

Ритуксимаб в лечении ревматических болезней

Е.Л. Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН

Аутоиммунные заболевания включают более 80 нозологических форм, относятся к числу наиболее распространенных и тяжелых болезней человека. Частота аутоиммунных заболеваний в популяции достигает 8%. Аутоиммунитет составляет основу широкого спектра ревматических болезней, включая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию, системные васкулиты и др. Для лечения аутоиммунных заболеваний в целом, и ревматических болезней в частности используется широкий спектр препаратов, обладающих противовоспалительной (глюкокортикоиды - ГК), цитотоксической или иммуносупрессивной (в низких дозах) активностью, большая часть из которых создавались для лечения злокачественных новообразований или подавления отторжения трансплантата. Рациональное применение этих препаратов в сочетании с экстракорпоральными методами очищения крови в период обострения, позволило существенно улучшить непосредственный и отдаленный прогноз, однако во многих случаях не позволяет контролировать прогрессирование заболевания, развития угрожающих для жизни осложнений или ассоциируется с тяжелыми побочными эффектами.

Ревматоидный артрит (РА) - наиболее частое аутоиммунное ревматическое заболевание, распространенность которого в популяции достигает 1,0%, а экономические потери для общества сопоставимы с ишемической болезнью сердца. Хотя в конце 20 века в лечении РА достигнут существенный прогресс, фармакотерапия этого заболевания, по-прежнему, остается одной из наиболее сложных проблем клинической медицины [1].

В настоящее время "золотым" стандартом фармакотерапии РА является метотрексат (MT) и лефлуномид, эф-

фективность и безопасность которых соответствует современным критериям "медицины, основанной на доказательствах". Однако, терапия "стандартными" БПВП (в первую очередь MT) в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни, действительно позволила улучшить непосредственный (подавление боли и воспаления суставов) и даже отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, тем не менее в целом результаты лечения РА до недавнего времени не внушали оптимизма. Примерно у половины больных БПВП недостаточно эффективно контролируют клинические проявления РА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения этих препаратов в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта.

Бурный прогресс биологии и медицины в конце 20 века нашел свое яркое практическое отражение в расширении возможностей фармакотерапии РА и других воспалительных ревматических заболеваний. С помощью методов биотехнологии были созданы принципиально новые противовоспалительные препараты, объединяющиеся общим термином "генно-инженерные биологические агенты" ("biologics"), применение которых, благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания, теоретически хорошо обосновано и позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА [1]. Среди широкого спектра "провоспалительных" медиаторов, принимающих участие в развитии РА, особое внимание привлечено к фактору некроза опухоли (ФНО)- α , который рассматривается как основной цитокин, определяющий развитие синовиального воспа-





Рис 2

Длительность применения инфликсимаба при РА

Авторы	Число больных	Длительность наблюдения (годы)	% пациентов, принимающих Инф
Van der Cruyssen et al, 2006	511	4	62
Voulgari et al, 2005	84	3	59
Geborec et al, 2002	135	2	75
Wendling et al, 2005	41		67
Flendrie et al, 2003	120	1	58
Zink et al, 2005	345		65
Chevillotte et al, 2005	60		64

- Рис 3
- ### Ингибиторы ФНО:
- Эффективны не у всех больных РА (ФНО-независимое воспаление?)
 - Не эффективны при классических аутоиммунных болезнях: СКВ, системные васкулиты, синдром Шегрена и др.
 - Увеличивают риск оппортунистических инфекций (включая туберкулез), а также аутоиммунных синдромов, демиелинизирующих заболеваний и лимфопролиферативных опухолей?



Рис 6

T Cell Activation in Rheumatoid Synovium Is B Cell Dependent¹

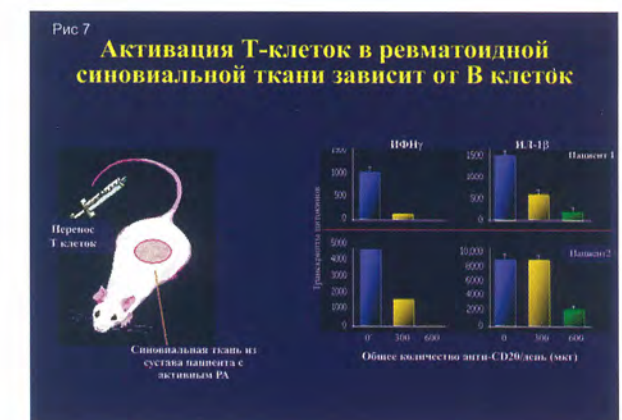
Sotniko Tskitashvili, Piotr A. Klimbisk, Andrew Brown, Heng J. Gorenzky, and Camilla M. Weyand²

The Journal of Immunology, 2001, 167: 4710–4718.

Antigen-Specific B Cells Are Required as APCs and Autoantibody-Producing Cells for Induction of Severe Autoimmune Arthritis¹

Shannon K. O'Neil², Mark J. Mowbray², Elmer T. Giam², Yusef Cui², Paul D. Boudreau², and Albert Vercellotti²

The Journal of Immunology, 2005, 174: 3781–3788.



ления и остеокласт-опосредованной костной деструкции при артритах. Не удивительно, что именно ФНО- α в настоящее время является важнейшей "мишенью" для так называемой "антицитокиновой" терапии РА и других воспалительных заболеваний суставов, таких как анкилозирующий спондилит и псориатический артрит. Это послужило основанием для разработки группы препаратов - так называемых ингибиторов ФНО- α , блокирующих биологическую активность этого цитокина в циркуляции и на клеточном уровне [2-4].

Самый значительный клинический опыт накоплен в отношении препарата Инфликсимаб (Ремикейд) - химерных моноклональных антител к ФНО- α . Другим представителем класса ингибиторов ФНО- α является адалимумаб (Хумира) - первый и пока единственный препарат, представляющий собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО- α . Результаты проведенного анализа, соответствующие критериям "медицины, основанной на доказательствах", свидетельствуют о том, что инфликсимаб и адалимумаб являются эффективными препаратами для лечения РА, резистентного к терапии "стандартными" БПВП, включая МТ (рис. 1). Учитывая современную концепцию фармакотерапии РА, основанную на необходимости ранней агрессивной терапии, анализ результатов применения инфликсимаба и адалимумаба в качестве "первых" БПВП (в сочетании с МТ) при "раннем" РА, представляют особый интерес. Установлено, что у больных с "ранним" РА на фоне комбинированной терапии инфликсимабом и МТ или адалимумабом и МТ у большего числа пациентов удается достичь состояния "ремиссии", и добиться существенного замедления прогрессирования деструкции суставов, чем на фоне монотерапии МТ.

Однако, несмотря на то, что ингибиторы ФНО продемонстрировали чрезвычайно высокую эффективность при РА в процессе контролируемых исследований, в реальной клинической практике около 30-40% пациентов "рефрактерны" к терапии этими препаратами, менее, чем у половины - удается достичь полной или частичной ремиссии, а около трети вынуждены прекращать лечение из-за развития вторичной неэффективности или

побочных эффектов через 2-3 года терапии (рис. 2). Необходимо принимать во внимание, что лечение ингибиторами ФНО может сопровождаться развитием инфекционных осложнений, в первую очередь туберкулезной инфекции [5] (рис. 3).

Среди разнообразных иммунных нарушений, лежащих в основе развития аутоиммунных заболеваний, изучение дефектов В - клеточной регуляции вызывает особый интерес, в том числе и с точки зрения разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению (рис. 4). Напомним, что В лимфоциты - клетки иммунной системы, участвующие в развитии и поддержании адаптивного иммунитета, образуются из гемопоэтических предшественников в костном мозге в течение всей жизни человека, участвуют в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам). Дефект В клеточной толерантности, приводит к синтезу аутоантител, которые, активируя эффекторные звенья иммунного ответа, индуцируют развитие воспаления и деструкции тканей организма человека. Однако значение В клеток в развитии аутоиммунных заболеваний не исчерпывается только синтезом "патогенных" аутоантител. Установлено, что нарушения В клеточной ко-стимуляции Т лимфоцитов играют фундаментальную роль в развитии аутоиммунных патологических реакций и могут развиваться на самых ранних стадиях патологического процесса до клинической манифестации заболевания (рис. 5). Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о фундаментальной роли В-лимфоцитов в иммунопатогенезе РА (рис 6 и 7). При изучении экспериментального артрита у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (NOD-SCID), развивающимся при переносе синовиальной ткани от пациентов с активным РА, было показано, что В - лимфоциты участвуют в активации CD4+ Т - клеток по Th1 типу в воспаленной синовиальной ткани, выполняя функцию специфических антиген-презентирующих клеток. В - клетки, синтезирующие РФ, обладают уникальной способностью взаимодействовать с иммунными комплексами и "презентировать" широкий спектр аутоантигенов, а активированные В - клетки экспрессируют ко-стимуляторные молекулы (B7 и CD40),



Рис 8

РИТУКСИМАБ (Rituximab, MabThera, Roche)

Генно-инженерные химерные (мышь-человек) анти-CD20 моноклональные антитела

- Вариабильные участки тяжелых 451 аминокислот) и легких (213 аминокислот) цепей иммуноглобулина мышинного происхождения
- Константный участок каппа цепи IgG₁ человека
- Аффинность к CD20 антигену – 8,0 нмоль

- **Длительный T_{1/2}**
- После 2-х инфузий по 1000 мг
t_{1/2} 19-22 сут

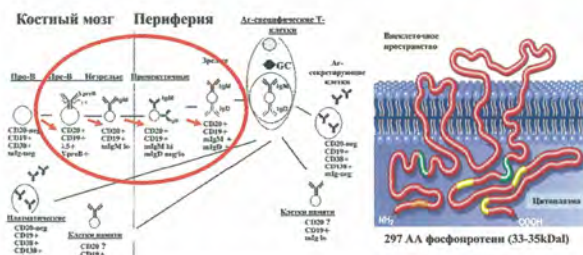


Разрабатывался для лечения для лечения CD20+ не-Ходжскинских В клеточных лимфом (низкой градации или фолликулярной) (FDA, 1997)

Рис 9

CD20:

идеальная мишень для фармакологической интервенции



- CD20 не высвобождается с мембраны В-лимфоцитов
- CD20 не экспрессируется на про-В и плазматических клетках

Рис 10

Предполагаемые механизм действия ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях

- Ослабление антиген-презентирующей функции В клеток в отношении индукции пролиферации и синтеза цитокинов CD4+ Т клетками
- Деструкция aberrantных ростковых центров: снижение образования аутоантиген-специфичных В клеток памяти, плазматических клеток и синтеза антител
- Истощение предшественников плазматических клеток: подавление синтеза антител и образования иммунных комплексов
- Модуляция активности других аутореактивных клеток за счет нарушения функции Т клеток
- Активация Т регуляторных клеток (CD4+CD25+)

Рис 11

Программа исследований ритуксимаба при РА

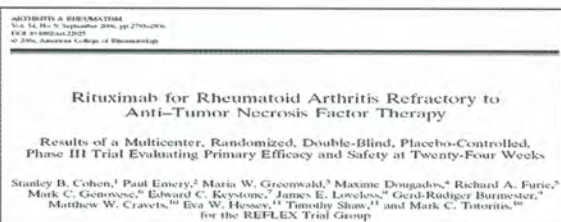
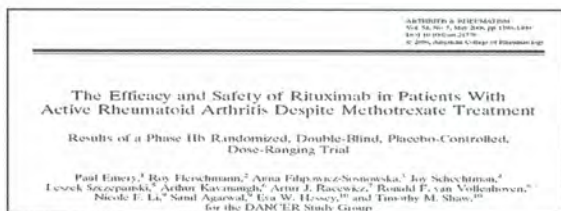
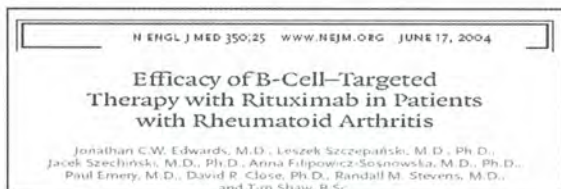


Рис 13

Эффективность ритуксимаба при РА по данным рандомизированных контролируемых исследований

Авторы	Лечение (число больных)	ACR20		ACR50		ACR70	
		6 м	12 м	6 м	12 м	6 м	12 м
Длительно текущий (8-12 лет) активный РА, не смотря на лечение МТ (10-30 мг/нед)							
Edwards et al.	РТ 1000 мг (40)	65*	33	33	15	15	10
	РТ 1000 мг + ЦФ (41)	76***	49*	41**	27*	15	10
	РТ 1000 мг + МТ (40)	73**	65***	43**	35**	23*	15*
	МТ (40)	38	20	13	5	5	0
Emery et al. (DANCER)	РТ 500 мг + МТ (105)	55***	67	33***	42	13	20
	РТ 1000 мг + МТ (122)	54***	59	34***	36	20***	17
	ПЛ + МТ (122)	28	45	13	20	5	8
Длительно текущий (9 лет) активный РА, с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО							
Cohen et al. (REFLEX)	РТ 1000 мг + МТ (298)	51***	51	27***	34	12***	14
	ПЛ + МТ (214)	16	33	5	5	1	4

Рис 14

Ритуксимаб соответствует критериям генно-инженерного биологического БПВП

Суррогатные конечные точки	Характеристика	Эффект ритуксимаба
Подавление симптомов	• ACR20% (минимум) • Длительность лечения: 6 мес (НПВП 3 мес)	• IIA • DANCER • REFLEX
Выраженный клинический ответ	• ACR70% • Длительность лечения: 6 мес	
Полный клинический ответ	• Ремиссия или отсутствие деструкции суставов (более 6 мес) • Длительность лечения: 1 год	• REFLEX
Ремиссия	• Утренняя скованность < 15 мин, нет болей, СОЭ < 20-30 мм/час • Длительность лечения: 1 год	
Предотвращение инвалидности	• Стабилизация HAQ, SF-36 • Длительность лечения: 2-5 лет	• REFLEX
Предотвращение деструкции суставов	• Отсутствие динамики индексов Шарпа или Ларсена (Rx) • Длительность лечения: > 1 года	• REFLEX • Расширение

необходимые для полноценной активации Т-клеток. Обсуждается и эффекторная роль В-клеток в развитии суставной деструкции при РА, которая реализуется за счет синтеза "провоспалительные" цитокинов (ФНО, ИЛ-1 и лимфотоксин), а также ИЛ-6 и ИЛ-10, которые оказывают дополнительное стимулирующее действие на В-лимфоциты. Кроме того, по данным клинических и эпидемиологических исследований у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями наблюдается увеличение риска развития В-клеточных Неходжскинских лимфом. Все это вместе взятое делает В-клетки перспективными терапевтическими "мишенями" при аутоиммунных заболеваниях [5-11].

Первым и пока единственным анти-В-клеточным препаратом, разрешенным к применению в клинической практике, является ритуксимаб (Rituximab, МабТера "Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд.") - химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-клеток (рис. 8). Препарат применяется в медицине с 1997 года для лечения В-клеточных неХоджскинских лимфом, а в последние годы и широкого круга аутоиммунных заболеваний.

Выбор CD20 молекулы в качестве мишени для моноклональных антител связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания от стволовых клеток в плазматические клетки проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул (рис. 9). Экспрессия CD20 наблюдается на мембране "ранних" и зрелых В-лимфоцитов, но не стволовых, "ранних" пре-В, дендритных и плазматических клеток. Поэтому их истощение не отменяет регенерацию пула В-лимфоцитов и не влияет на синтез "нормальных" антител плазматическими клетками. Кроме того, CD20 не высвобождается с мембраны В-лимфоцитов и отсутствует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы мешать взаимодействию анти-CD20 антител с В-клетками. Полагают, что способность ритуксимаба элиминировать В-клетки реализуется за счет нескольких механизмов, в том числе комплемент-зависимой и антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, а также индукции апоптоза.

Механизмы, определяющие высокую эффективность ритуксимаба при РА и других аутоиммунных заболеваниях, суммированы на рис. 10.

В настоящее время возможность эффективного контроля аутоиммунных патологических состояний путем истощения (и/или модуляции функции) В-клеток, доказана в клинических исследованиях. Об этом свидетельствует высокая эффективность ритуксимаба при РА, что послужило основанием для регистрации препарата для лечения этого заболевания. В настоящее время проведены и продолжаются исследования, подтвердившие высокую эффективность ритуксимаба при РА как у больных резистентных к терапии "стандартными" БПВП, так и ингибиторами ФНО- α (рис. 11-13), что позволяет рассматривать ритуксимаб как высокоэффективный базисный противовоспалительный генно-инженерный биологический препарат (рис. 14). При этом повторные курсы терапии ритуксимабом столь же эффективны как и первый (рис. 16-20), а терапевтический эффект первого курса сохраняется в среднем 40-50 недель (21). Эти данные свидетельствуют о том, что применение ритуксимаба позволяет максимально индивидуализировать лечение РА и тем самым повысить эффективность и безопасность фармакотерапии в целом. На фоне повторных курсов ритуксимаба не отмечено нарастания частоты побочных эффектов (рис. 22), включая инфекционные осложнения (рис. 23 и 24), а частота (и интенсивность) инфузионных реакций достоверно снижается (рис. 25).

Недавно группа авторитетных Европейских и Американских ревматологов разработали рекомендации по применению ритуксимаба при РА (рис. 26), в которых подчеркивается, что основным показанием для назначения в настоящее время является неэффективность ингибиторов ФНО- α [8]. Кроме того, ритуксимаб может назначаться пациентам, имеющим противопоказания для лечения ингибиторами ФНО- α , особенно при наличии в анамнезе лимфопролиферативных опухолей, а также при ревматоидном васкулите (рис. 27). У пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО- α , назначение ритуксимаба в большей степени подавляет активность воспаления суставов (уменьшение DAS28),



Рис 15

Повторные курсы ритуксимаба (сентябрь 2006)



Рис 16

Длительность применения ритуксимаба

Длительность наблюдения	Октябрь 2005 (n)	Сентябрь 2006 (n)
Всего (любое)	1039	1053
>6 месяцев	987	1014
>1 года	839	957
>2 лет	139	701
>3 лет	89	120
Общее применение (пациенты-год)	1669 пациентов-год	2438 пациентов-год

Рис 17

Динамика активности заболевания у пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО

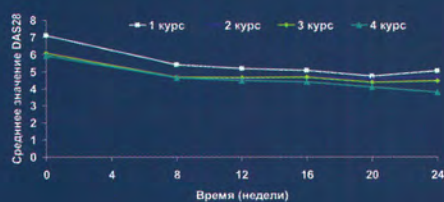
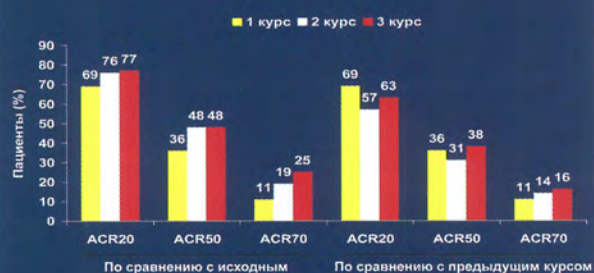


Рис 18

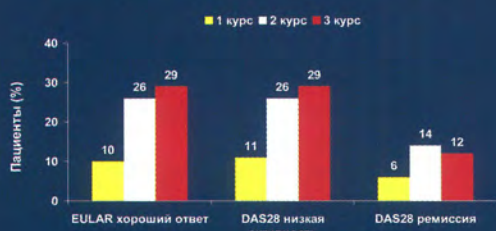
Пациенты (n=96) с неэффективностью ингибиторов ФНО: ACR (24 недели)



Keystone, et al. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. II):432

Рис 19

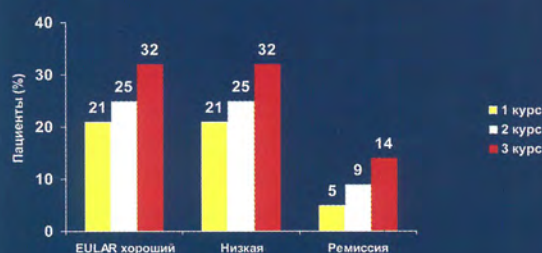
Пациенты (n=97) с неэффективностью ингибиторов ФНО: EULAR (24 недели)



Keystone, et al. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. II):432

Рис 20

Пациенты (n=57) с неэффективностью БПВП: EULAR (24 недели)



Emery, et al. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. II):430

Рис 21

Средний промежуток времени между курсами

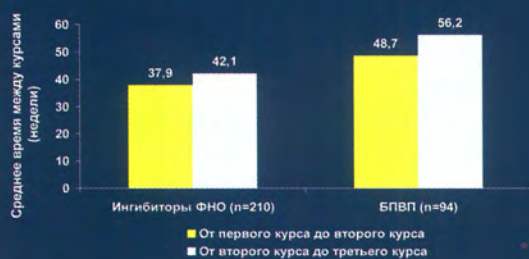


Рис 22

Побочные эффекты

	1 Курс (n=1053)	2 Курс (n=684)	3 Курс (n=400)	4 Курс (n=142)
Применение (пт-годы)	1362.89	717.3	268.11	73.97
ПЭ (%)	88%	81%	72%	65%
Частота/100 пт-годы	328.9	296.8	344.3	342.0
Тяжелые ПЭ(%)	18%	15%	10%	3%
Частота/100 пт-годы	19.15	20.21	20.89	6.76
ПЭ, приведшие к отмене	3%	2%	<1%	<1%



чем замена одного ингибитора ФНО на другой [10] (рис. 28 и 29). Предварительный анализ результатов применения ритуксимаба у пациентов с неэффективностью одного ингибитора ФНО- α , свидетельствует не только о клинических, но и существенных фармакоэкономических преимуществах лечения ритуксимабом по сравнению с назначением другого ингибитора ФНО- α .

На рис. 30 суммированы основные данные, касающиеся эффективности препарата при этом заболевании, с позиции медицины, основанной на доказательствах.

В последние годы очень быстро накапливается клинический опыт применения ритуксимаба для лечения других аутоиммунных заболеваний человека, включая СКВ, болезнь Шегрена, системные васкулиты, идиопатические воспалительные миопатии, катастрофический антифосфолипидный синдром и др. (рис. 31). Следует особо подчеркнуть, что в большинстве случаев ритуксимаб с успехом применяли у пациентов с очень тяжелым течением болезней, которые были резистентны к стандартной глюкокортикоидной и цитотоксической терапии, внутривенному иммуноглобулину, экстракорпоральным методам очищения крови, нередко по жизненным показаниям [11].

Не вызывает сомнения, что ритуксимаб является чрезвычайно эффективным и относительно безопасным препаратом для лечения РА и других тяжелых аутоиммунных заболеваний. Его внедрение в клиническую практику по праву можно считать крупным достижением медицины начала 21 века, которое имеет не только важное клиническое, но и теоретическое значение, поскольку способствует расшифровке фундаментальных звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний человека. Фактически ритуксимаб является родоначальником нового направления в лечении аутоиммунных заболеваний человека, в основе которого лежит модуляция В-клеточного звена иммунитета.

Таким образом, начало 21 века ознаменовалось бурным прогрессом в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний, в первую очередь РА. Внедрение генно-инженерных биологических агентов позволяет надеяться, что в недалеком будущем излечение или, по крайней мере, достижение длительной ремиссии у пациентов,

страдающих этими заболеваниями, станет реальностью.

Литература

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита - взгляд в 21 век. Клин. медицина 2005; 6: 8-12
2. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные. РМЖ 2004; 20: 1123-1127
3. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные. РМЖ 2004; 20: 1123-1127
4. Насонов Е.Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (Adalimumab - Humira) при ревматоидном артрите. Клин Фармакол. Фармакотерапия 2007; 1: 71-74
5. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007; Ann Rheum Dis 2007; 66:2-22
6. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клин. Фармакол. терапия 2006; 1-5:55-58
7. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб). РМЖ 2006; 25: 1778-1782
8. Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66: 143-150.
9. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. Arthritis Rheum 2007; 56: 1417-1423
10. Соловьев С.К., Котовская М.А., Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки. РМЖ 2005; 13: 1731-1735
11. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. РМЖ, 2007; 15(26):1958-1963



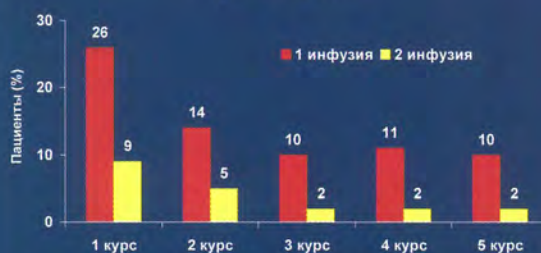
Рис 24

Частота инфекционных осложнений

- 702 пациента (67%) имели эпизоды ≥ 1 инфекции
- Наиболее часто ВДП, включая фарингит (32%), и мочевиная инфекция (11%)
- Нет оппортунистических инфекций, реактивации вирусной инфекции или туберкулеза

Рис 25

Частота острых инфузионных реакций



*Кожный зуд, лихорадка, крапивница, озноб, лихорадка, ангионевротический отек, заложенность в грудной клетке, кашель, бронхоспазм, гипо или гипертензия

van Vollenhoven, et al. Ann Rheum Dis 2007;86(Suppl. II):88

Рис 26

REVIEW

Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis

J S Smolen, E C Keystone, P Emery, F C Breedveld, N Bitteridge, G R Burmester, M Dougados, G Ferraccioli, U Jaeger, L Kleerekoper, T K Kvien, E Martin-Mola, K Pavelka, The Working Group on the Rituximab Consensus Statement

Ann Rheum Dis 2007;86:143-150. doi: 10.1136/ard.2006.091002

Рис 27

Место ритуксимаба в лечении ревматоидного артрита



R van Vollenhoven, 2006, в модификации

Рис 28

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 49, No. 5, May 2007, pp 1417-1421
DOI 10.1002/art.22020
© 2007, American College of Rheumatology

B Cell Depletion May Be More Effective Than Switching to an Alternative Anti-Tumor Necrosis Factor Agent in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents

Åxel Finckh,¹ Adrian Cincra,² Laure Brulhart,¹ Diego Kyburz,² Burkhard Möller,¹ Silvia Dehler,² Sylvie Revaz,² Jean Dautler,² and Cem Gabay,¹ on behalf of the physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis

Рис 29

Динамика активности заболевания на фоне лечения ритуксимабом по сравнению с ингибиторами ФНО

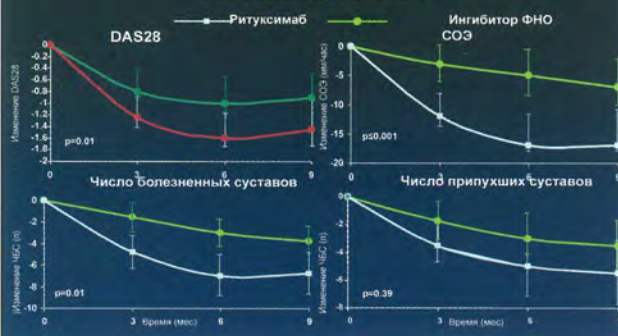


Рис 30

Эффективность ритуксимаба при РА

Основные положения

- **Монотерапия** (Уровень доказательности Ib)
- **Комбинированная терапия** (Уровень доказательности Ia)
- **Эффективность и длительность эффекта комбинированной терапии выше, чем монотерапии** (Уровень доказательности Ib)
- **У «ответчиков» длительность эффекта после одного курса ритуксимаба длится более 6 мес** (Уровень доказательности III)
- **У пациентов с недостаточным эффектом БПВП и ингибиторов ФНО, лечение ритуксимабом замедляет прогрессирование деструкции суставов** (Уровень доказательности Ib)

Заболевания, при которых продемонстрирована эффективность Ритуксимаба

Аутоиммунные Ревматоидный артрит (суставы) Системная красная волчанка (системность) Синдром Шегрена (железы внешней секреции) АНЦА-ассоциированные васкулиты (сосуды) Антифосфолипидный синдром (сосуды) Идиопатическая тромбоцитопения (тромбоциты) Аутоиммунная гемолитическая анемия (эритроциты) Синдром Гийена Барре (периферическая нервная система) Хроническая иммунная полинейропатия (периферическая нервная система) Аутоиммунный тиреоидит (щитовидная железа) Сахарный диабет типа 1 (поджелудочная железа) Болезнь Адисона (надпочечники) Мембранозная нефропатия (почки) Болезнь Гудпасчера (почки, легкие) Аутоиммунный гастрит (желудок) Пернициозная анемия (желудок) Пузырьчатка (кожа, слизистые) Первичный билирубинный цирроз (Печень) Дерматомиозит полимиозит (скелетная мускулатура) Миастения (скелетная мускулатура) Целиакия (тонкий кишечник)	Воспалительные IgA нефропатия (Почки) Пурпура Шенлейна-Геноха (сосуды) Атопический дерматит (Кожа) Трансплантационная болезнь (трансплантат) Астма (Легкие) Другие Рассеянный склероз (ЦНС) Системная склеродермия (соединительная ткань) Болезнь Лайма (ЦНС) Язвенный колит (Толстый кишечник) Болезнь Крона (Толстый кишечник) Интерстициальное заболевание легких (Легкие)
--	---

