (Мабтера®) — химерных моноклональных антител к CD20 молекуле В-клеток — у больных PA. Показано, что ритуксимаб является чрезвычайно эффективным и относительно безопасным препаратом для лечения PA и может рассматриваться как прообраз нового направления в лечении аутоиммунных заболеваний, в основе которого лежит модуляция В-клеточного звена иммунитета.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ритуксимаб.

Контакты: Евгений Львович Насонов nasonov@irramn.ru

# PHARMACOTHERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE 21st CENTURY: FOCUS ON RITUXIMAB E.L. Nasonov

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

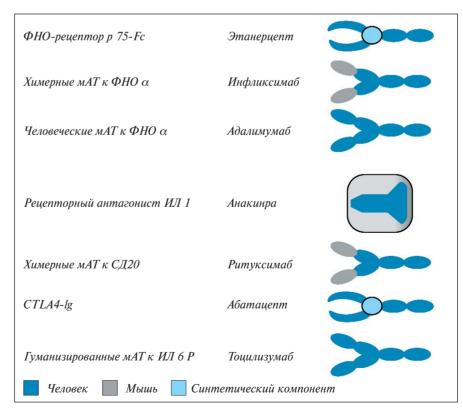
Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common and severe chronic inflammatory diseases. The paper reviews the recent studies evaluating the efficacy of rituximab (MabThera\*), chimeric anti-CD20 monoclonal antibodies in B cells, in patients with RA. It has been shown that Rituximab is an extremely effective and relatively safe drug for the treatment of RA and may be considered to be a prototype for a new line in the management of autoimmune diseases, the basis for which is B-cell immunity modulation.

Key words: rheumatoid arthritis, basic anti-inflammatory diseases, tumor necrosis factor-ox inhibitors, rituximab.

Contact: Evgeni Lvovich Nasonov nasonov@irramn.ru

Ревматоидный артрит (PA) — одно из наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалитель-

ных заболеваний, которое в отсутствие эффективной терапии быстро приводит к инвалидности и сокрашению продолжительности жизни пациентов [1]. В последние годы в лечении РА наметился значительный прогресс. Это связано с несколькими обстоятельствами: во-первых, с расширением возможностей ранней диагностики РА, что позволяет начинать активную, тщательно контролируемую (tight control) терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), в ранней стадии болезни [2-4]; во-вторых, с разработкой нового класса противовоспалительных препаратов так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА [5-7] (рис. 1). Это привело к изменению стратегической цели терапии РА – достижение ремиссии, а не только симптоматическое улучшение и замедление прогрессирования деструкции суставов, как это было еще 10 лет назад [1].



**Рис. 1.** Зарегистрированные  $\Gamma И Б \Pi$ 

Доказательство ведущей роли фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) в иммунопатогенезе PA [8] послужило основанием для широкого внедрения в клиническую практику ингибиторов ФНО а, к которым относятся моноклональные антитела к ΦНО α (инфликсимаб, адалимумаб) и рекомбинантный рецептор ФНО, конъюгированный с Гс-фрагментом иммуноглобулина G человека (этанерцепт), блокирующие активность этого цитокина в циркуляции и на клеточном уровне [9, 10]. Применение этих препаратов позволило добиться существенных успехов в лечении РА, которые были недостижимы при применении стандартных химических БПВП и глюкокортикоидов (ГК). Тем не менее, примерно 40% пациентов недостаточно реагируют на лечение ингибиторами ФНО а [11], имеют противопоказания к их применению или подвержены тяжелым побочным эффектам [12].

В то же время РА является классическим В-клеточным аутоиммунным заболеванием. Наиболее характерное проявление РА — синтез широкого спектра аутоантител (ревматоидные факторы — РФ, антитела к цитруллинированным пептидам — аЦЦП) [13, 14], обладающих способностью индуцировать поражение сустава [13 — 15]. Кроме того, В-клетки вызывают активацию Т-клеток и синтезируют (или индуцируют синтез) широкий спектр провоспалительных цитокинов (ФНО  $\alpha$ , лимфотоксин, интерлей-

кин 6 - ИЛ 6 и др.) [13, 14], которые имеют фундаментальное значение в развитии PA.

Все это послужило основанием для изучения эффективности препарата ритуксимаб (Мабтера®, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) — химерных моноклональных антител к CD20 молекуле В-клеток, который с успехом применяется в медицине с 1997 г. для лечения В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний [16].

В последние годы проведена серия рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) и исследований открытой фазы, не только подтвердивших высокую эффективность и безопасность ритуксимаба у больных РА, резистентных к терапии стандартными БПВП и ингибиторами ФНО α, но и создавших предпосылки для оптимизации применения препарата при этом заболевания [17—21] (табл. 1).

Установлено, что стандартный курс терапии ритуксимабом (1000 мг в/в на 1-й и 15-й день) в комбинации с МТ высокоэффективен при тяжелом длительно текущем РА, резистентном к стандартным БПВП и ингибиторам ФНО  $\alpha$  (уровень доказательности А), и как минимум не уступает ингибиторам ФНО  $\alpha$ . Лечение ритуксимабом ассоциируется с быстрым развитием клинического улучшения (в течение первых 3 нед после курса терапии; уровень доказательности А), которое достигает максимума в течение 16 нед (уровень

Таблица 1. Эффективность ритуксимаба при РА по данным РКИ

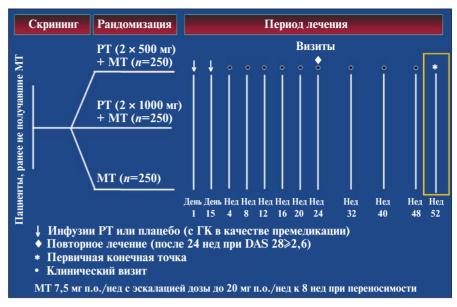
Авторы	Лечение	ACR 20		ACR 50		ACR 70		
		6 мес	12 мес	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес	
Развернутый активный PA, несмотря на лечение MT (10-30 мг/нед)								
C.W. Edwards и соавт. [22]	PT 1000 mr (40) PT 1000 mr + ЦΦ (41) PT 1000 mr + MT (40) MT (40)	65* 76*** 73** 38	33 49* 65*** 20	33 41** 43** 13	15 27* 35** 5	15 15 23* 5	10 10 15* 0	
P. Emery и coaвт. [23] (DANCER)	PT 500 мг + MT (105) PT 1000 мг + MT (122) ПЛ + MT (122)	55*** 54*** 28	67 59 45	33*** 34*** 13	42 36 20	13 20*** 5	20 17 8	
Р. Етегу и соавт. [25] (SERENE)	PT 500 мг + MT (167) PT 1000 мг + MT (170) ПЛ + MT (172)	55**** 51**** 23	57 59	26**** 26**** 9	33 36	9 10 5	13 14	
Развернутый активный РА с неадекватным ответом на ингибиторы $\Phi$ HO $\alpha$ и/или MT								
S.B. Cohen и соавт. [24] (REFLEX)	РТ 1000 мг + МТ (298) ПЛ + МТ (214)	51**** 16	51 33	27**** 5	34 5	12**** 1	14 4	
A. Rubbert-Roth и соавт. [26] (MIRROR)	PT 500 мг×2 + МТ (134) PT 500 мг/1000 мг (119) PT 1000 мг×2 (93)		62 64 71		37 39 48		19 19 23	
Ранний активный РА у пациентов, не получавших МТ								
Р.Р. Так и соавт. [27] (IMAGE)	РТ 500 мг + МТ (250) РТ 1000 мг + МТ (250) ПЛ + МТ (250)				59*** 65*** 42		42*** 47*** 25	

*Примечание.* В скобках — число больных. РТ — ритуксимаб (здесь и в табл. 2); ПЛ — плащебо (здесь и в табл. 2); DANCER — Dose-ranging Assessment iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in RA; REFLEX — Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of rituXimab in RA; SERENE — Study Evaluating Rituximab's Efficacy in methotrexate iNadequate rEsponders; MIRROR — Methotrexate Inadequate Responders Randomised study Of Rituximab; IMAGE — International study in Methotrexate-nAïve subjects investiGating rituximab's Efficacy. \*p<0,05; \*\*p<0,005; \*\*\*p<0,0001; \*\*\*\*p<0,0001.

доказательности А) и сохраняется в течении 24—48 нед (уровень доказательности А). Комбинированная терапия ритуксимабом и МТ подавляет прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования у пациентов с неадекватным ответом на стандартные БПВП и ингибиторы ФНО  $\alpha$  (уровень доказательности А). По этим характеристикам ритуксимаб соответствует всем требованиям, предъявляемым к эффективным биологическим БПВП.

Поскольку РА – хроническое заболевание, эффективное лечение которого связано с необходимостью длительного подавления активности воспалительного процесса и прогрессирования деструкции суставов, особый интерес представляют данные об эффективности и безопасности повторных курсов терапии ритуксимабом [28, 29]. Установлено, что повторные курсы превосходят по эффективности первый курс терапии независимо от характера предшествующей терапии (более трети пациентов достигли состояния клинической ремиссии), тормозят прогрессирование деструкции суставов независимо от выраженности клинического эффекта [30-32]. При этом не отмечено нарастания частоты и тяжести побочных эффектов. Имеются данные о том, что неэффективность первого курса ритуксимаба не всегда ассоциируется с резистентностью ко второму курсу [33]. Таким образом, вопрос о целесообразности повторного курса терапии ритуксимабом у пациентов с неудовлетворительным эффектом первого курса должен решаться индивидуально.

Серия исследований посвящена анализу эффективности различных доз ритуксимаба у пациентов с недостаточной эффективностью МТ. В РПКИ MIRROR (Methotrexate Inadequate Responders Randomised study Of Rituximab) было включено 378 пациентов с ак-



**Рис. 2.** План исследования *IMAGE*. Здесь и на рис. 3—7: *PT* – ритуксимаб

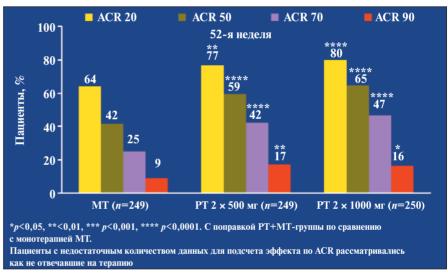


Рис. 3. Эффективность (критерии АСК)

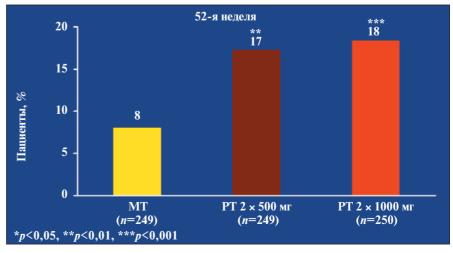


Рис. 4. Выраженный клинический эффект (АСЯ 70>6 мес)

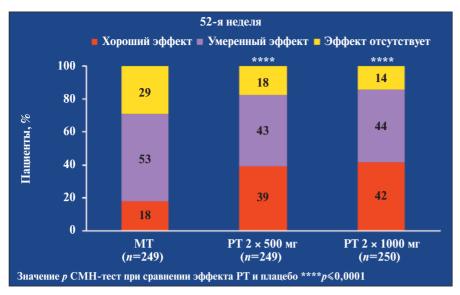
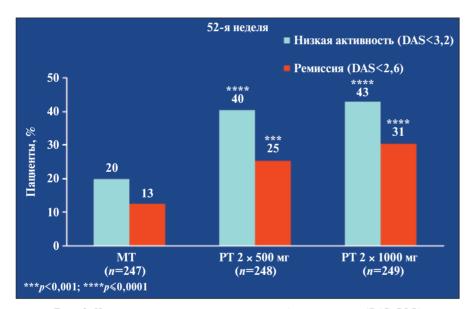


Рис. 5. Эффективность по критериям EULAR



**Рис. 6.** Частота развития ремиссии и низкой активности (DAS-COЭ)

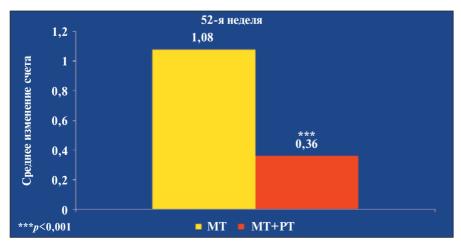


Рис. 7. Динамика ширины суставной щели (модификация Genant)

тивным РА, несмотря на применение МТ (10-25 мг/нед в течение не менее 12 нед) [26]. Больные были рандомизированы на 3 группы. В 1-ю группу вошли пациенты (n=134), получившие 2 инфузии ритуксимаба в дозе 500 мг, во 2-ю группу (n=119) — получившие ритуксимаб в дозе 500 и 1000 мг и в 3-ю группу (n=93) — получившие стандартный курс терапии ритуксимабом (1000 мг × 2). Через 48 нед достоверных различий в эффективности в сравниваемых группах отмечено не было, однако у пациентов, которые получали до назначения ритуксимаба ингибиторы ΦΗΟ α, эффективность стандартной дозы ритуксимаба (хороший/умеренный эффект по EULAR) была несколько выше (88%), чем при использовании низких доз препарата (72% в обоих случаях; p < 0.05).

До последнего времени основным показанием лля назначения ритуксимаба при РА являлась резистентность к ингибиторам ФНО а [21]. Однако данные многочисленных исследований убедительно свидетельствуют о высокой эффективности ритуксимаба у пациентов с множественной лекарственной резистентностью к стандартным БПВП, не получавших ингибиторы ФНО  $\alpha$  [22, 34–38]. Это подтверждают результаты РПКИ SERENE (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in methotrexate iNadequate rEsponders), которое было посвящено изучению возможности применения ритуксимаба в качестве первого ГИБП у пациентов с неэффективностью МТ [25]. Установлено, что как низкие, так и стандартные дозы ритуксимаба были достоверно эффективнее плацебо. При этом, как и в предыдущих исследованиях, отмечена тенденция к нарастанию эффективности повторного курса ритуксимаба по сравнению с первым курсом.

Предварительные результаты свидетельствуют о возможности комбинированной терапии ритуксимабом не только с МТ, но и с

Таблица 2. Частота побочных эффектов при комбинированной терапии МТ и ритуксимабом

ПЭ	ПЛ + МТ ( <i>n</i> =250)	Частота ПЭ PT 2 × 500 мг + MT (n=249)	PT 2 × 1000 мг + MT (n=249)
Любые: III степень IV степень	203 (81) 29 (12) 1 (<1)	189 (76) 18 (7) 4 (1,6)	197 (79) 22 (9) —
Любые тяжелые	26 (10)	23 (9)	24 (10)
Инфузионные реакции	45 (18)	43 (17)	58 (23)
Тяжелые инфузионные реакции	-	-	1 (<1)
Инфекционные	124 (50)	127 (51)	129 (52)
Тяжелые инфекции	13 (5)	6 (2)	8 (3)
Потребовавшие прерывания лечения	12 (5)	4 (2)	5 (2)
Закончившиеся летально	3 (1)	-	-

*Примечание*. ПЭ — побочные эффекты (здесь и в табл. 4, 5). В скобках — процент больных.

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с ранним PA, не получавших МТ, включенных в исследование эффективности ГИБП

<b>Характеристика больных</b>	IMAGE, ритуксимаб	AGREE, абатацепт	Исследование ASPIRE, инфликсимаб	PREMIER, адалимумаб	СОМЕТ, этанерцепт
Длительность заболевания, годы	0,9	0,5	0,9	0,7	0,8
Лечение БПВП, %	30	-	32	32	21
DAS 28-CO9	7,1	6,3	6,7	6,3	6,5
ЧПС	21	22	22	22	17
ЧБС	33	31	33	32	25
РФ-позитивность, %	86	97	72	-	69
СРБ, мг/%	3,2	-	2,8	4,0	3,7

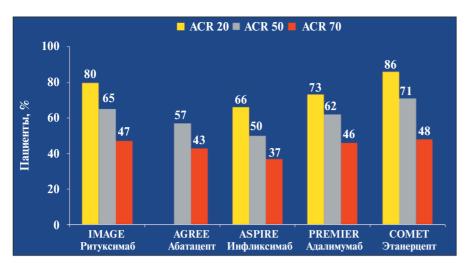
Примечание. ЧПС — число припухших суставов, ЧБС — число болезненных суставов.

Таблица 4.  $\qquad$  Частота побочных эффектов ГИБП у больных ранним PA, не получавших MT (период наблюдения — 52 нед)

Препарат	Частота ПЭ, %			
	гибп + мт	тяжелые MT	тяжелые ГИБП + МТ	инфекции МТ
Абатацепт (AGREE)	7, 8	7, 9	1, 6	0, 8
Этанерцепт (СОМЕТ)	12, 0	13, 0	1, 0	0
Инфликсимаб (ASPIRE): 3 мг/кг 8 мг/кг	14, 0 14, 0	11, 0 11, 0	5, 6 5, 0	2, 1 2, 1
Ритуксимаб, 1000 мг (IMAGE)	9, 6	10, 4	3, 2	5, 2

другими БПВП, в частности лефлуномидом. Напомним, что лефлуномид наряду с МТ относится к препаратам первой линии для лечения РА [2, 4]. Кроме того, у 40—50% пациентов МТ недостаточно эффективен или вызывает побочные эффекты, диктующие не-

обходимость прерывания лечения. В связи с этим несомненный интерес представляют данные Е.М. Vital и соавт. [39], которые изучали возможность комбинированной терапии ритуксимабом и лефлуномидом у пациентов с активным (DAS 28 > 5,1) PA (n=15). Через 24



**Рис. 8.** Сравнение эффективности ГИБП у пациентов с ранним РА, не получавших МТ (критерии ACR) при сроке наблюдения 52 нед

Как уже отмечалось, результаты РПКИ и открытых исследований убедительно свидетельствуют о том, что ритуксимаб эффективен у пациентов с РА, резистентных к предшествующей терапии ингибиторами ФНО α. Тем не менее, проблема оптимального ведения пациентов с неэффективностью одного из ингибиторов ФНО α является предметом специальных исследований [41]. Имеются данные, что одним из подходов к преодолению резистентности (или улучшению переносимости) к ингибиторам ФНО α может быть замена

Таблица 5. Частота побочных эффектов на фоне лечения ритуксимабом в течение 6 лет

Показатель	1-й (n=2578)	2-й (n=1890)	Курс терапии 3-й (n=1043)	4-й ( <i>n</i> =425)	5-й ( <i>n</i> =133)
Всего пациенто-лет	2456	1574	641	238	73
Любые ПЭ (95% ДИ)	391 (383–399)	329 (321–339)	329 (316–344)	323 (301–347)	309 (271–351)
Любые тяжелые ПЭ/100 пациенто-лет (95% ДИ)	18,6 (17,0–20,4)	17,9 (16,0–20,1)	17,8 (14,8–21,4)	9,7 (6,4–14,6)	16,4 (9,3–28,9)
Любые инфекции/100 пациенто-лет (95% ДИ)	98,4 (94,5–102,4)	95,2 (90,5–100,4)	101,1 (93,6–109,2)	99,4 (87,5–112,9)	88,7 (69,6–113,2)
Тяжелые инфекции/100 пациенто-лет (95% ДИ)	4,48 (3,72–5,4)	3,81 (2,96–4,91)	4,84 (3,4–6,88)	3,79 (1,97–7,28)	6,83 (2,84–16,4)

нед после инфузии ритуксимаба ( $1000 \text{ мг} \times 2$ ) у пациентов наблюдали достоверный клинический ответ по критериям ACR и снижение DAS 28 (p<0,001). Хороший/умеренный эффект (EULAR) зарегистрирован в 80% случаев.

Большой практический интерес представляет изучение эффективности монотерапии ритуксимабом, которая, как было установлено ранее, достоверно эффективнее плацебо в отношении подавления клинических проявлений РА [22], но несколько уступает комбинированной терапии ритуксимабом и МТ. В недавнем открытом исследовании было показано, что монотерапия ритуксимабом равна по эффективности комбинированной терапии МТ и ритуксимабом [40]. Через 16 нед у пациентов (n=20), получавших монотерапию ритуксимабом в стандартной дозе (1000 мг × 2), хороший клинический эффект (EULAR) имел место в 10% случаев и умеренный — в 85%, а в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, - соответственно в 15 и 70%. Эти данные свидетельствуют о потенциальной возможности монотерапии ритуксимабом у пациентов с непереносимостью МТ (и/или других БПВП), что существенно расширяет возможности терапии этого заболевания в реальной клинической практике.

(switch) одного ингибитора ФНО  $\alpha$  на другой. Однако в недавних исследованиях было показано, что у пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО  $\alpha$  назначение ритуксимаба в большей степени подавляет активность воспаления суставов (уменьшение DAS 28), чем смена ингибиторов ФНО  $\alpha$  [42]. При этом не установлено связи между более высокой эффективностью ритуксимаба по сравнению с ингибиторами ФНО  $\alpha$  с сопутствующим применением БПВП, вариантами неэффективности (первичная или вторичная) и типом второго ингибитора ФНО  $\alpha$ .

Эти результаты свидетельствуют о более высокой эффективности ритуксимаба по сравнению с ингибиторами ФНО  $\alpha$  в отношении подавления активности РА и необходимости планового назначения повторных курсов терапии ритуксимабом (не позднее чем через 6 мес) у пациентов с агрессивным течением заболевания.

Как уже отмечалось, современные принципы фармакотерапии РА основаны на ранней агрессивной терапии в дебюте болезни. Особый интерес представляют данные недавно завершенного исследования IMAGE (International study in Methotrexate-nAïve subjects investiGating rituximab's Efficacy) [27], целью ко-

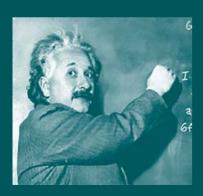




**1475** – Леонардо да Винчи сделал эскиз винтового летательного аппарата



**1953** – Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик открыли структуру ДНК



**1905** – Альберт Эйнштейн создал частную теорию относительности



**1961** – Юрий Гагарин совершил первый полет в космос





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

www.roche.ru



торого было изучение эффективности комбинированной терапии ритуксимабом и МТ по сравнению с монотерапией МТ у пациентов с ранним активным РА, впервые начавших получать МТ. Установлено, что комбинированная терапия ритуксимабом и МТ существенно превосходит по эффективности монотерапию МТ (рис. 2–6) и тормозит прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования (рис. 7). При этом комбинированная терапия МТ и ритуксимабом не приводила к нарастанию частоты побочных эффектов, в том числе инфекционных осложнений (табл. 2).

При сравнении полученных данных с результатами других исследований эффективности ГИБП при раннем РА [43—46] (табл. 3) установлено, что по эффективности комбинированная терапия ритуксимабом и МТ не уступает ингибиторам ФНО  $\alpha$  и превосходит таковую блокатором костимуляции Т-лимфоцитов абатацептом (рис. 8). При этом частота побочных эффектов была сходной (табл. 4).

Лечение ритуксимабом очень хорошо переносится и редко приводит к развитию побочных эффектов, требующих прерывания терапии [47—49]. Наиболее частым побочным эффектом являются инфузионные реакции (30—35% после первой инфузии при использовании ГК в качестве премедикации). При этом частота этого осложнения существенно снижается при повторном введении препарата.

Недавно были суммированы данные, касающиеся частоты побочных эффектов ритуксимаба, зарегистрированных в основных РПКИ и открытой фазе этих исследований при РА в течение 6 лет (5013 пациентовлет) [50] (табл. 5). Как видно из табл. 5, частота инфекционных осложнений и тяжелых инфекционных осложнений очень низкая и не меняется в течение 6 лет наблюдения. При этом не зарегистрировано ни одного случая развития туберкулеза, реактивации вирусных инфекций и злокачественных новообразований.

Предварительные результаты свидетельствуют о том, что назначение ГИБП, в первую очередь ин-

гибиторов ФНО  $\alpha$ , после завершения терапии ритуксимабом также не сопровождается нарастанием частоты инфекционных осложнений, в том числе оппортунистических инфекций, несмотря на низкий уровень CD19+ В-клеток в периферической крови у пациентов [51]. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения специальных исследований эффективности комбинированной терапии ритуксимабом и другими ГИБП. Недавно получены данные о потенциальной возможности комбинированной терапии ингибитором ФНО  $\alpha$  этанерцептом и ритуксимабом у пациентов с недостаточным эффектом ритуксимаба [52].

С сентября 2006 г. ритуксимаб разрешен для лечения РА в России. В апреле 2007 г. был создан Российский регистр больных РА, получающих этот препарат; в этой программе принимают участие 69 центров терапии ГИБП, организованных в городах России [53]. В настоящее время в регистр включено около 600 пациентов с достоверным диагнозом РА, получивших по крайней мере один курс лечения ритуксимабом (2 инфузии). В настоящее время Российский регистр (АРБИТР) является составной частью программы CERERRA (Collaborating European REgisteries for Rituximab in RA), в которой участвуют ревматологии большинства стран Западной Европы. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что эффективность ритуксимаба выше у пациентов, серопозитивных по РФ, и с неадекватным ответом на терапию хотя бы одним ингибитором ФНО а. [54]. Не вызывает сомнения, что материалы регистров позволят получить уникальные данные об эффективности и безопасности применения ритуксимаба в реальной клинической практике.

Таким образом, ритуксимаб является чрезвычайно эффективным и относительно безопасным препаратом для лечения РА и может рассматриваться как прообраз нового направления в лечении аутоиммунных заболеваний, в основе которых лежит модуляция В-клеточного звена иммунитета.

# ЛИТЕРАТУРА

- 1. Насонов Е.Л. Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 852.
- 2. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Алмаз, 2006;118 с.
- 3. Bakker M.F., Jacobs J.W.G., Verstappen S.M.M. et al. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. Ann Rheum Dis 2007;66:56–60.
- 4. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;59:762–84.
- 5. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита взгляд в 21 век. Клин мед. 2005;6:8—12.
- 6. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. Тер. арх 2007;5:5–8.
- 7. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007;370:1861–71.
- 8. Choy E.H., Panayi C.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001;344:907–16.
- 9. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные. РМЖ 2004;20:1123—7.

- 10. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Therapeut 2008;117:244–79.
- 11. Smolen J.S., Weinblatt M. When patients with rheumatoid arthritis fail tumor necrosis factor inhibitorsL what is the next step? Ann Rheum Dis 2008;67:1497–8.
- 12. Deng T., Deighton C. Complications of anti-TNF therapies. Future Rheumatol 2007;2, on-line.
- 13. Martin F., Chan A.C. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinics. Ann Rev Immunol 2006;24:467–96.
  14. Youinou P., Jamin C., Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol

- 2007;25:318-28.
- 15. Kuhn K.A., Kulik L., Tomooka B. et al. Antibodies against citrullinated proteins anhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. J Clin Invest 2006:116:961–79
- 16. Reff M.E., Carner K., Chambers K.S. et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20. Blood 1994:83:435–45.
- 17. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клин фармакол терапия 2006;1—5:55—8.
- 18. Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите с позиций медицины, основной на доказательствах. Тер арх 2007;12:76—82.
- 19. Smolen J.S., Betteridge N., Breedveld F.C. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 26 Oct 2006.
- 20. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Nice technology appraisal guidance 126, 2007.
- 21. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Ann Rheum Dis 2008;67:2—25.
- 22. Edwards C.W., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-Targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. New Engl J Med 2005;350:2572–81.
- 23. Emery P., Fleishmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, place-bo-controlled dose-range trial. Arthritis Rheum 2006;54:1390–400.
- 24. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006;54:2793–806.
- 25. Emery P., Rigby W.F., Combe B. et al. Efficacy and Safety of Rituximab (RTX) as first-line biologic therapy in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized controlled study (SERENE). Arthritis Rheum 2008; ACR 2008, San Francisco, abst 364.
- 26. Rubbert-Roth A., Tak P.P., Bombardieri S. et al. Efficacy and Safety of various dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a face III randomized study (MIRROR). ACR 2008, San Francisco, abst 363.
- 27. Tak P.P., Rigby W.F.C., Rubbert-Roth A. et al. Rituximab in vombination with methotrexate (MTX) significantly inhibits joint damage and improves clinical outcome in patients with early avtive RA who are naïve to MTX: a randomizrd active comparator placebo-controlled trial (IMAGE). Arthritis

- Rheum 2009; 60 (Suppl.):S239 (636). 28. Keystone E., Fleishmann R., Emery P. et al. Safety and efficacy of additional course of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. An open-label extension analysis. Arthritis Rheum 2007;56:3896–908.
- 29. Keystone E.C., Emery P., Peterfy C.G. et al. Rituximab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis 2008, 3 April, on-line.
- 30. Keystone E.C., Fleishmann R.M., Emery P. et al. Efficacy and safety of repeat treatment courses of Rituximab in RA patients with inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: long-term experience from REFLEX study. ACR 2008; San Francisco, 367 (abst.)
- 31. Cohen S., Keystone E., Genovese M. et al. Continued inhibition of structural damage in rheumatoid arthritis patients treated with Rituximab at 2 years: REFLEX study. ACR 2008; San Francisco; 368 (Abst.).
- 32. Mease P.J., Cohen S., Gaylis N.B. et al. Efficacy, Safety, and dose frequency of retreatment with Rituximab in RA: results from a randomizen controlled trial (SUNRISE). ACR 2008, San Francisco; 1212 (abst.).
- 33. Teng Y., Tekstra J., Breedveld F.C. et al. Rituximab fixed re-treatment versus ondemand re-treatment in refractory rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67 (Suppl. II):339 (FRI0167).
- 34. Edwards J.C.W., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. Rheumatology (Oxford) 2001:40:205—11.
- 35. Leandro M.J., Edwards J.C.W., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. Ann Rheum Dis 2002;61:883–8.
- 36. Kneitz C., Wilhelm M., Tony H.P. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells. Scand J Rheumatol 2004;33:82–6.
  37. Popa C., Leandro M.J., Cambridge G. et
- al. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. Rheumatology 2006; December 19. 38. Assous N., Gossec L., Dieude P. et al. Rituximab therapy in rheumatoid arthritis in daily practice. J Rheumatol 2008;35:31–4. 39. Vital E.M., Dass S., Rawstron A.C. et al. Combination Rituximab and leflunomide produces lasting responses in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67 (Suppl. II); 90(OP-0134).
- 40. McGonagle D., Tan A.L., Madden J. et al. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistent rheumatoid arthritis. Rheumatology 2008;47:865–7.
- 41. Lutt J.R., Deodhar A. Rheumatoid arthritis. Strategies in the management of patients showing an adequate response to TNF antagonist. Drugs 2008;66:591–606.
- 42. Rubbert-Roth A., Finckh A. Treatment

- options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Research Ther 2009; 11 (Suppl. 1):S1.
- 43. St Clair E.W., van der Heijde D.M.F.M., Smolen J. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2004;50:3432—43. 44. Breedveld F.C., Weisman M.H.,
- 44. Breaveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate trearment. Arthritis Rheum 2006;54:26–37.
- 45. Westhovens R., Robles M., Ximenes A.D. et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis. And poor prognostic factors. Ann Rheum Dis 20091 5 Jan, online 46. Emery P., Breedveld F.C., Hall S. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. Lancet 2008; July 16, on line.
- therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases; focus on Rituximab. Semin Arthritis Rheum 2008, on line.
  48. Pham T., Fautrel B., Gottenberg J-E. et al. Rituximab (MabThera) therapy and safethy management. Joint Bone Spain 2008;75:(Suppl. 1):S1—S100.
- 49. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra for rheumatoid arthritis: meta analysis of randomized placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis 2008; Jan 18, on line. 50. van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. et al. Long-term safety of rituximab: 6-year follow-up of the RA clinical trials and re-treatment population. ACR 2008; San Francisco; 361 (abst.).
- 51. Genovese M., Breedveld F., Emery P. et al. Safety of other biologic therapies following rituximab treatment in RA patients. Ann Rheum Dis 209; 20 Iune, on-line).
  52. Blank N., Max R., Briem S. et al.
- Combination therapy with Rituximab and etanercept for patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. II):188.
  53. 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). Тер арх 2008;8:57—63. 54. van Vollenhoven R.F., Chatzidionysiou K., Nasonov E. et al. Six-Month results from the collaborative European Registries for Rituximab in Rheumatoid Arthritis (CER-RERA). Efficacy of Rituximab is Highest in
- RERA). Efficacy of Rituximab Is Highest in RF-Positive Patients and in those who failed at most one prior Anti-TNF. Arthritis Rheum 2009; 60 (Suppl.):S239 (1671).