

РИТУКСИМАБ: новые перспективы лечения больных СКВ

С.К. Соловьев
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Системная красная волчанка (СКВ) - классическое аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции В лимфоцитами аутоантител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы. Прогрессирующее поражение жизненно важных органов определяет жизненный и социальный прогноз больных СКВ, при "катастрофическом" течении летальность достигает 40% в год, в связи с чем принципиальное значение имеет разработка новых методов патогенетической терапии этого заболевания.

В последние десятилетия сформированы основные принципы терапии СКВ, в основе которых лежит применение различных режимов глюкокортикоидной (ГК) терапии и цитотоксических препаратов. Современные терапевтические схемы с использованием пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном (ЦФ) значительно улучшили отдаленную выживаемость и высокоэффективны при развитии угрожающих состояний у больных СКВ. Наиболее ярким примером повышения качества лечения СКВ является более чем пятикратное увеличение 5-и летней выживаемости у больных с волчаночным нефритом. Однако, отдаленный жизненный прогноз у этой категории больных остается неблагоприятным. Так, 20-и летняя выживаемость при развитии люпус-нефрита, даже при использовании современных терапевтических программ, не превышает 20%. Значительно отягощает краткосрочный и отдаленный жизненный прогноз у больных СКВ развитие таких угрожающих состояний как цитопенические криз, поражение центральной и периферической системы, пневмонит, катастрофическое течение АФС и генерализованный (крио-

глобулинемический) васкулит. Основными факторами, влияющими на развитие неблагоприятного исхода при СКВ, является резистентность к высоким дозам ГК и циклофосфана и торпидное, прогрессирующее течение болезни. В тоже время применение высоких доз ГК и ЦФ ассоциируется с повышением риска возникновения тяжелых вирусных и бактериальных инфекций, что в значительной степени лимитирует их назначение.

Безусловно, "сверхзадачей" терапии СКВ и других аутоиммунных заболеваний, является создание препаратов селективно влияющих на ключевые звенья патогенеза. В этой связи перспективным направлением фармакотерапии СКВ являются препараты, блокирующие пролиферацию В - клеток, среди которых одним из наиболее изученных, безусловно является Ритуксимаб (Rituxumab, MabThera, Roch.), который представляет собой рекомбинантные химерные (мышь-человек) моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов - CD20. Предполагаемый механизм действия ритуксимаба, направленный на подавление активности В клеток, может реализовываться за счет антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности, ингибции клеточной пролиферации и индукции апоптоза В лимфоцитов. Молекулярные взаимодействия связывания CD20 могут приводить к перестройке мембранных липидов, активации ферментов и регуляции синтеза интерлейкина 10. Основной мишенью ритуксимаба являются клетки предшественники, незрелые, зрелые и "наивные" В-лимфоциты. На плазматические клетки препарат не оказывает влияния, из-за отсутствия их на мембране CD20.

Впервые ритуксимаб был применен для лечения больных злокачественной В-



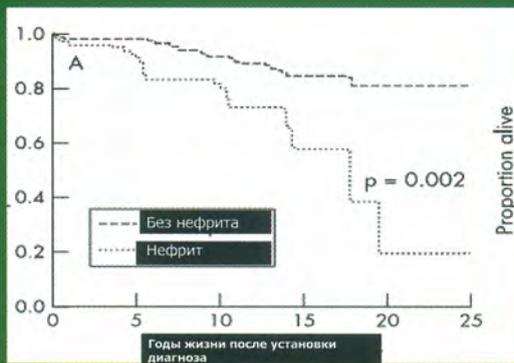
Прогностически неблагоприятные варианты течения СКВ и состояния угрожающие жизни

- Прогрессирующий нефрит (III-IV класс по ВОЗ)
 - Поражение ЦНС (поперечный миелит, судороги, кома, психоз)
 - Геморрагический альвеолит
 - Гематологический криз
 - КАФС (тромбозы, мультиорганное поражение)
 - Генерализованный (fulminant) некротизирующий васкулит
- «Стандартные» методы терапии
- Пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном
 - Внутривенный иммуноглобулин
 - Плазмаферез
 - Антикоагулянты
 - Реанимационные мероприятия
- Смертельные исходы в течение 1-го года до 40%**

Изменение 5-и летней выживаемости у больных с IV классом ВН (J.Cameron 1998)

Годы	Выживаемость%
1953-1969 отсутствие патогенетической терапии.	17
1970-1979 средние и большие дозы ГК, пульс-терапия	55 (в 3 раза!)
1980-1983 + циклофосфан	80
1990-1995 + мофетила микрофенолат, циклоспорин, комбинированная ПТ	82
XXI век : MabТера, A-BLyS, Октембра ???	?

20-летняя выживаемость больных СКВ



Анти-В клеточная терапия Ритуксимаб (MabТера, ROCHE)

- Ритуксимаб представляет собой моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В лимфоцитов – CD20
- Селективно ингибирует В лимфоциты
- Входит в стандарты лечения Неходжскинских лимфом
- Впервые использован для лечения «критической» СКВ в 2001 г.
- Схема назначения при СКВ: 375 мг/м² внутривенно, еженедельно, 4 недели подряд, или по 1000 мг с интервалом в 2 недели

Показания для назначения Ритуксимаба при СКВ

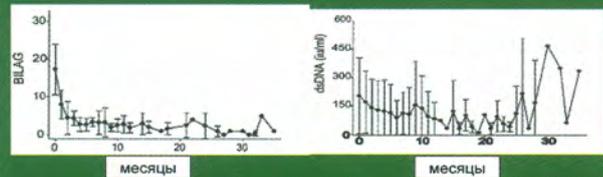
Неконтролируемая активность болезни:

- Прогрессирующий волчаночный нефрит, резистентный к «стандартной» глюкокортикоидной и цитостатической терапии
- Поражение ЦНС
- Пневмонит
- Гематологический криз
- Катастрофический АФС
- Рецидивирующий артрит, полисерозит, эритема, поражение слизистых оболочек

Влияние ритуксимаба на показатели активности СКВ

Британский Индекс активности СКВ

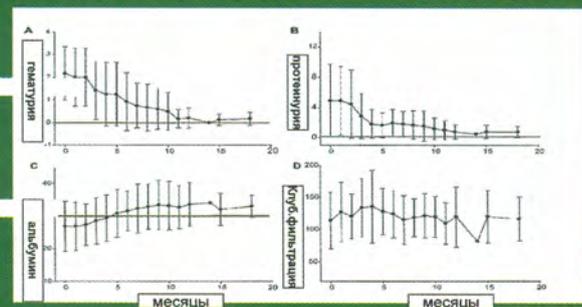
Антитела к двухспиральной ДНК



Эффективность РМ у больных с волчаночным нефритом

- 2002 – 2007 гг. РМ использован для лечения 72 б-ных с рефрактерным к стандартной терапии прогрессирующим ВН (у 25 в комбинации с ЦФ)
- Клинический и лабораторный эффект достигнут у 77%
- Полная или частичная ремиссия достигалась через 6-8-12 недель, продолжительность эффекта от 3 месяцев до 1,5 лет
- Через 1 год значительное уменьшение морфологической активности при повторной биопсии

Показатели активности волчаночного нефрита после терапии Ритуксимабом



клеточной лимфомой в 1997 г. Мона-терапия ритуксимабом В-клеточных лимфом эффективна у 50% больных и в 10% случаев наблюдается клиническая ремиссия, в тоже время при комбинации его с химиотерапией эффективность лечения возрастает до 81-97%, а частота ремиссий достигает 74%.

Первое сообщение о применении ритуксимаба при СКВ относится к 2001 г. когда F.Petschner et al. с успехом использовали его для лечения "катастрофической" СКВ по жизненным показаниям.

В настоящее время, по данным литературы, ритуксимаб применялся в лечении более чем 200 больных СКВ. Назначение препарата в дозах от 1000 до 2000 мг (обычно РМ назначается по 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель) оказалось высокоэффективным у больных с поражением суставов, кожи, слизистых оболочек, полисерозитом, лихорадкой и гематологическими нарушениями. Особо-го внимания заслуживает тот факт, что высокая эффективность ритуксимаба (около 80%) отмечалась при развитии прогрессирующего волчаночного нефрита, тяжелом поражении ЦНС, гематологическом кризе, пневмоните и катастрофическом течении АФС - при неэффективности пульс-терапии ГК, ударных доз циклофосфана, иммуносорбции, плазмафереза, мофетила микофенолата и циклоспорина.

В настоящее время проведено несколько открытых пилотных испытаний эффективности ритуксимаба у больных с волчаночным нефритом. Так, в одном из них (P. Sfikakis et al.) препарат был назначен 10 больным с активным пролиферативным люпус-нефритом (III-IV класс по классификации ВОЗ), без признаков почечной недостаточности. До включения в исследование все пациенты получали высокие дозы глюкокортикоидов (ГК), пульс-терапию циклофосфаном (ЦФ) или мофетила-микофенолат (МФ) без существенного эффекта. Инфузии РМ по 375 мг/м² проводились еженедельно в течение 4-х недель. В результате проведенного лечения частичная ремиссия (улучшение на 50% клинико-лабораторных параметров нефрита) зафиксирована у 8 больных через 1-4 месяца. В последующем полная ремиссия (протеинурия < 0,5 г/л, нормальный мочевого осадок, сывороточный альбумин и креатинин), продолжи-

тельностью от 2 до 8 месяцев отмечена у 5 из этих больных. Устойчивая полная ремиссия к 12 месяцам отмечена у 2 больных с IV и 2 с III морфологическим классом нефрита. Параллельно улучшению клинико-лабораторным параметрам нефрита отмечалось положительное влияние на тромбоцитопению и эритематозное поражение кожи. Положительный эффект ритуксимаба у больных с волчаночным нефритом не ограничивается уменьшением клинических и лабораторных показателей активности, что находит свое подтверждение в динамике морфологических изменений клубочков. Так Looney и van Vollenhoven приводят данные повторных биопсий почек через год после лечения ритуксимаба. Во всех случаях наблюдалось значительное уменьшение пролиферации и других признаков морфологической активности в клубочках. При волчаночном нефрите повышение эффективности терапии может быть достигнуто назначением инфузий циклофосфана по 750 мг на следующий день после введения ритуксимаба, однако целесообразность комбинированной терапии требует подтверждения.

В большинстве исследований показано, что эффект терапии этим препаратом при волчаночном нефрите развивается не сразу, как правило значимое уменьшение протеинурии, повышение клубочковой фильтрации, увеличение содержания альбумина в сыворотке крови, наблюдается на 2-3 месяце от начала лечения и достигает своего максимума к 5-6 месяцу. Одновременно наблюдается уменьшение индексов активности СКВ (BILAG, SLEDAI), антител к ДНК, повышение комплемента. Напротив, применение Ритуксимаба у больных с высокой активностью, обусловленной внепочечными проявлениями СКВ - цитопенией, полиартритом, серозитом, пневмонитом и АФС, может привести к развитию положительной динамики уже через несколько дней.

Отчетливый быстрый эффект ритуксимаба отмечен у больных с критическим течением СКВ, обусловленным поражением ЦНС. Поражение ЦНС (нейролюпус), сопровождающееся развитием состояния угрожающего жизни у больных СКВ, наблюдается достаточно редко, в 2-4% случаев. Терапия таких тяжелых проявлений волчаночного поражения ЦНС, как судорожный синдром, демиелинизи-

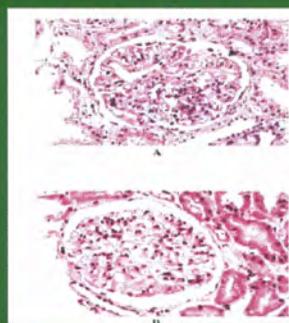


рующая нейропатия, поперечный миелит, психоз - представляет большие трудности, стандартных терапевтических алгоритмов не существует, а летальность превышает 50%. В этой связи особый интерес вызывает публикация Tokunaga, в которой сообщается о применении ритуксимаба у 10 больных СКВ по жизненным показаниям. У всех описываемых больных наблюдались различные проявления поражения ЦНС: потеря сознания, судороги, дезориентация, атаксия, сенсорная нейропатия, психоз. Во всех случаях назначение ритуксимаба привело к быстрому улучшению, развившемуся в течение нескольких дней от начала лечения. Авторы отмечают быстрый выход из коматозного состояния, уменьшение и исчезновение двигательных и чувствительных нарушений, купирование судорожного синдрома, психоза и депрессии. Нарастание положительной динамики, переходящее в стабильное улучшение наблюдалось в течение 6-7 месяцев, у всех больных за этот период удалось существенно снизить дозу преднизолона и отменить иммунодепрессанты. Полученные данные свиде-

тельствуют о высокой эффективности инфузий ритуксимаба при СКВ с развитием критических состояний, непосредственно угрожающих жизни пациентов. Особенно важным представляется то, что высокая эффективность терапии наблюдалась у больных с тяжелым, прогрессирующим поражением ЦНС с неэффективностью интенсивной терапии, включающей ударные дозы ГК, ЦФ в комбинации с плазмаферезом и иммуносорбцией.

Применение ритуксимаба у больных СКВ не только индуцирует развитие клинического улучшения, продолжительностью от нескольких месяцев до 1 года, но и приводит к появлению различных иммунологических феноменов. Практически все исследователи отмечают развитие лимфопении, подавление В-лимфоцитов, наблюдаемое практически сразу после проведения курса лечения ритуксимабом. Leandro, Anolik сообщают о значительном подавлении В лимфоцитов, продолжающееся в среднем около 4 месяцев от начала терапии и коррелирующее с развитием клинического эффекта, нормализацией гемоглобина,

Изменение морфологической активности нефрита через год после терапии Ритуксимабом



До лечения
Индекс активности 10

Через год
Индекс активности 1-2

Эффективность Ритуксимаба при нейролюпусе M. Tokunaga et al. 2006

Клинические проявления	Результат и скорость достижения эффекта	Длительность эффекта
6 больных Кома, судороги, каталепсия, психоз, нейропатия, галлюцинации, головные боли	Выздоровление 2-5 дней	4-29 месяцев
4 больных Депрессия, психоз, нейропатия	Улучшение 1-4 недели	7-14 месяцев

Эффективность Ритуксимаба при АФС E. Rubenstein 2006

Клинические случаи	Предшествующая терапия	Ритуксимаб	Эффективность
Тромбоз верхней полой вены, глубоких вен конечностей, тромбоцитопения	Плазмаферез, циклофосфан, ВИГ, винкристин, пульс-терапия	375 мг/м ² x 4 недели	Нормализация тромбоцитов, отсутствие рецидивов тромбоза в течение 14 мес.
Тромбоцитопения, анемия, кровотечения	Винкристин, циклофосфамид, ВИГ, ГК, даназол	375 мг/м ² x 4 недели	Нормализация тромбоцитов, отсутствие рецидивов тромбоза и кровотечений
Мультиорганный венозный тромбоз, тромбоцитопения с-м Бадда-Киари	Метилпреднизолон 1 мг/кг, гепарин	375 мг/м ² x 4 недели	Нормализация тромбоцитов, отсутствие рецидивов тромбоза и тромбоцитопении

Побочные эффекты и осложнения ритуксимаба

- Инфузионные реакции (озноб, гипотония, отеки, высыпания, зуд, лихорадка) могут наблюдаться у 10-20% больных. Возможно обусловлены образованием антихимерных антител (антител против РМ). Вероятность развития при повторных инфузиях уменьшается. Профилактика – метилпреднизолон 100 мг в/в до инфузии.
- Тяжелые, требующие антимикробной терапии инфекции редки. Чаще наблюдаются ОРВИ, герпетическая инфекция.



СОЭ, комплемента. По мнению авторов, появление на фоне терапии антихимерических антител может провоцировать развитие аллергических реакций. Те же авторы не выявили достоверного снижения антител к ДНК. Оценивая влияние ритуксимаба на активность люпус-нефрита Stifakis et al. так же обращают внимание на подавление 99% В лимфоцитов у 8 из 10 больных, наблюдаемое от 1 до 7 месяцев. Продолжительность угнетения В клеток соответствовала длительности ремиссии и, напротив, их регенерация предшествовала развитию обострения.

Большинство исследователей отмечают достаточно хорошую переносимость препарата. Подавляющее большинство побочных реакций возникающих во время или после проведения инфузий, так или иначе могут быть связаны с "биологической", белковой основой препарата. Как правило, наблюдаются такие явления как озноб, лихорадка, гипотензия, одышка. Обычно такие побочные реакции устраняются более медленной скоростью введения, дробным введением. Для профилактики может использоваться парацетамол, антигистаминовые препараты или ГК в небольших дозах. Сложившимся правилом, позволяющим практически полностью устранять "инфузионные" реакции, является использование инфузomата и внутривенное введение 100-250 мг метипреда непосредственно перед инфузией.

В большинстве исследований посвященных применению ритуксимаба как в онкологии, так и при аутоиммунных заболеваниях, не находит свое подтверждение концепция об увеличении риска развития оппортунистических инфекций. Вероятно это связано с тем, что несмотря на значительное снижение циркулирующих В лимфоцитов после инфузии РМ, не наблюдается сколь либо существенного снижения продукции иммуноглобулинов, что в свою очередь можно объяснить наличием значительного количества долгоживущих плазматических клеток.

Российский регистр больных СКВ получающий терапию ритуксимабом

С января 2008 г. по инициативе Ассоциации ревматологов России, ГУ Института ревматологии РАМН и при участии Московского представительства компании "Ф.Хоффман Ля Рош" открыт регистр

пациентов СКВ, получающих терапию ритуксимабом. Основные цели регистра: совершенствование показаний и противопоказаний, оценка эффективности, а также улучшение обеспечения больных СКВ высокотехнологической медицинской помощью. Ведение регистра осуществляется на веб-сайте www.lupus-reg.ru

Литература

1. Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol.* 2001;2:764-766.
2. Silverman GJ. Anti-CD20 therapy in systemic lupus erythematosus: a step closer to the clinic. *Arthritis Rheum.* 2005;52:371-377
3. Vasoo S, Hughes GRV Perspectives on the changing face of lupus mortality. *Autoimmun Rev.* 2004;3:415-417.
4. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1475-1482.
5. Chambers SA, Isenberg DA Anti - B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune disease. *Lupus.* 2005;14:210-214.
6. John Looney, Jennifer H. Anolik, Debbie Campbell, Raymond E. Felgar et al. B Cell Depletion as a Novel Treatment for Systemic Lupus Erythematosus A Phase I/II Dose-Escalation Trial of Rituximab *Arthritis Rheum.* 2004;Aug;8:2580-2589.
7. Sfrikakis PP, Boletis JN, Lionaki S., Vigklis V., Fragiadaki KG, Iniotaki A., and Moutsopoulos HM Remission of Proliferative Lupus Nephritis Following B Cell Depletion Therapy Is Preceded by Down-Regulation of the T Cell Costimulatory Molecule CD40 Ligand An Open-Label Trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):501-513.
8. Mikiko Tokunaga et al. Efficacy of rituximab (Anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. 15 Nov 2006; *Ann Rheum Dis*
9. С.К. Соловьев, Е.Л. Насонов, М.А.Котовская. Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки. *Русский Медицинский журнал*, 2005, 26, 1731-1736.
10. Е.Л. Насонов, С.К. Соловьев. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при воспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология* 1, 2007, 4-8.

