

О.Б. Яременко, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Иммунобиологическая терапия при ревматоидном артрите: новые технологии — новые возможности

Продолжение. Начало в №10/1

В последние годы возрос интерес и увеличилось понимание вклада В-клеток в иммунопатогенез РА. Есть несколько возможных механизмов, при помощи которых В-клетки могут играть важную роль в реализации болезни:

— В-клетки могут функционировать как представляющие антиген клетки и обеспечивают важные костимуляторные сигналы, требуемые для клоновой экспансии и эффекторных функций CD4<sup>+</sup> Т-клеток;

— В-клетки являются предшественниками секретирующих аутоантитела плазматических клеток;

— активированные (путем фиксации антигена, связывания костимулирующего лиганда, под воздействием произведенных другими клетками цитокинов) В-клетки в синовиальной мембране секретируют провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лимфотоксин) и хемокины, которые ответственны за хронизацию воспаления и деструкцию суставов. В частности, произведенный В-клетками лимфотоксин обеспечивает формирование новых третичных лимфоидных структур в синовию;

— ревматоидная синовиальная оболочка содержит множество В-клеток, которые продуцируют РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и другим аутоантигенам (GPI, RA33). Кроме того, что серопозитивный РА ассоциируется с более агрессивным течением артрита и большим количеством внесуставных проявлений, РФ может также быть самовоспроизводимым стимулом для В-клеток. Содержащие РФ иммунные комплексы вызывают активацию комплемента и расширение воспалительного каскада, стимулируют иммунный ответ, фиксируют макрофаги в синовию и активируют их. Активированные иммунными комплексами макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины;

— В-клетки могут непосредственно активировать Т-лимфоциты, и Т-клеточная активация критически зависит от присутствия В-клеток.

Изменение точки зрения на роль В-клеток углубило существовавшие ранее представления о патогенезе РА и способствовало формированию новой терапевтической стратегии, направленной на этот один из ключевых механизмов патологического процесса. Разрушение В-лимфоцитов достигается применением

моноклональных антител, направленных против мембранных белков, включая CD20 (ритуксимаб), которые представлены только на В-клетках. Клиническая эффективность снижения количества определенных субпопуляций В-клеток с помощью ритуксимаба при ревматических заболеваниях подтвердила важность функции этих клеток в поддержании активности заболевания.

Ритуксимаб — это полученные методом генной инженерии химерные анти-CD20 моноклональные антитела, селективно связывающие и удаляющие CD20<sup>+</sup> В-клетки. По структуре ритуксимаб относится к иммуноглобулинам класса G1 (IgG1 каппа). Его молекула содержит человеческий постоянный компонент и мышинные вариабельные фрагменты легких и тяжелых цепей. Человеческий компонент активирует клеточные механизмы инициации снижения количества В-клеток, а мышинный компонент обеспечивает связывание с CD20 на В-клетках. CD (clusters of differentiation) — кластеры дифференцировки — поверхностные антигены, специфичные для различных стадий дифференцировки лимфоцитов. CD20 — В-клеточный поверхностный антиген (фосфопротеин), который экспрессируется только пре-В и зрелыми В-клетками. Он не присутствует на стволовых клетках и утрачивается перед дифференциацией в плазматические клетки, благодаря чему при назначении ритуксимаба сохраняется защитная иммунологическая память. Лечение ритуксимабом приводит к переходящему истощению определенных (несущих CD20) субпопуляций В-клеток, которое длится не менее 6 месяцев. Это — результат антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности и/или содействия апоптозу CD20<sup>+</sup> В-клеток. Первоначально препарат был одобрен для применения у пациентов с неходжкинскими лимфомами (в США — в 1997 г., во всем мире — в 1998 г.), а в 2006 г. одобрен для лечения РА в странах Европейского Союза и США.

Опубликованы результаты нескольких клинических исследований, в которых ритуксимаб использовался для лечения больных с РА, СКВ, гранулематозом Вегенера, синдромом Шегрена, криоглобулинемическим васкулитом. Все они показали, что терапия, направленная на удаление В-клеток, является новой и эффективной лечебной стратегией в ревматологии.

Вслед за несколькими открытыми исследованиями эффективности ритуксимаба, показавшими многообещающие результаты у больных с РА, Edwards и соавт. провели рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование по оценке эффективности препарата в монотерапии или в комбинации с метотрексатом (MT) или циклофосфамидом (ЦФ). В исследование включили 160 больных с РА и сравнивали три режима лечения ритуксимабом с монотерапией MT. Первичной конечной точкой был ответ ACR50 (то есть улучшение на 50% или больше симптомов РА по определению Американской коллегии ревматологов — ACR) в течение 24 недель. В этом исследовании 33% больных, лечившихся только ритуксимабом, достигли ответа ACR50 по сравнению с 13% в группе MT. Различия были даже большими, когда применяли комбинированную терапию: 43 и 41% больных достигли ответа ACR50 при лечении ритуксимабом в комбинации с MT и ЦФ соответственно. Естественно, больше больных достигли ответа ACR20 (20% улучшение). Основные результаты исследования представлены на рисунке 6. Лечение ритуксимабом, особенно в комбинации с MT, оставалось более эффективным, чем один MT, в течение, по меньшей мере, года. Кроме того, последующее наблюдение показало, что положительный результат одного курса лечения ритуксимабом сохранялся вплоть до 2 лет. Подобная эффективность была достигнута и при последующих курсах лечения ритуксимабом.

Дальнейшие подтверждения эффективности ритуксимаба при РА были получены в исследовании DANCER (Dose-ranging Assessment iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in rheumatoid arthritis), в котором оценивалась эффективность разных доз ритуксимаба (две инфузии по 500 мг или 1000 мг с интервалом в 2 нед) и глюкокортикоидов (ГК) в комбинации с MT в стабильных дозах в сравнении с MT+плацебо. Это исследование подтвердило положительное влияние ритуксимаба на активность РА. При этом разницы в ответах по критериям ACR20 и ACR50 на лечение ритуксимабом в средних (500 мг) и высоких (1000 мг) дозах не было. Однако при применении более жестких критериев оценки (ACR70 или достижение ремиссии по величинам европейской шкалы активности РА — DAS) была выявлена тенденция в пользу большей эффективности высоких доз (рис. 7).



О.Б. Яременко

Исследование DANCER также продемонстрировало, что ГК, применявшиеся в течение первых 15 дней лечения, не вносили существенного дополнительного вклада в эффективность. Внутривенное введение метилпреднизолона (100 мг перед каждой инфузией ритуксимаба) снижало выраженность синдрома «высвобождения цитокинов» у многих больных, но пероральный прием ГК на 2-14 дни лечения (между инфузиями) не давал никакой дополнительной выгоды.

Крупнейшее рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование REFLEX (the Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of rituximab) проводилось у больных с РА, неадекватно ответивших на предшествующее лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$ . В этом исследовании 520 пациентов были рандомизированы для получения или MT+плацебо, или ритуксимаба в виде двух инфузий по 1000 мг с интервалом в 14 дней в комбинации с премедикацией метилпреднизолоном в дозе 100 мг внутривенно и MT в дозе 10-25 мг в неделю. Доля пациентов, достигших ответа по критерию ACR20 через 24 нед, составила для группы MT+плацебо 18%, для группы ритуксимаб+MT — 51%, по критерию ACR50 — 5% и 27%, по критерию ACR70 — 1 и 12% соответственно (все  $p < 0,0001$ ).

Из-за сопутствующего применения ГК количество больных, у которых наблюдалось клиническое улучшение за первые 4 нед лечения, было сходным в этих двух исследованиях (DANCER и REFLEX). Начиная с 8 нед количество больных, достигших по меньшей мере 20% улучшения по критериям ACR, становилось более высоким при лечении ритуксимабом+MT по сравнению с больными, получавшими только MT. Процент лечившихся ритуксимабом больных, у которых наблюдался ответ, по крайней мере, в пределах ACR20, достиг пика к 12-й нед, причем у ряда пациентов состояние продолжало улучшаться в течение 24-недельного периода наблюдения. Как и в предыдущих исследованиях, отмечалось быстрое и продолжительное снижение уровня В-клеток в периферической крови и титра РФ в течение всех 24 нед наблюдения.

Продолжение на стр. 76.

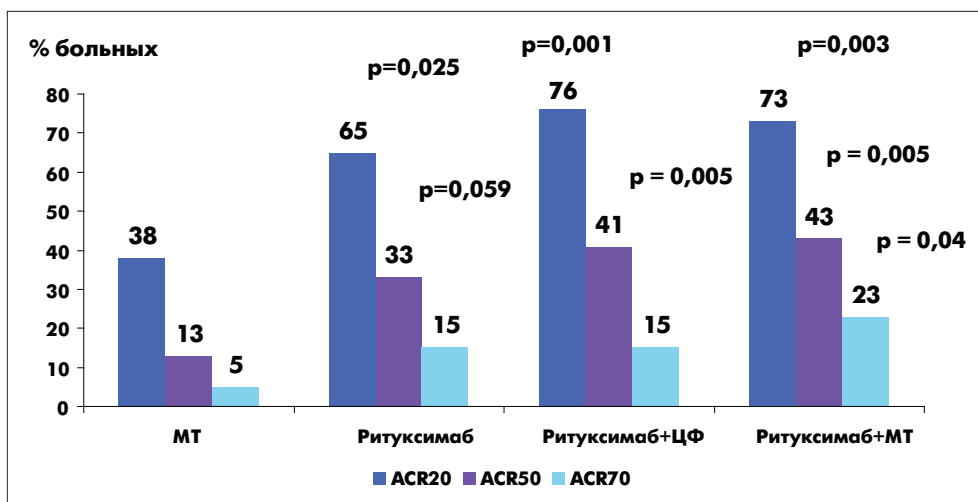


Рис. 6. Количество больных, ответивших на лечение по критериям ACR20, ACR50 и ACR70, через 24 недели

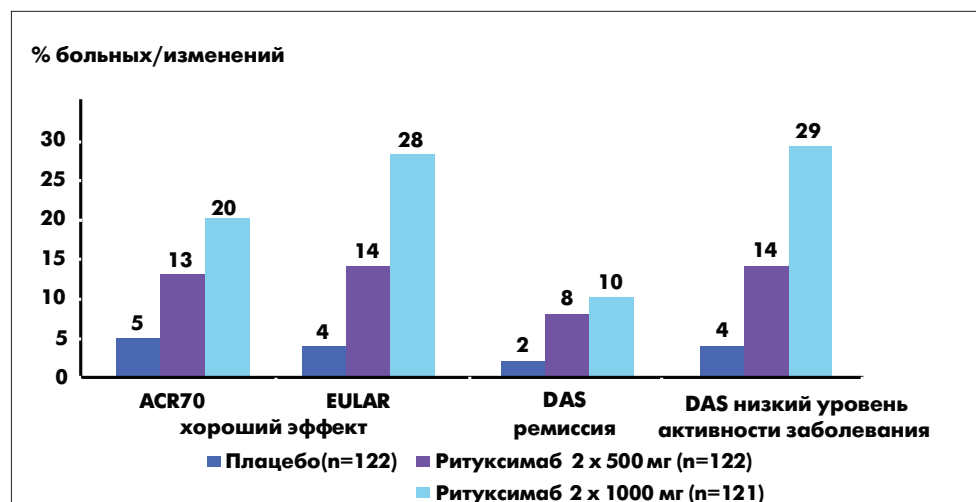


Рис. 7. Высокоэффективные клинические исходы через 24 недели

О.Б. Яременко, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1  
Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Иммунобиологическая терапия при ревматоидном артрите: новые технологии — новые возможности

Продолжение. Начало на стр. 75.

Таким образом, исследование REFLEX показало, что ритуксимаб высокоэффективен у больных РА с неадекватным ответом на один или более блокаторов ФНО- $\alpha$ .

В настоящее время находится в стадии реализации исследование, предполагающее изучение двух дозовых режимов ритуксимаба — две инфузии по 500 мг или 1000 мг, разделенных 14-дневным интервалом, у больных с РА, не ответивших на МТ, и у пациентов, не получавших лечения МТ.

В 2007 г. группа экспертов в области ревматологии из Европы и Канады разработала Рекомендации (консенсус) по применению ритуксимаба при РА, основные положения которого приведены в таблице 3. В нем также отмечается, что эффективность ритуксимаба доказана в первую очередь у больных с положительным РФ. В связи с небольшим числом больных с отрицательным РФ в завершившихся клинических испытаниях роль этого серологического маркера и других возможных предикторов исхода лечения ритуксимабом еще предстоит выяснить в будущих исследованиях. Специалисты рекомендуют перед лечением проводить исследование на вирусный гепатит В в связи с возможным риском его реактивации, как это отмечалось в отдельных случаях у онкологических больных. Доказательств

активации гепатита С пока не получено, поэтому рутинное проведение тестов на выявление гепатита С не показано. В обычной клинической практике нет необходимости определять уровень В-клеток. В то же время целесообразно перед началом лечения контролировать уровень иммуноглобулинов, так как при лечении ритуксимабом с течением времени возможно снижение уровня IgM. Хотя на небольшом клиническом материале не получено данных об отрицательном влиянии ритуксимаба на течение беременности, однако до получения надежной информации проводить лечение на фоне беременности и в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Определенный опыт применения ритуксимаба при РА (42 больных) накоплен в России, где препарат применяли лишь у 23,8% больных с неэффективностью или непереносимостью ингибитора ФНО- $\alpha$  инфликсимаба, а в остальных случаях — в связи с неэффективностью или непереносимостью предшествующей традиционной базисной терапии (71,4% больных), в связи с высокой лабораторной активностью и в качестве первого базисного препарата (4,8%). Во всех случаях отмечено резкое падение количества В-клеток (CD19+) до уровня, близкого к нулю, значительное улучшение суставного статуса, снижение СОЭ, СРБ, титров РФ.

При этом уровень IgM, к которому относится классический IgM-РФ, не изменялся, что авторы считают подтверждением мнения о более выраженном разрушении ритуксимабом В-клеток, продуцирующих аутоантитела. По критерию DAS28 хороший и удовлетворительный результат регистрировали через 8 нед у 62% больных, через 16 нед — у 86%, а через 24 нед — у 100%. Предполагается, что относительно медленное и постепенное развитие клинического улучшения соответствует гипотезе о том, что основным механизмом лечебного действия препарата является торможение антигенпредставляющей функции В-клеток. Авторы не отметили каких-либо особенностей ответа на лечение у РФ-негативных пациентов (7%) и лиц, не принимавших ранее биологические агенты. Из побочных эффектов наблюдались только инфузионные реакции у 19% больных.

Приводим собственное клиническое наблюдение. Больная Л., 65 лет, болен РА с 1999 года. За время болезни принимала далагил (2000 г., отменен в связи с неэффективностью), метотрексат (2001 г., отменен в связи с побочными эффектами), лефлуномид (2002 г., отменен в связи с побочными эффектами). С апреля 2007 г. принимает сульфасалазин в суточной дозе 2 г. На этом фоне персистируют синовиты лучезапястных, правого локтевого, коленных, пястнофаланговых суставов, неоднократно возникала потребность во внутрисуставных введениях пролонгированных ГК, сохраняются высокие титры РФ, СОЭ колеблется в пределах 24–39 мм/ч, СРБ — от 48 до 192 мг/л. Отмечались побочные явления сульфасалазина в виде появления на коже зудящих очагов гиперкератоза. В связи с недостаточным эффектом базисной терапии с июня 2007 г. постоянно принимает метилпреднизолон в суточной дозе 8 мг. На фоне проводившейся терапии базисными препаратами и ГК отмечалось прогрессирование структурного повреждения суставов: в 2007 г. рентгенологический счет сужения суставных щелей по шкале Шарпа-ван дер Хейде составил 80 баллов, счет эрозий — 12 баллов. В 2007 г. диагностирован синдром Шегрена.

Учитывая неудовлетворительный ответ на базисную терапию, постоянную потребность в приеме ГК, больной была предложена терапия биологическими агентами. После ознакомления с информацией об имеющихся на фармацевтическом рынке Украины биологических агентах больная настояла на применении ритуксимаба. Диагноз на время начала терапии ритуксимаба: РА, полиартрит, с системными проявлениями (пневмопатия, синдром Шегрена), серопозитивный, II степень активности, III рентгенологическая стадия, ФНС 2. Результаты клинического и лабораторного обследования: продолжительность утренней скованности — до 45 мин — 1 ч, 2 припухших и 8 болезненных суставов, СОЭ — 28 мм/ч, СРБ — 48 мг/л, общая оценка пациентом своего здоровья по ВАШ — 45 мм, DAS28 — 4,94, РФ — 384 МЕ/мл, HBsAg отрицательный, IgA — 2,4 г/л, IgM — 1,1 г/л, IgG — 16,4 г/л. По данным проточной цитофлуориметрии: В-клетки (CD19+) — 167 в  $\mu$ Л (8,5%), Т-клетки (CD3+) — 1565 в  $\mu$ Л (82%), Т-хелперы (CD3+, CD4+) — 701 в  $\mu$ Л (35,7%), Т-супрессоры (CD3+, CD8+) — 892 в  $\mu$ Л (45,4%). На рентгенограмме органов грудной клетки: фиброзные изменения корней легких, крупноочаговая деформация и грубое усиление интерстициального компонента легочного рисунка, особенно в верхних долях, как признаки ревматоидной пневмопатии. У больной не было сердечной недостаточности, активной или недавно перенесенной тяжелой инфекции, других клинически значимых сопутствующих заболеваний.

Таким образом, согласно существующим рекомендациям и опыту применения

ритуксимаба в других странах больная соответствовала критериям назначения этого препарата (активный РА при DAS28  $\geq$  3,2, неадекватный ответ на терапию базисными препаратами), не имелось противопоказаний для лечения. Были проведены 2 инфузии ритуксимаба по 500 мг с интервалом в 2 недели. Перед каждым введением проводилась премедикация — 16 мг дексаметазона и 1 мл 1% димедрола внутривенно, 1 г парацетамола внутрь.

Улучшение состояния больной отмечалось уже перед 2-й инфузией, что, возможно, связано с применением в составе премедикации ГК. Через месяц и на протяжении последующих 7 мес у больной не было утренней скованности, воспаленных и болезненных суставов, значительно снизились СОЭ и СРБ, не определялся РФ (табл. 4). Как видно по динамике DAS28, начиная с 1-го месяца после начала терапии состояние больной соответствовало критериям ремиссии (DAS28  $\leq$  2,6). При этом количество В-клеток (CD19+) снизилось до единичных, а уровень иммуноглобулинов практически не изменялся, за исключением умеренного снижения (до нормальных величин) IgG. Отмечен также выраженный регресс проявлений синдрома Шегрена — ксеростомии и ксерофтальмии. Сульфасалазин (по настоянию больной — в связи с кожными побочными эффектами) и метилпреднизолон были постепенно отменены (табл. 4). Побочные явления, за исключением умеренного снижения АД во время первой инфузии Мабтеры, не зарегистрированы. На 9-м месяце от начала биологической терапии после смены климатической зоны у больной развился артрит правого лучезапястного сустава, что сопровождалось некоторым повышением СОЭ, СРБ, появлением в крови РФ и В-клеток (CD19+), ростом индекса DAS28. Однако в дальнейшем после возобновления приема 4 мг метилпреднизолона сохранялась стойкая клиническая ремиссия. Данный случай интересен тем, что у больной уже больше года после единственного курса лечения ритуксимабом не восстанавливается пул В-клеток, сохраняется стойкий клинико-лабораторный результат и не возникает потребность в повторном курсе лечения.

Получены данные об эффективности ритуксимаба и при других системных ревматических заболеваниях. В двух открытых, неконтролируемых исследованиях Мабтера оказывала положительное воздействие на течение рефрактерной к традиционному лечению СКВ по обоим индексам активности болезни — SLEDAI (SLE Disease Activity Index) и BILAG (the British Isles Lupus Assessment Group) — у 95 и 69% больных соответственно. Уровни анти-нДНК антител достоверно снижались после лечения, даже до неопределяемых значений, а профиль компонента улучшался. В одном из двух проспективных открытых исследований по изучению эффективности ритуксимаба при системных васкулитах представлены данные о достижении стойкой клинической ремиссии (при последующем наблюдении) у 9 из 10 больных с гранулематозом Вегенера и возможности ступенчатого снижения дозы ГК без рецидива болезни. В другом исследовании у 7 из 9 больных с позитивным по антинейтрофильным цитоплазматическим антителам васкулитом также удалось добиться ремиссии. Активность болезни была документирована международно принятой шкалой BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score). В одном из открытых исследований у 15 больных с синдромом Шегрена, лечившихся ритуксимабом, достигнуто достоверное улучшение объективных и субъективных параметров. Улучшение функции слюнных желез у этих больных наблюдалось только в тех случаях, если остаточная экзокринная функция железы была существенной.

Таблица 3. Рекомендации по лечению больных РА ритуксимабом

Показания	
• РА при неадекватном ответе или непереносимости терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$	
– активный РА (не ниже умеренной активности – DAS28 $\geq$ 3,2)	
• РА при противопоказаниях к ингибиторам ФНО- $\alpha$ (особенно при наличии лимфомы) и неадекватном ответе на базисные препараты, например метотрексат	
Скрининг до лечения	
• Анамнез и физикальное обследование	
– рассмотреть возможные противопоказания	
– рассмотреть необходимость рентгенографии грудной клетки	
• Рутинные лабораторные исследования	
• Уровень иммуноглобулинов в крови	
• Анализ крови на гепатит В	
Оценка ответа на лечение	
• Комплексные индексы оценки ответа, например DAS28	
• Минимальное улучшение – снижение DAS28 $\geq$ 1,2	
– терапевтическая цель – низкая активность (DAS28 < 3,2) или ремиссия РА (DAS28 $\leq$ 2,6)	
– терапевтическая цель – улучшение функции и качества жизни (обычно регистрируется через 4 мес)	
Повторный курс	
Рассматривается для больных, ответивших на лечение, обычно через $\geq$ 6 мес	
– остаточная активность РА не ниже умеренной (DAS28 $\geq$ 3,2)	
– реактивация болезни после достижения низкого уровня активности (повышение DAS28 $\geq$ 0,6)	
Противопоказания	
• Аллергия на ритуксимаб	
• Клинически значимые сопутствующие заболевания, в том числе активные инфекции и тяжелая сердечная недостаточность (класс IV по классификации NYHA)	

Таблица 4. Динамика клинических, лабораторных показателей и изменения фоновой терапии при лечении Мабтерой больной Л.

	Перед 1-м введением	Перед 2-м введением	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 6 мес	Через 9 мес	Через 12 мес
CD19+, в $\mu$ Л	167	-	2	0	5	31	11
ЧБС	8	3	0	0	0	1	0
ЧОС	2	1	0	0	0	1	0
СОЭ, мм/ч	28	20	18	14	12	21	22
СРБ, мг/л	48	24	24	6	12	24	24
DAS28	4,94	3,74	2,05	1,88	1,74	3,13	2,23
РФ, МЕ/мл	384	192	0	0	0	48	0
IgA, г/л	2,40	-	2,24	-	2,65	-	-
IgM, г/л	1,14	-	1,3	-	1,1	-	-
IgG, г/л	16,4	-	12,9	-	14,0	-	-
Лечение: сульфасалазин, г/д	2,0	2,0	1,0	0,5	0	0	0
метилпреднизолон, мг/д	8	8	8	6	2	0	4

Примечания: ЧБС – число болезненных суставов, ЧОС – число отекающих суставов.

В последние годы очень быстро накапливается положительный клинический опыт применения ритуксимаба и при других ревматических заболеваниях, включая катастрофический антифосфолипидный синдром, криоглобулинемический васкулит.

Особый интерес представляет состояние противинфекционной защиты при лечении ритуксимабом. Исчезновение CD20+ В-клеток является стойким и ожидаемым эффектом лечения препаратом. Время восстановления пула этих клеток отличается для каждого пациента и для каждого ревматического заболевания, но в среднем оно составляет 6-9 месяцев. Снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) до уровня ниже нормы наблюдается редко. К тому же частота серьезных инфекционных осложнений у больных с ревматическими заболеваниями при лечении ритуксимабом достоверно не повышена. Предполагается, что в течение периода исчезновения В-клеток врожденные факторы иммунитета обеспечивают адекватное функционирование «первой линии защиты».

По сравнению с ингибиторами ФНО- $\alpha$  ритуксимаб имеет более благоприятный профиль безопасности. Наиболее частые побочные явления – это слабые или умеренные инфузионные реакции (повышение, реже снижение АД, тошнота, кожная сыпь, лихорадка, заложенность носа, першение в горле, приливы), встречающиеся у 30-35% больных при первой инфузии. Приблизительно в половине случаев это требовало изменения скорости вливания или симптоматического лечения. Хотя механизм инфузионных реакций, связанных с лечением ритуксимабом больных РА, специально не исследовался, как возможная причина этих эффектов предполагается активация комплемента и/или выброс цитокинов (синдром «высвобождения цитокинов»). В соответствии с этими наблюдениями частота и серьезность таких явлений ниже среди пациентов, которым инфузии проводились медленнее, и у больных с более низким количеством В-клеток до лечения. Поэтому не удивительно, что вторая инфузия или повторные курсы переносятся лучше, чем первая инфузия первого курса лечения ритуксимабом. С целью профилактики и уменьшения выраженности инфузионных реакций рекомендуется перед каждой, особенно первой, инфузией проводить внутривенную премедикацию 100 мг метилпреднизолона и антигистаминным препаратом. Для купирования возникших реакций используются те же средства, а также парацетамол, бронхолитики.

Ритуксимаб используется в гематологической практике уже более 10 лет (препарат получили более 700 тыс. больных), и долговременная безопасность препарата достаточно хорошо изучена у этих пациентов. Не получены доказательства повышения частоты инфекционных осложнений, в большинстве случаев инфекции были типичными для обычно наблюдающихся у здоровых лиц. У больных с ревматическими заболеваниями отмечено незначительное повышение частоты серьезных инфекций, преимущественно бактериального происхождения, преобладали инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей. Количество случаев фатальных инфекций было не выше, чем ожидаемая смертность от приобретенных инфекций в соответствующем обществе. При лечении ритуксимабом не наблюдается повышения частоты оппортунистических инфекций, в том числе туберкулеза или реактивации вирусной инфекции, ни в одной из изученных популяций как при РА, так и при лимфоме, за исключением ВИЧ-инфицированных пациентов с дефицитом Т-клеток. Никакие другие важные побочные явления, в том числе реактивация или индукция злокачественных новообразований, до настоящего времени не были отмечены. Имеющиеся единичные сообщения о развитии мультифокальной

лейкоэнцефалопатии требуют доказательства связи с лечением ритуксимабом. С другой стороны, в Рекомендациях по применению ритуксимаба у больных РА отмечается, что эффективность препарата у отдельных больных с рассеянным склерозом указывает на возможность его применения при демиелинизирующих заболеваниях.

Поскольку ритуксимаб является препаратом химерных антител, содержащим мышинный компонент, возможно образование человеческих антихимерных антител (НАСА), которые выявляются после начала лечения ритуксимабом у 4,7% больных РА через 6 мес и у 9,2% – на любом этапе последующего наблюдения. Из 1039 пациентов с РА, получавших ритуксимаб в клинических исследованиях, у 46 больных предпринимались повторные курсы лечения после обнаружения НАСА. В целом повторные курсы лечения переносились этими пациентами хорошо. Лишь у одного пациента уровень антител, вероятно, был достаточным, чтобы препятствовать действию

ритуксимаба, поскольку второй курс не обеспечил депрессию В-клеток и не было доказательств эффективности лечения. Кроме того, у этого больного во время проведения второго курса наблюдалась более серьезная инфузионная реакция, чем в ходе первого курса лечения.

Таким образом, ритуксимаб является одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов иммунобиологического ряда. По сравнению с первой генерацией биологических препаратов – ингибиторами ФНО- $\alpha$  – он обладает рядом преимуществ:

- действие ритуксимаба направлено на более ранние этапы патогенеза (презентация антигена Т-клеткам), чем, вероятно, и обусловлена его эффективность у больных, не отвечающих на лечение блокаторами ФНО- $\alpha$ ;
- более удобной является схема назначения препарата (до 4 инфузий в год);
- лечение ритуксимабом эффективно не только при РА, но и ряде других ревматических заболеваний (СКВ, синдром

Шегрена, гранулематоз Вегенера, криоглобулинемический васкулит, антифосфолипидный синдром);

– более приемлемым является профиль безопасности ритуксимаба, в том числе относительно туберкулеза, других инфекций, онкопатологии.

В последние годы мы являемся свидетелями стремительного развития биологических видов лечения при РА и других аутоиммунных ревматических заболеваниях. Хотя пока еще не достигнуты стойкие долгосрочные результаты, однако биологические агенты значительно приблизили нас к окончательной цели фармакотерапии – излечению или, по крайней мере, к достижению длительной ремиссии при этих болезнях. Применительно к РА иммунобиологические агенты по существу изменили структуру современной «терапевтической пирамиды», разместившись на ее вершине.

Список литературы находится в редакции. 3



# МАБТЕРА®

РИТУКСИМАБ

**В-клеточная терапия –  
Длительный успех**

- **Уникальная длительность ремиссии ревматоидного артрита до 12 мес<sup>1</sup>**
- **Замедление прогрессии структурных изменений в суставах<sup>1,2</sup>**
- **Дальнейшее улучшение при повторных курсах<sup>1,2</sup>**




1. Cohen SB. et al. Arthritis Rheum.2006. Vol.54. p.2793-806  
2. Keystone E. et al. Ann Rheum Dis.2006;65,(Abstract OP0016)  
P.C. №400/06-30020000 от 22.12.2006.

Новая страница в истории



ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО  
«ХОФФМАН-ЛА РОШ Лтд.» в УКРАИНЕ  
01001, г. Киев, пер. Музейный, 2-Б, 2-й этаж  
Тел. +38 (044) 490 70 50