

Опыт применения ритуксимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом

М.С. Протопопов^{1,2}, И.Г. Салихов¹, С.П. Якупова¹,
С.А. Лапшина¹, Л.И. Мясоутова¹, Р.З. Абдракипов⁴, Ш.Ф. Эрдес³

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ²ООО «НИМК "Ваше Здоровье"», ³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, ⁴ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ Республики Татарстан

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; ²ООО "Vashe Zdravoye (Your Health)" Research Medical Complex; ³Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; ⁴Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

Контакты: Михаил Сергеевич Протопопов mikhailprotopopov@gmail.com

Contact: Mikhail Sergeyevich Protopopov mikhailprotopopov@gmail.com

Поступила 29.10.12

Цель — анализ эффективности ритуксимаба (РТМ) у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (АС), резистентным к стандартной терапии.

Материал и методы. В исследование были включены 10 мужчин с достоверным диагнозом АС, получавших терапию РТМ, который назначался при стабильно высокой активности АС, резистентности к стандартной терапии и наличии противопоказаний к назначению ингибиторов фактора некроза опухоли α . Основным показателем эффективности лечения было количество пациентов, соответствующих критериям 20% улучшения ASAS через 24 нед от начала лечения.

Результаты. После 24 нед терапии у 7 из 10 пациентов отмечалось 20%, у 4 — 40% улучшение и у 2 — частичная ремиссия по критериям ASAS. Значение BASDAI в ходе лечения достоверно снижалось ($p=0,046$), индекс BASFI существенно не менялся. Ответ на лечение не зависел от развития ранней (на 2-й неделе) полной деплеции CD20-лимфоцитов. Не удалось добиться значимого эффекта у пациентов с исходно высоким уровнем BASDAI и BASFI.

Вывод. Применение РТМ у пациентов с АС в ряде случаев может обеспечивать клиническое улучшение и даже ремиссию, однако малоперспективно при выраженной активности заболевания и тяжелой функциональной недостаточности.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, ритуксимаб.

EXPERIENCE WITH RITUXIMAB IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

M.S. Protopopov^{1,2}, I.G. Salikhov¹, S.P. Yakupova¹,
S.A. Lapshina¹, L.I. Myasoutova¹, R.Z. Abdrakipov⁴, Sh.F. Erdes³

Objective: to analyze the efficacy of rituximab (RTM) in patients with active ankylosing spondylitis (AS) resistant to conventional therapy.

Subjects and methods. The trial enrolled 10 male patients with the reliable and valid diagnosis of AS who received therapy with RTM used in cases of steadily high AS activity, resistance to standard therapy, and contraindications to the use of tumor necrosis factor- α inhibitors. The number of patients meeting the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) criteria for 20% improvements 24 weeks after treatment initiation was the main indicator of therapeutic effectiveness.

Results. After 24-week therapy, 7 and 4 of the 10 patients showed 20 and 40% improvements, respectively; and 2 patients had partial remission according to the ASAS criteria. During the treatment, the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) significantly decreased ($p = 0.046$), the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) remained substantially unchanged. Treatment response did not depend on the development of an early (at 2 weeks) complete depletion of CD20 lymphocytes. No significant effect could be achieved in patients with high baseline BASDAI and BASFI scores.

Conclusion. RTM used patients with AS can ensure clinical improvement and even remission in a number of cases; however, it is unpromising in cases of high disease activity and severe functional failure.

Key words: ankylosing spondylitis, rituximab.

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное ревматическое заболевание, преимущественно поражающее аксиальный скелет [1]. АС склонен к прогрессированию, которое не всегда можно остановить стандартными методами терапии, включая применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) [2].

ФНО α — ключевой, но не единственный цитокин, обуславливающий развитие хронического воспаления в позвоночнике, крестцово-подвздошных сочленениях (КПС) и периферических суставах. Существуют работы, показывающие, что у больных АС в значительной степени повышен сыровоточный уровень иных провоспалительных цитокинов в крови, таких как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ2, ИЛ6, ИЛ17, ИЛ23, а также ряда других, причем уровень ИЛ6 коррелирует с активностью

заболевания [3–5]. У пациентов с активным АС количество В-лимфоцитов в периферической крови выше, чем у здоровых людей и пациентов с малоактивным АС [6]. Вместе с тем показано, что В-лимфоциты, в частности CD20-положительные клетки, участвуют в синтезе ИЛ и других цитокинов, включая ФНО α [7]. В связи с этим применение препаратов, влияющих на указанные звенья патогенеза АС, может быть перспективным [8].

В рекомендациях Международной группы экспертов в области анкилозирующего спондилоартрита/Европейский антиревматической лиги (ASAS/EULAR) 2010 г. по лечению АС отмечается, что назначение ингибиторов ФНО α при данном заболевании дает благоприятные результаты, но убедительных доказательств, свидетельствующих об эффективности иных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с АС,

нет [2], однако определенный опыт их использования уже накоплен. Опубликованные данные по эффективности ритуксимаба (РТМ) у больных АС противоречивы.

Первое упоминание об использовании РТМ для лечения АС было опубликовано в 2008 г. Коллектив голландских авторов сообщил о применении РТМ у пациента с АС, ранее с хорошим эффектом получавшего этанерцепт [9]. Терапия этанерцептом была прекращена в связи с выявлением неходжкинской лимфомы, по поводу которой назначен РТМ. Его применение не привело к какому-либо улучшению течения АС. РТМ с успехом использовался для лечения кожного васкулита у пациентки с АС [10], ранее получавшей три ингибитора ФНО α без существенного результата. РТМ у нее не повлиял на симптоматику АС, однако кожные проявления васкулита на фоне этой терапии купировались в 3-недельный срок.

На фоне лечения неходжкинской лимфомы с применением РТМ описано развитие кожной формы псориаза и псориатического спондилоартрита (СПА) [11]. Однако практически одновременно появилось сообщение об успешном лечении псориатического артрита с применением РТМ [12]. С. Rodriguez-Escalera и соавт. первыми сообщили о целенаправленном использовании РТМ для терапии пациентки с АС в сочетании с вирусным гепатитом В [13]. В связи с угрозой реактивации гепатита пациентка отказалась от ингибиторов ФНО α , но подписала информированное согласие на лечение РТМ. Через несколько недель после 2-кратного введения препарата в дозе 1000 мг она отмечала значительный положительный эффект в отношении большинства симптомов, характерных для АС. Реактивации гепатита В не наблюдалось.

В 2010 г. опубликованы данные французского регистра пациентов, получающих терапию РТМ, у 10 из которых были различные формы СПА [14]. В анализ были включены 8 из них (исключены один ранее опубликованный случай [10], а также один пациент, которому РТМ назначали совместно с инфликсимабом). Положительный эффект после применения РТМ был отмечен лишь у двоих (с АС и недифференцированным СПА) из 8 пациентов, но необходимо отметить, что 7 из 8 больных ранее без достаточного эффекта получали ингибиторы ФНО α (5 из 8 — более одного ингибитора ФНО α).

Результаты первого и пока единственного проспективного клинического исследования опубликованы в 2010 г. [15]. В него было включено 20 пациентов: 10 из них ранее получали ингибиторы ФНО α , для 10 РТМ стал первым ГИБП. 20% улучшение по критериям ASAS через 24 нед после начала терапии отмечалось у 5 больных, ранее не получавших, и у 3 — получавших ингибиторы ФНО α , ремиссия была достигнута соответственно у 3 и 1 больного.

В сентябре 2011 г. появилось первое описание использования РТМ с оценкой динамики воспалительных изменений в КПС посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) [16]. После применения РТМ у пациента с АС средней степени активности было отмечено клиническое улучшение, а также исчезновение ранее наблюдавшихся признаков остеоита на МРТ.

Таким образом, применение антагонистов CD20+ клеток может оказаться перспективным методом лечения АС.

Цель исследования — анализ эффективности РТМ у пациентов с активным АС, резистентным к стандартной терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 10 мужчин с диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям [17], получавших РТМ в период с января 2009 г. по июнь 2012 г. Все пациенты наблюдались на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ. Лечение РТМ консилиум специалистов с привлечением главного ревматолога региона предлагал пациентам с резистентностью к стандартной терапии, при наличии высокой активности АС и противопоказаний к применению ингибиторов ФНО α . Факт включения в наблюдательное исследование обсуждали с пациентами после решения вопроса о назначении РТМ.

Критерии включения в исследование:

- диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям;
- высокая клиническая активность АС (BASDAI >4) на протяжении как минимум 3 мес до момента включения;
- недостаточный ответ на проводимую стандартную терапию:
 - как минимум два НПВП, назначенных последовательно в полной терапевтической дозе на протяжении ≥ 1 мес каждый у пациентов с аксиальной формой АС;
 - то же и сульфасалазин в дозе ≥ 2000 мг/сут у пациентов с периферической формой АС;
- наличие относительных противопоказаний к назначению ингибиторов ФНО α (папула >5 мм при выполнении реакции Манту, носительство поверхностного антигена вируса гепатита В) либо недостаточная эффективность ингибиторов ФНО α ;
- подписанное информированное согласие на терапию РТМ;
- подписанное информированное согласие на включение в наблюдательное исследование.

РТМ назначали в дозе 500–1000 мг в 1-й и 14-й дни лечения, выбранная доза зависела от активности АС и массы тела пациента. Больные с высокой активностью АС (BASDAI >6) и массой тела >50 кг получали 1000 мг РТМ, в иных случаях доза РТМ составляла 500 мг на одну инфузию. Препарат назначали внутривенно капельно на 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в виде медленной инфузии с постепенным повышением ее скорости с 50 до 300 мл/ч. В качестве премедикации перед введением РТМ всем пациентам назначали дексаметазон в дозе 12 мг внутривенно, хлоропирамин 20 мг внутримышечно, кеторолак 30 мг внутримышечно, парацетамол 1000 мг внутрь с целью профилактики возможных пирогенных или аллергических реакций. Все пациенты в ходе лечения и наблюдения принимали НПВП в полной терапевтической дозе, трое больных получали глюкокортикоиды в дозе 5–10 мг в день (в пересчете на преднизолон). Пациенты с периферическим артритом продолжали терапию базисными противовоспалительными препаратами (трое принимали сульфасалазин в дозе 1000 мг 2 раза в день и один — метотрексат 15 мг в неделю).

Пациентов обследовали в 1-й и 14-й дни, а также через 8, 16 и 24 нед от начала терапии. Определялись индексы BASDAI, BASFI, MASES, число припухших, болезненных суставов (из 44), уровень С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ. Количество CD20-положительных лимфоцитов

оценивалось на 2-й и 24-й неделях лечения. У 7 пациентов была также проведена МРТ (1,5 T) КПС и поясничного отдела позвоночника исходно и на 24-й неделе лечения в режимах T1 и STIR.

Основным показателем эффективности лечения было число пациентов с 20% улучшением по критериям ASAS через 24 нед от начала лечения. Кроме того, через 2, 8 и 16 нед от начала лечения оценивали эффективность терапии по критериям ASAS.

Проведение observationalного наблюдения за пациентами, которым была предложена терапия РТМ, было согласовано с локальным этическим комитетом.

Результаты

После 24 нед терапии у 7 из 10 пациентов было достигнуто 20%, у 4 — 40% улучшение и у 2 — частичная ремиссия по критериям ASAS, 5 пациентов достигли 50% улучшения по BASDAI на 24-й неделе лечения. Значение индекса BASDAI достоверно снижалось ($p=0,046$) после лечения по сравнению с исходным уровнем (см. рисунок).

Пациенты с исходно более низкой активностью через 24 нед чаще отвечали на проводимую терапию.

В отличие от BASDAI, индекс BASFI на фоне лечения достоверно не менялся, однако его исходное значение также коррелировало с эффективностью лечения по критериям ASAS на 24-й неделе.

Наряду с положительной динамикой по индексу BASDAI значительно уменьшились число припухших и болезненных суставов, значение индекса MASES, СОЭ и уровень СРБ.

Деплеция CD20+ лимфоцитов зарегистрирована у всех пациентов на 24-й неделе лечения вне зависимости от их исходного уровня. На 2-й неделе лечения полная деплеция CD20+ лимфоцитов была отмечена у 7 из 10 больных. Однако даже при отсутствии полной деплеции CD20+ клеток на 2-й неделе через 24 нед у одного пациента была достигнута ремиссия и у двоих — 20% улучшение по критериям ASAS.

Местных и системных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Обсуждение

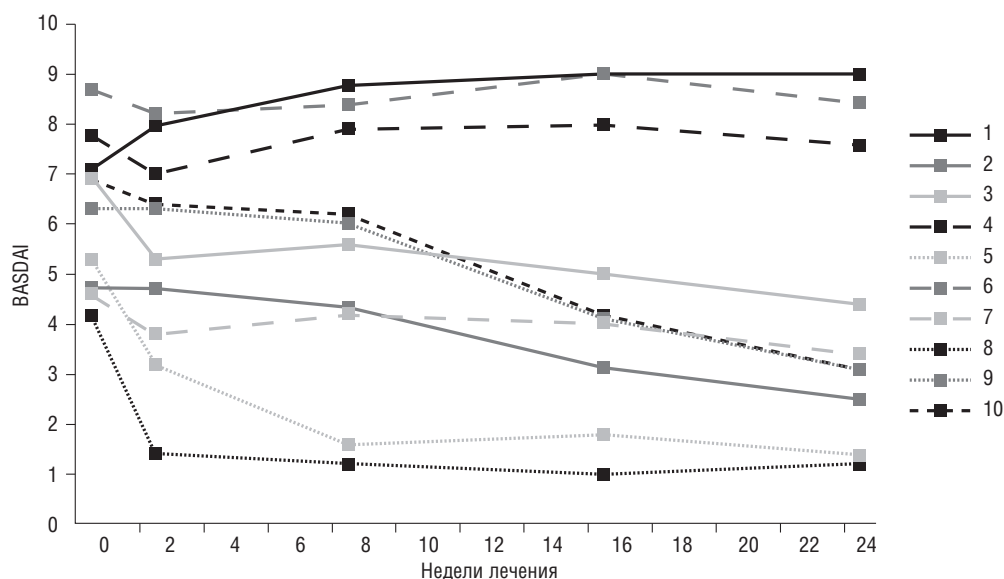
На фоне лечения РТМ клиническое улучшение было достигнуто у большинства пациентов с АС. Данное улучшение сопровождалось снижением клинической активности АС по индексу BASDAI. Однако функциональный статус пациентов (по BASFI) достоверно не менялся, а у ряда больных даже ухудшался. В то же время при использовании ингибиторов ФНО α описано снижение данного показателя [18]. Однако необходимо отметить, что функциональный статус пациентов определяется не только активностью АС, но и структурными изменениями аксиального скелета, поэтому индекс BASFI менее динамичен, чем BASDAI. Для ответа на вопрос о целесообразности использования РТМ в лечении АС необходимы более крупные рандомизированные клинические испытания. Тем не менее в ряде ситуаций назначение РТМ может снизить активность АС и даже обеспечить частичную ремиссию, в том числе и у пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами ФНО α .

Как правило, пациенты, получавшие лечение РТМ, достигали значимого улучшения позже, чем пациенты, включенные в крупные рандомизированные клинические исследования и получавшие ингибиторы ФНО α [19, 20].

Известно, что при лечении ревматоидного артрита с применением РТМ деплеция CD20+ клеток может выступать в качестве предиктора эффективности лечения [21]. У троих из наших пациентов не было отмечено полной деплеции CD20+ лимфоцитов после первой инфузии препарата. Тем не менее терапия РТМ у них была эффективна. Вероятно, эффект РТМ у пациентов с АС определяется не только деплецией CD20+ лимфоцитов, но и другими механизмами.

В ходе исследования было отмечено, что использование РТМ при исходно высоких значениях BASDAI и BASFI не дает желаемого эффекта.

Вывод. Применение РТМ у больных АС в ряде случаев обеспечивает клиническое улучшение и даже ремиссию, однако малоперспективно у пациентов с выраженной активностью заболевания и высокой степенью функциональной недостаточности.



Динамика индекса BASDAI в ходе лечения. 1–10 — пациенты

ЛИТЕРАТУРА

- McVeigh C.M., Cairns A.P. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ* 2006;333:581–5.
- Braun J., van der Berg R., Baralikos X. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904.
- Park M.C., Lee S.W., Choi S.T. et al. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2007;36:101–6.
- Bal A., Unlu E., Bahar G. et al. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:211–5.
- Gratacos J., Collado A., Filella X. et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927–31.
- Lin Q., Gu J.R., Li T.W. et al. Value of the peripheral blood B-cells subsets in patients with ankylosing spondylitis. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:1784–9.
- Dorner T. Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells. *J Rheumatol* 2006;77(Suppl):3–11.
- Song I.H., Poddubny D. New treatment targets in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:346–51.
- Baeten D., Kruithof E., Breban M. et al. Spondylarthritis in the absence of B lymphocytes. *Arthr Rheum* 2008;58:730–3.
- Wendling D., Auge B., Streit G. et al. Lack of short-term efficacy of rituximab upon symptoms of ankylosing spondylitis treated for an associated vasculitis. *Joint Bone Spine* 2008;75:510–1.
- Mielke F., Schneider-Obermeyer J., Dörner T. Onset of psoriasis with psoriatic arthropathy during rituximab treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1056–7.
- Cohen J.D. Successful treatment of psoriatic arthritis with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1647–8.
- Rodriguez-Escalera C., Fernandez-Nebro A. The use of rituximab to treat a patient with ankylosing spondylitis and hepatitis B. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1732–3.
- Nocturne G., Dougados M., Constantin A. Rituximab in the spondyloarthropathies: data of eight patients followed up in the French Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:471–2.
- Song I.H., Heldmann F., Rudwaleit M. et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthr Rheum* 2010;62:1290–7.
- Huang Y., Cheng F., Zhang X. et al. Marked reduction of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in a patient with ankylosing spondylitis after rituximab treatment. *J Rheumatol* 2011;38:2083–4.
- Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthr Rheum* 1984;27:361–8.
- McLeod C., Bagust A., Boland A. et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2007;28:11.
- Braun J., Deodhar A., Inman R.D. et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2011 Oct 19 [Epub. ahead of print].
- Van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M.H. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2006;54:2136–46.
- Vital E.M., Rawstron A.C., Dass S. et al. Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion. *Arthr Rheum* 2011;63:603–8.