

# Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб)

Чл.-корр. РАМН, профессор **Е.Л. Насонов**

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека, которое в отсутствие эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1,2]. Однако в последние годы взгляд на РА как на потенциально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание пересматривается [3,4]. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики РА, что позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни и разработкой нового класса базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), так называемых «генно-инженерных биологических агентов», которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА [3].

До недавнего времени патогенетические механизмы развития РА рассматривались главным образом с точки зрения дефектов Т-клеточной иммунорегуляции и гиперпродукции «провоспалительных» цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , а также интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6 [5-7]. Это послужило основанием для широкого внедрения в клиническую практику ингибиторов ФНО- $\alpha$ , к которым относятся химерные (инфликсимаб) и полностью человеческие антитела к ФНО- $\alpha$  и др. [8,9], и рекомбинантный рецепторный антагонист ИЛ-1. Применение этих препаратов, в первую очередь ингибиторов ФНО- $\alpha$ , позволило добиться поразительных успехов в лечении РА, которые были недостижимы при применении «стандартных» химических БПВП и глюкокортикоидов. Тем не менее, остается немало пациентов, которые резистентны к ингибиторам ФНО- $\alpha$ , имеют серьезные противопоказания к их применению, или у ряда больных могут развиваться тяжелые побочные эффекты. Кроме того, РА весьма гетерогенное с точки зрения патогенетических механизмов заболевания, а гиперпродукция ФНО- $\alpha$ , является, хотя важнейшим, но далеко не единственным механизмом воспаления и тканевой деструкции при РА.

Напомним, что одна из первых концепций иммунопатогенеза РА основывалась на представлении об этом заболевании, не как о «Т-клеточной цитокинзависимой» патологии, а как о В-клеточной иммунокомплексной болезни, в развитии которой основное значение придавали синтезу ревматоидных факторов (РФ) [10,11]. Действительно, РФ, представляющий собой аутоантитела,

специфически реагирующие с константным участком IgG1, обнаруживается в сыворотках более, чем 80%, страдающих РА, а «серопозитивность» по РФ ассоциируется с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. РФ (РФ-содержащие иммунные комплексы) обладают выраженным патогенным потенциалом. С другой стороны, данные экспериментальных исследований свидетельствуют о **фундаментальной роли В-лимфоцитов в иммунопатогенезе РА**. Например, 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), необходимые для полноценной активации Т-клеток. Обсуждается и эффекторная роль В-клеток в развитии суставной деструкции при РА, которая реализуется за счет синтеза

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

- Вариабельные участки тяжелых и легких цепей иммуноглобулина мышинного происхождения
- Константный участок каппа цепи IgG1 человека

## • Длительный T<sub>1/2</sub>

- 1000 мг

После 2 инфузии t<sub>1/2</sub> 19–22 сут.

- Разрешен к применению для лечения CD20+ неходжкинских В-клеточных лимфом (низкой градации или фолликулярной) (FDA, 1997)

- Разрешен к применению для лечения РА (2006)
- Проходит клинические испытания при: РА, СКВ, АНЦА-ассоциированных васкулитах, синдроме Шегрена, воспалительных миопатиях и др.

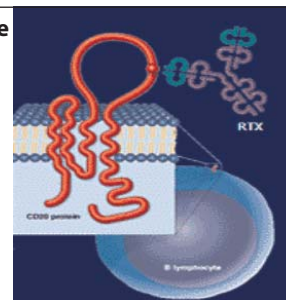
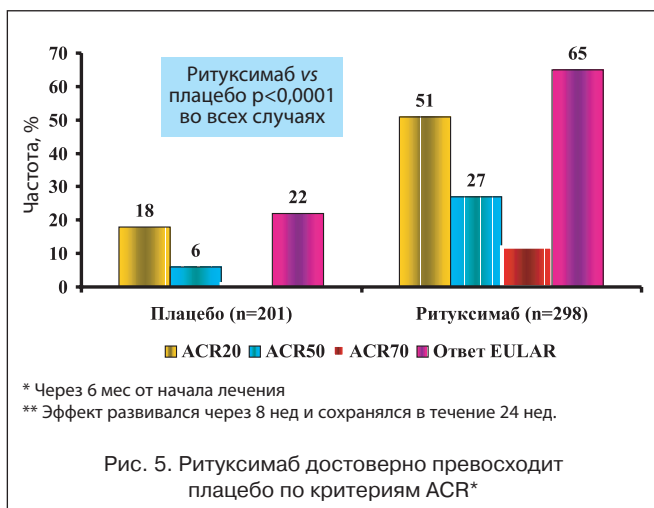
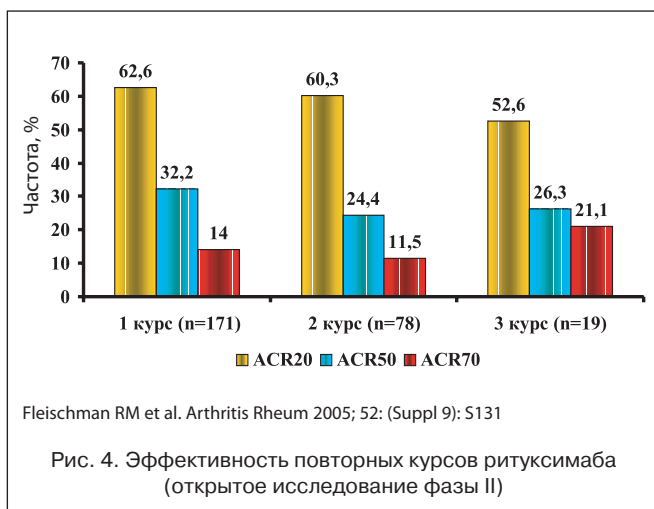
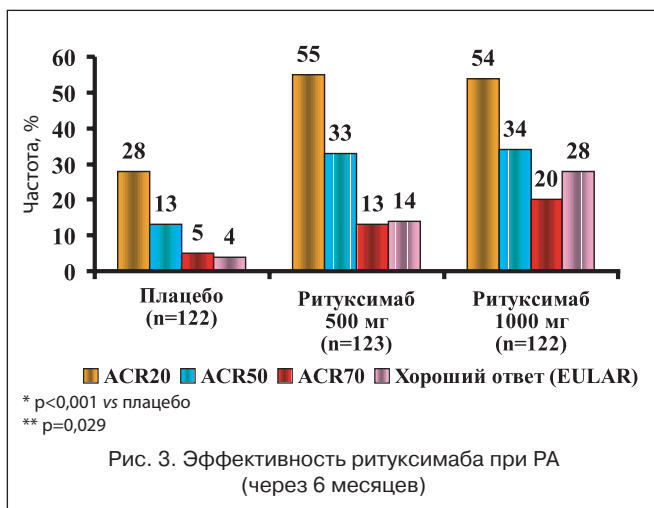


Рис. 1. Ритуксимаб (Rituximab), MabThera®



неделе в группах пациентов, получавших ритуксимаб, эффект по ACR50 был существенно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ ( $p=0,002$ ). В процессе лабораторного исследования в динамике было установлено, что лечение ритуксимабом приводит к быстрому и стойкому снижению титров РФ, а также CD19 клеток (отражает «истощение» В-клеток). Примечательно, что, несмотря на снижение числа В-лимфоцитов, существенного уменьшения концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) у пациентов, получавших ритуксимаб, не отмечено.



В РКИ **DANCER** (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) [23] вошли пациенты с серопозитивным по РФ умеренно тяжелым и тяжелым РА, которые были резистентны, по крайней мере, к одному БПВП (включая ингибиторы ФНО – 27–32%) и с недостаточной эффективностью МТ. Больные были разделены на 3 группы, одна из которых получала монотерапию МТ (n=122), а 2 других комбинированную терапию МТ и ритуксимаб в различных дозах (123 и 122 пациента). Кроме того, специально исследовалась эффективность глюкокортикоидной терапии в виде внутривенного или комбинированного введения. Было установлено, что комбинированная терапия МТ и ритуксимабом достоверно эффективней монотерапии МТ. «Ответ» по критерию ACR20 имел место у 28% в группе плацебо и у 54–55% получавших ритуксимаб, по критерию ACR 50 – соответственно, у 13%, 33% и 34% пациентов, а по критерию ACR70 – у 5%, 13% и 20% ( $p=0,029$  и  $p < 0,001$ ) (рис. 3). При этом достоверных различий в эффективности терапии у пациентов, получавших 500 мг и 1000 мг ритуксимаба, не отмечено. Установлена высокая эффективность повторных курсов ритуксимаба, не уступающих первому курсу (рис. 4). Установлено также, что прием глюкокортикоидов перед введением ритуксимаба не влияет на эффективность, но снижает частоту посттрансфузионных реакций

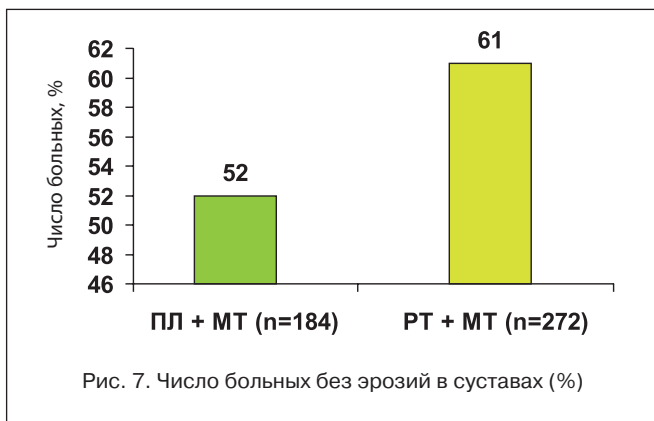
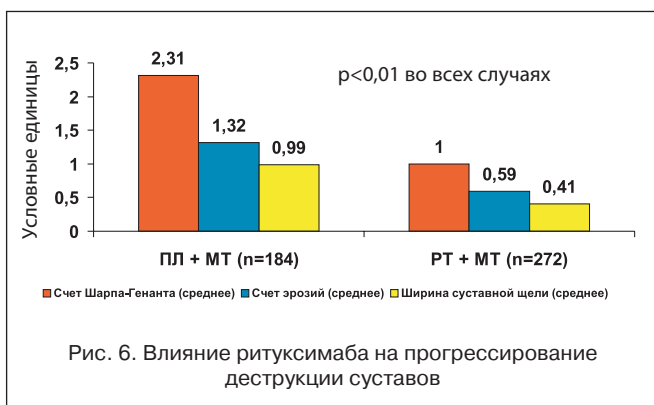
В РКИ **REFLEX** (Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy) было включено пациентов с неэффективностью (или непереносимостью) по крайней мере, одного ингибитора ФНО- $\alpha$  [24]. В группе, получавших ритуксимаб, у значи-

**Таблица 2. Ритуксимаб достоверно превосходит плацебо по влиянию на качество жизни пациентов**

	Ритуксимаб (n=298)	Плацебо (n=201)	p
HAQ-DI (средняя динамика)	-26,9	-6,5	<0,0001
SF-36 (средняя динамика)			
Психическое состояние	4,7	1,3	0,0002
Физическое состояние	5,8	0,9	<0,0001
FACIT-F (средняя динамика)	-9,1	-0,5	<0,0001

**Таблица 3. Рекомендации по применению ритуксимаба при ревматоидном артрите**

Рекомендации	Комментарий
Показания	Неадекватный ответ (или непереносимость или противопоказания) на ингибиторы ФНО- $\alpha$ Умеренная/высокая активность Неадекватный ответ на БПВП, в первую очередь МТ
Обследование до начала терапии	Физикальное обследование Рутинное лабораторное обследование Уровень иммуноглобулинов Определение инфекции гепатита В
Тактика лечения	2 инфузии по 1000 мг (1 и 15 день) 100 мг метилпреднизолона в/в до инфузии При необходимости повторный курс через 24 недели
Оценка эффективности	Минимальный эффект снижение DAS 28>1,2 Минимальный ответ через 16 нед.



тально большего числа пациентов был получен клинически «ответ» по критериям ACP и EULAR (рис. 5), наблюдалось улучшение параметров «качества жизни» – опросники FACIT-F, HAQ и SF-36 (табл. 2). Предварительный анализ результатов исследования REFLEX свидетельствует о том, что комбинированная терапия ритуксимабом и МТ более эффективно тормозит деструкцию суставов, чем монотерапия МТ (рис. 6, 7)

Совсем недавно группа авторитетных Европейских ревматологов разработали рекомендации по применению ритуксимаба при РА [25] (табл. 3), в которых подчеркивается, что основным показанием для его назначения в настоящее время является неэффективность ингибиторов ФНО-α. Кроме того, ритуксимаб может назначаться пациентам, имеющим противопоказания для лечения ингибиторами ФНО-α, особенно при наличии в анамнезе туберкулеза, лимфопролиферативных опухолей, а также при ревматоидном васкулите. Противопоказаниями для проведения терапии являются гиперчувствительность к ритуксимабу (или другим мышинным белкам), тяжелая инфекция и сердечная недостаточность (класс NYHA IV), беременность.

Наиболее частым побочным эффектом при лечении ритуксимабом являются инфузионные реакции (как правило, умеренные), частота которых снижается при повторных инфузиях. В РКИ отмечено умеренное нарастание частоты тяжелых инфекций. Однако в отличие от ингибиторов ФНО-α ритуксимаб не увеличивает риска туберкулеза и оппортунистических инфекций.

Таким образом, ритуксимаб является чрезвычайно перспективным препаратом для лечения наиболее тяжелых форм РА, внедрение которого в широкую клиническую практику, позволит улучшить прогноз у многих пациентов, страдающих этим заболеванием.

### Литература

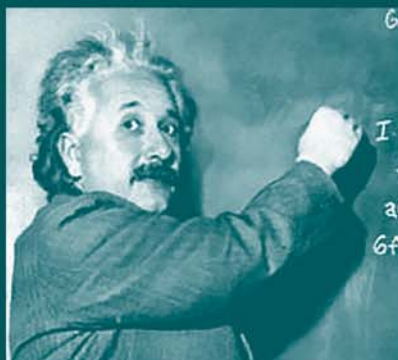
- Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Amer* 2001;27: 269–281
- El-Gabalawy HD, Lipsky PE. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*, 2002;4 (suppl 3): S297–S301
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. *Клин. медицина* 2005; 6: 8–12
- Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. *PMЖ* 2006; 14 (8); 573–577
- Choy EH, Panayi CS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907–16.
- Ferstein GS. The T cell cometh: interplay between adaptive immunity and cytokine networks in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2004; 114: 471–4.
- Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, Schulze-Koops H. The role of the T cell in autoimmune inflammation. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: (Suppl. 2): S4–S14
- Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные. *PMЖ* 2004; 20: 1123–1127.
- Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2006; 355: 704–712
- Kotzin BL. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;
- Zhang Z, Bridges SL Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001; 27:335–353.
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20. *Blood.* 1994; 83:435–445.
- Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biological response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000; 95:3900–8.
- Johnson P, Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells. *Semin Oncol* 2003 (Supp 2); 30:3–8.
- Edwards JCW, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:205–211
- Leandro MJ, Edwards JCW, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61:883–888
- De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:2029–2033
- Kramm H, Hansen KE, Gowing E, Bridges A. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. Renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2004; 10:28–32.
- Kneitz C, Wilhelm M, Tony HP. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells. *Scand J Rheumatol.* 2004; 33:82–86.
- Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:2146–2154
- Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител в В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. *Клин. Фармакол. терапия* 2006; 1–5:55–58
- Edwards CW, 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: 2572–2581.
- Emery P, Fleischmann 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, placebo-controlled dose-range trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390–1400
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. for the REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793–2806
- Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 26 Oct 2006.

# Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита

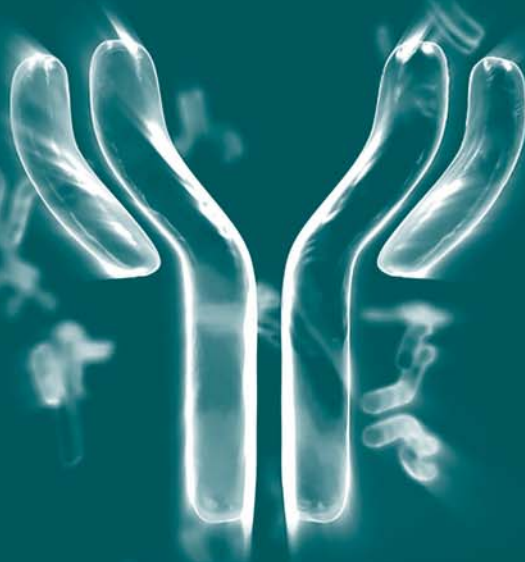
## 2006



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



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



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



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



Новая страница в истории

**МАБТЕРА®**  
РИТУКСИМАБ



«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Представительство в России  
Россия, 125455 Москва,  
ул. Смольная, 24Д  
Бизнес-центр «Меридиан»  
Тел.: +7 (495) 258-27-77  
Факс.: +7 (495) 258-27-71  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)