

Ритуксимаб: новые возможности терапии ревматоидного артрита

Д.Е. Каратеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Определенный процент больных ревматоидным артритом (РА) резистентны как к синтетическим базисным противовоспалительным препаратам (БПВП), так и к уже вошедшим во все стандарты лечения ингибиторам фактора некроза опухоли (ФНО) α или не переносят эти препараты. Наряду с обычными методами преодоления лекарственной резистентности — переключением на другой БПВП или другой блокатор ФНО α — хорошо себя зарекомендовало применение биологических препаратов с иным, нежели подавление ФНО α , механизмом действия. Среди этих препаратов основное место занимает анти-В-клеточный препарат ритуксимаб. Обсуждаются новые возможности терапии, которые открывает использование ритуксимаба у больных РА.

RITUXIMAB: NEW POTENTIALITIES OF THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

D.E. Karateyev

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Some patients with rheumatoid arthritis (RA) are unresponsive or intolerant to both synthetic first-line anti-inflammatory drugs (FLAID) and tumor necrosis factor (TNF) α inhibitors already included into all the treatment standards. Along with the conventional methods for overcoming drug resistance — switching to another FLAID or another TNF α blocker, the use of biologicals with another mechanism of action rather than suppression of TNF α gives a good account of itself. Prominent among these agents is the anti-B-cell drug rituximab. The new possibilities of the therapy, which open up the use of rituximab in patients with RA, are discussed.

Ревматоидный артрит (РА) остается одной из важнейших проблем ревматологии. Распространенность и тяжесть РА, сложность и многогранность патогенетических механизмов, гетерогенность клинических форм и течения делают его терапию серьезной задачей [1]. И хотя в лечении РА достигнут большой прогресс [2], ревматологи не испытывают чувства удовлетворенности и не успокаиваются на достигнутом. Это объясняется в первую очередь тем, что новые возможности, предоставляемые такими ранее недоступными методами лечения, как биологическая терапия [3], заставляют пересматривать цели лечения, которые становятся все более высокими.

Если еще 10—15 лет назад 20% улучшение состояния больного могло считаться терапевтическим успехом, а достижение клинической ремиссии — редкой удачей [2], то в настоящее время [4—6] реальными задачами лечения стали:

- купирование симптомов заболевания;
- достижение клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни;
- торможение прогрессирования деструкции и нормализация функции суставов;
- улучшение качества жизни больных, сохранение трудоспособности;
- увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня.

Поэтому врачи стремятся получить наилучшие результаты, что требует дополнительных усилий (новые препараты, схемы лечения).

Другой проблемой является наличие значительной доли больных РА, резистентных к тем или иным методам терапии. Клинические наблюдения подтверждают, что даже при раннем РА к обычным (синтетическим) базисным противовоспалительным препаратам (БПВП), таким как метотрексат, сульфасалазин и другие, недостаточно чувствительны 30—40% пациентов [7, 8]. Согласно существующим клини-

ческим рекомендациям [9, 10] при недостаточной эффективности одного БПВП (обычно метотрексата) возникает несколько возможностей:

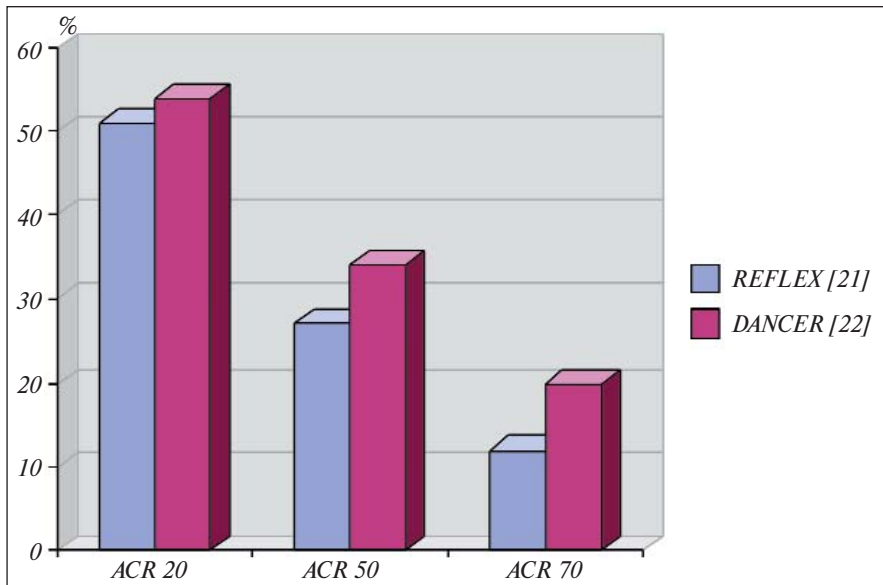
- переход на другой БПВП;
- добавление к терапии глюкокортикоидов (ГК);
- переход на комбинацию из 2—3 БПВП (например, метотрексат + лефлуномид), в том числе в сочетании с ГК;
- переход на комбинацию с биологическим препаратом из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α (инфликсимаб, адалимумаб).

Рандомизированные клинические исследования (РКИ), другие контролируемые, а также когортные исследования, проведенные за последние годы [11], особенно результаты известного исследования BeST [8, 12] убедительно продемонстрировали, что комбинированная терапия улучшает клинический ответ на лечение, замедляет рентгенологическое прогрессирование, улучшает функцию суставов и снижает нетрудоспособность по сравнению с монотерапией, при этом наиболее эффективна комбинация метотрексата (или другого БПВП) и ингибитора ФНО α .

В то же время практика показывает, что использование даже такой мощной схемы терапии, как комбинация полной дозы метотрексата и антагониста ФНО α , не всегда позволяет удовлетворительно контролировать активность РА. Существует также немало больных с непереносимостью блокаторов ФНО α . Судя по данным национальных регистров биологических препаратов [13, 14], первичная или вторичная неэффективность либо непереносимость ингибиторов ФНО α заставляла менять схему лечения у 20—30% больных, которым их назначали [15].

Таким образом, существует определенный процент больных РА, резистентных как к синтетическим БПВП, так и к уже вошедшим во все стандарты лечения ингибиторам ФНО α (или не переносящих эти препараты). Наряду с

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я



Ответ на терапию ритуксимабом по критериям ACR в рандомизированных клинических исследованиях

обычными методами преодоления лекарственной резистентности — переключением на другой БПВП или другой ингибитор ФНО α — хорошо себя зарекомендовало применение биологических препаратов с иным, нежели подавление ФНО α, механизмом действия. Среди последней категории лекарственных средств основное место занимает анти-В-клеточный препарат ритуксимаб.

Ритуксимаб применяется в гематологии с 1997 г. для лечения неходжкинских лимфом [16], в 2006 г. он зарегистрирован для лечения РА.

Известно, что основной механизм действия ритуксимаба при РА связан с деплецией (подавлением) клона В-лимфоцитов, несущих на поверхности клетки антиген CD20 (CD20+ В-клетки) [17]. Ритуксимаб, представляющий собой химерное моноклональное антитело к CD20, осуществляет подавляющее воздействие на В-лимфоциты (не затрагивая при этом ни клетки-предшественники, ни зрелые плазматические клетки) с помощью 3 основных механизмов [16]:

- антителозависимая клеточная цитотоксичность, в которой участвуют естественные киллеры, моноциты и макрофаги;
 - комплементзависимая клеточная цитотоксичность, при которой формирование на поверхности В-лимфоцита иммунного комплекса (ритуксимаб — CD 20) приводит к активации комплемента и образованию мембранотакующего комплекса, что в итоге вызывает лизис клетки;
 - стимуляция апоптоза CD20+ В-клеток.
- Деплеция клона В-лимфоцитов при РА, как считается, приводит к следующим биологическим эффектам [18, 19]:
- ослабление антигенпрезентирующей функции В-клеток и снижение активации CD4+ Т-лимфоцитов;
 - разрушение дополнительных ростковых центров (которые могут образовываться, в частности, в синовиальной оболочке), снижение образования аутоантигенспецифичных В-клеток памяти;
 - 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+).

Клиническая эффективность ритуксимаба у больных с неэффективностью как синтетических БПВП, так и ингибиторов ФНО α подтверждена в РКИ (включая такие крупные, как DANCER и REFLEX) и в длительных открытых исследованиях [16, 20—23]. В упомянутых РКИ ответ на лечение по критериям [9] Американской коллегии ревматологов (ACR) составил [24]: ACR 20 — от 51 до 54%, ACR 50 — от 27 до 34%, ACR 70 — от 12 до 20% (см. рисунок).

В России ритуксимаб также применяется с 2006 г. В отечественной литературе опубликованы серьезные обзоры, посвященные анти-В-клеточной терапии в ревматологии

[16, 18, 25], в последнее время появились данные собственных наблюдений, в том числе в рамках Российского регистра ритуксимаба [26—28]. Результаты применения ритуксимаба у российских пациентов в целом соответствуют таковым за рубежом.

Ритуксимаб рекомендован Европейской противоревматической лигой (EULAR) для лечения РА, резистентного к ингибиторам ФНО α [29, 30]. Основные положения Европейского консенсуса по биологической терапии в кратком изложении [31] постулируют следующее:

- ритуксимаб показан при тяжелом и среднетяжелом течении РА при недостаточном ответе на ингибиторы ФНО α, а также при невозможности их назначения;
- ритуксимаб может использоваться в комбинации с метотрексатом или в монотерапии курсами по 2 инфузии по 1000 мг (возможно 500 мг) с интервалом в 2 нед;
- повторные курсы проводятся не ранее чем через 16 нед, обычно через 24 нед;
- ритуксимаб замедляет рентгенологическое прогрессирование РА у больных с недостаточным ответом на ингибиторы ФНО α;
- эффект ритуксимаба может зависеть от иммунологической характеристики больного, возможен менее отчетливый эффект у пациентов, негативных по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду;
- нет данных о повышении на фоне терапии ритуксимабом частоты серьезных оппортунистических инфекций (в том числе туберкулеза) и солидных опухолей, но осторожность в этом отношении должна сохраняться.

Опыт длительного применения ритуксимаба при РА в первую очередь связан с многолетними наблюдениями пациентов в открытой фазе клинических исследований [23]. Но аналогично тому, как это происходило с ингибиторами ФНО α, препарат постепенно переходит в разряд широко применяемых, поэтому начинают публиковаться собственные результаты лечения ритуксимабом, которые, как хорошо известно, не менее ценны, чем данные РКИ.

Так, в наблюдении R.N. Jois и соавт. [32] у большинства пациентов с множественной лекарственной резистентностью, получавших 1 курс ритуксимаба, отмечался первичный хороший ответ на терапию, затем через 6—18 мес после первого курса у 50% больных наступало ухудшение, потребовавшее повторного курса терапии. Серьезных побочных эффектов не отмечалось.

Практическое применение препарата позволяет оценить его потенциал в отношении редких форм заболевания. Имеются сообщения об успешном лечении ритуксимабом некротически-язвенного кожного васкулита у больных РА [33] и синдрома Фелти [34].

Изучается эффективность переключения на ритуксимаб при недостаточном ответе на ингибитор ФНО α как альтернатива переключению на другой ингибитор ФНО α . По предварительным данным, первый вариант может иметь преимущества в отношении активности болезни [35] и стоимости лечения [36], хотя обобщенных данных к настоящему времени явно недостаточно для окончательных выводов.

В связи с накоплением результатов исследований и практических данных о применении ритуксимаба встает закономерный вопрос: почему бы не применять данный препарат наряду с ингибиторами ФНО α в качестве биологического препарата первого ряда? В недавно опубликованной работе D. McGonagle и соавт. [37] сообщили об успешном использовании в клинической практике ритуксимаба у 39 больных РА в качестве первого биологического препарата. В исследовании включали пациентов, у которых БПВП были недостаточно эффективны и которым невозможно было по тем или иным причинам назначить лечение ингибиторами ФНО α . К 12-му месяцу наблюдения ответ на лечение ритуксимабом был отмечен у 76,7% больных, что позволило сделать вывод о хорошем эффекте 1 курса применения этого препарата в качестве первого средства биологической терапии.

В то же время очевидно, что опыт лечения РА ритуксимабом существенно меньше, чем опыт применения ингибиторов ФНО α . Так, авторы ряда крупных метаанализов, посвященных биологическим препаратам, не нашли достаточных материалов для заключения о сравнительной эффективности ритуксимаба [38, 39]. Поэтому пока рано говорить о том, что этот препарат может быть рекомендован как биологическое средство первого ряда [40].

В настоящее время исследователи много внимания уделяют клеточным механизмам развития клинического эффекта при лечении ритуксимабом. Клинические исследования показывают, что, как и при лечении другими биологическими препаратами, существуют отдельные, чрезвычайно хорошо поддающиеся лечению ритуксимабом, но есть пациенты, не отвечающие на анти-В-клеточную терапию. Первоначально на значительном клиническом материале было показано [41], что количество В-лимфоцитов в периферической крови прямо не связано с клиническим эффектом и продолжительностью улучшения после одного курса терапии, поэтому потребность в повторном курсе лечения ритуксимабом более точно может быть определена на основании клинических параметров. В то же время более поздние исследования с применением высокочувствительной флоуцитометрии [42] продемонстрировали, что пациенты могут быть подразделены как минимум на 2 подгруппы: большие с полной деплецией В-лимфоцитов после курса лечения ритуксимабом и больные с остаточным уровнем В-клеток (63%), при этом у первых ответ на лечение был значительно выше, чем у вторых.

При изучении биоптатов синовиальной оболочки коленного сустава в динамике [43] выявлено наличие достаточно быстрой деплеции CD20+ В-клеток в синовиальной оболочке у больных с хорошим клиническим ответом на терапию ритуксимабом, в то время как при низком клиническом ответе CD20+ В-клетки в оболочке сустава сохранялись. В целом деплеция CD20+ В-лимфоцитов в синовиальной оболочке, хотя и не является полной, по-видимому, лучше коррелирует с клиническим ответом, чем уровень В-лимфоцитов в периферической крови [44]. В то же время в 8-недельном исследовании лечение ритуксимабом не повлияло на продукцию аутоантител клетками синовиальной оболочки [45].

Эти данные обосновывают подходы к прогнозированию эффекта ритуксимаба. По-видимому, препарат наиболее активен у группы больных РА [46], для которых наиболее важны В-лимфоцитзависимые механизмы иммунного воспаления (аналогично тому, как резистентность к ингибиторам ФНО α может говорить о наличии особой категории пациентов с преобладанием ФНО α -независимого воспаления [18]). Одним из методов прогнозирования эффективности ритуксимаба может быть иммуногистохимический анализ [47], иммунофенотипирование В-лимфоцитов [48], которое показало определенные различия субтипов В-клеток у больных РА с разной выраженностью ответа на терапию.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? РМЖ 2002; 10(22): 1009—12.
2. Каратеев Д.Е. Современные возможности достижения клинической ремиссии при ревматоидном артрите. Трудный пациент 2007; 11: 45—8.
3. Каратеев Д.Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита Леч врач 2007; 2: 40—6.
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. РМЖ 2002; 10(6): 294—301.
5. Smolen J.S., Aletaha D., Machold K.P. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005; 19(1): 163—77.
6. Каратеев Д.Е. Фармакотерапия раннего ревматоидного артрита. Фарматека 2006; 6: 92—7.
7. Sokka T., Hannonen P., Möttönen T. Conventional disease-modifying antirheumatic drugs in early arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2005; 31(4): 729—44.
8. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. 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.
9. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ООО «Алмаз», 2006; 118.
10. 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 (Arthritis Care & Research) 2008; 59(6): 762—84.
11. Suresh E., Lambert C.M. Combination treatment strategies in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1252—6.
12. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Comparison of Treatment Strategies in Early Rheumatoid

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

- Arthritis. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007; 14: 406—15.
13. 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.
 14. Hjardem E., Østergaard M., Pødenphant 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—9.
 15. 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—5.
 16. Лучихина Е.Л. Ритуксимаб в современной терапии ревматоидного артрита. Современная ревматология 2008; 2: 74—9.
 17. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб). РМЖ 2006; 25: 1778—82.
 18. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней. Науч-практич ревматол 2008; (прил. 1): 3—10.
 19. Levesque M.C., St Clair E.W. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1): 13—21.
 20. Panayi G.S. B Cell-Directed Therapy in Rheumatoid Arthritis — Clinical Experience. *J Rheumatol* 2005; 32: (suppl. 73): 19—24.
 21. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. 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, placebocontrolled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793—806.
 22. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-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.
 23. 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(12): 3896—908.
 24. Mease P.J. B Cell-Targeted Therapy in Autoimmune Disease: Rationale, Mechanisms, and Clinical Application. *J Rheumatol* 2008; 35: 1245—55.
 25. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клин фармакол терапия 2006; 15(1): 55—8.
 26. Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Применение моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России. Тер арх 2008; 80(8): 57—62.
 27. Лукина Г.В., Насонов Е.Л., Сигидин Я.А. и др. Первый опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России. Науч-практич ревматол 2008; (прил. 1): 11—4.
 28. Салихов И.Г., Мясоутова Л.И., Бадеева М.Ю. и др. Опыт применения ритуксимаба в лечении ревматоидного артрита. Леч врач 2008; 4.
 29. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(suppl. 3): iii2—22.
 30. Smolen J.S., Keystone E.C., 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. Каратеев Д.Е. Современные европейские рекомендации (консенсус EULAR) по применению биологических генно-инженерных препаратов при ревматоидном артрите. Современная ревматология 2008; 2: 4—8.
 32. Jois R.N., Masding A., Somerville M. et al. Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(6): 980—2.
 33. Hellmann M., Jung N., Owczarczyk K. et al. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6): 929—30.
 34. Chandra P.A., Margulis Y., Schiff C. Rituximab is useful in the treatment of Felty's syndrome. *Am J Ther* 2008; 15(4): 321—2.
 35. 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(5): 1417—23.
 36. Kielhorn A., Porter D., Diamantopoulos A. et al. UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic disease-modifying antirheumatic drug. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(9): 2639—50.
 37. 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-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6): 865—7.
 38. Gartehner G., Hansen R.A., Thieda P. et al. Drug Class Review on Targeted Immune Modulators. Final Report 2007. <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness>
 39. 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—34.
 40. Kleiner A., Looney R.J. Is rituximab suitable for use as a first-line biologic therapy for RA? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008 Sep 9 [Epub ahead of print].
 41. Breedveld F., Agarwal S., Yin M. et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(9): 1119—28.
 42. Dass S., Rawstron A.C., Vital E.M. et al. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10): 2993—9.
 43. Walsh C.A., Fearon U., FitzGerald O. et al. Decreased CD20 expression in rheumatoid arthritis synovium following 8 weeks of rituximab therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(4): 656—8.
 44. Kavanaugh A., Rosengren S., Lee S.J. et al. Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1: clinical and synovial biomarker results. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 402—8.
 45. Rosengren S., Wie N., Kalunian K.C. et al. Elevated autoantibody content in rheumatoid arthritis synovia with lymphoid aggregates and the effect of rituximab. *Arthritis Research Therapy* 2008; 10: 105.
 46. Atzeni F., Doria A., Maurizio T. et al. What is the role of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev* 2007; 6(8): 553—8.
 47. Teng Onno Y.K., Nivine Levarht E.W., Hashemi M. et al. Immunohistochemical Analysis as a Means to Predict Responsiveness to Rituximab Treatment. *Arthritis Rheum* 2007; 56(12): 3909—18.
 48. Roll P., Dörmner T., Tony H.P. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum* 2008; 58(6): 1566—75.