

Эффективность и безопасность белимумаба у больных системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования

П.И. Новиков¹, Е.С. Виноградова², Н.М. Буланов¹,
А.Д. Мешков¹, С.В. Моисеев^{1,2}

¹ Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),

² Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Цель. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости белимумаба в дозе 10 мг/кг внутривенно у больных системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. В исследование были включены 24 взрослых пациентов (19 женщин и 5 мужчин; медиана возраста 34 года) с СКВ, получавших белимумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 48 недель. Первичной конечной точкой была частота ответа на лечение (снижение активности СКВ по крайней мере на 4 балла по шкалам SELENA–SLEDAI при отсутствии ухудшения по шкалам BILAG и PGA) у всех пациентов, включенных в исследование. Отдельно анализировали пациентов, у которых исходно имелась средняя и высокая активность СКВ (индекс SELENA–SLEDAI ≥ 6). Оценивали также влияние белимумаба на иммунологическую активность СКВ и стероидосберегающее действие препарата.

Результаты. У 12 больных исходно имелась низкая активность СКВ, у 12 – средняя или высокая. Все пациенты получали сопутствующую терапию пероральными глюкокортикостероидами, гидроксихлорохином в дозе 200–400 мг/сут и/или иммуносупрессивными препаратами. На лечение ответили 12 (50,0%) из 24 пациентов, в том числе 11 (91,7%) из 12 больных со средней и высокой активностью СКВ. Средний индекс SELENA–SLEDAI через 48 недель снизился с $6,1 \pm 4,3$ до $1,9 \pm 2,1$ во всей выборке ($p < 0,05$) и с $9,2 \pm 3,6$ до $2,6 \pm 2,5$ у пациентов со средней и высокой активностью заболевания ($p < 0,05$). Снижение иммунологической активности заболевания было отмечено у 12 (63,2%) из 19 пациентов. Во всей выборке медиана дозы глюкокортикостероидов была снижена с 11,3 до 7,5 мг/сут ($p < 0,05$), а среди пациентов со средней и высокой активностью СКВ – с 17,5 до 10,0 мг/сут ($p < 0,05$). У 8 (33,3%) из 24 пациентов доза глюкокортикостероидов была снижена по крайней мере вдвое. У 5 (38,5%) из 13 пациентов была прекращена цитостатическая терапия. Во время лечения зарегистрировали одно серьезное нежела-

тельное явление (абсцесс), которое не потребовало прекращения терапии.

Заключение. Белимумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно вызывает снижение активности СКВ, оказывает стероидосберегающее действие и характеризуется хорошей переносимостью.

Ключевые слова. Системная красная волчанка, белимумаб, эффективность, безопасность.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 45–50.

Системная красная волчанка (СКВ) – это системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется хроническим течением и нередко приводит к необратимому поражению различных органов и тканей. На протяжении нескольких десятилетий основой лечения СКВ остаются глюкокортикостероиды, которые обычно применяют в сочетании с гидроксихлорохином и/или иммуносупрессивными препаратами, в том числе азатиоприном, циклофосфамидом и микрофенолатом мофетиллом. В 2011 году для лечения СКВ был зарегистрирован белимумаб (Бенлиста) – полностью гуманизированные антитела к В-лимфоцит-стимулирующему фактору (BLyS).

В-клетки играют ключевую роль в патогенезе СКВ и, соответственно, представляют собой одну из основных мишеней для разработки новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1]. BLyS (или BAFF – фактор, активирующий В-клетки) взаимодействует с различными рецепторами на поверхности В-лимфоцитов, в том числе TACI, антигеном, вызывающим созревание В-клеток (BCMA), и рецептором BAFF, и регулирует созревание, пролиферацию и выживаемость В-клеток [2]. Уровни BLyS и экспрессия мРНК этого медиатора повышены у больных СКВ, коррелируют с активностью и позволяют предсказать обострения болезни [3]. Белимумаб взаимодействует с растворимым BLyS, блокирует его взаимодействие с рецепторами и снижает В-клеточную активность, характерную для СКВ [4,5].

Эффективность и безопасность внутривенного введе-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

ния белимумаба у больных СКВ были установлены в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы – BLISS-52 и BLISS-76, которые проводились в различных странах Северной и Южной Америки, Азии и Европы [6,7]. Показаниями для назначения белимумаба считают среднюю/высокую активность СКВ с поражением суставов, кожи, слизистых и серозных оболочек, сохраняющуюся несмотря на стандартную терапию [8]. В то же время эффективность белимумаба не установлена у больных тяжелым волчаночным нефритом.

Целью исследования был ретроспективный анализ эффективности и переносимости белимумаба в дозе 10 мг/кг внутривенно у больных СКВ.

Материал и методы

В исследование включали взрослых пациентов (18 лет и старше) с диагнозом СКВ, которые получали белимумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 48 недель в 2014-2017 гг. Диагноз СКВ устанавливали на основании критериев Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 г. [9]. Белимумаб назначали при наличии активности СКВ, которую оценивали с помощью индекса SELENA-SLEDAI (≥ 2) [10]. Критерием низкой активности считали значение индекса SELENA-SLEDAI от 2 до 5, средней – от 6 до 10 и высокой – 11 и более.

Противопоказаниями к назначению белимумаба служили злокачественные новообразования в течение последних 5 лет, за исключением рака кожи (базальноклеточного или плоскоклеточного) или карциномы шейки матки *in situ*; острые или хронические инфекции, требующих терапии; тяжелое волчаночное поражение почек (протеинурия >6 г/сут или уровень креатинина в сыворотке $>2,5$ мг/дл); лечение гемодиализом; тяжелое волчаночное поражение центральной нервной системы (включая судороги, психоз, острый органический мозговой синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, энцефалит или васкулит ЦНС), требующее терапевтического вмешательства; установленная инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека; инфекции, вызванные вирусами гепатита В или С.

Первую инфузию белимумаба проводили в стационаре, последующие – амбулаторно (в специальном кабинете, организованном в клинике для внутривенных инфузий ГИБП). Длительность лечения составила 48 недель. Белимумаб вводили внутривенно капельно в дозе 10 мг/кг в течение 1 ч согласно инструкции фирмы-производителя на 0, 14, 28-й день, в дальнейшем каждые 4 недели. Состояние пациентов контролировали каждые 4 недели.

Эффективность белимумаба оценивали через 48 недель. Первичной конечной точкой была частота ответа на лечение по критериям SRI (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index) [11] у всех пациентов, включенных в исследование: снижение активности СКВ по крайней мере на 4 балла по шкале SELENA-SLEDAI при отсутствии ухудшения по шкале BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) и шкале PGA (общая оценка активности врачом).

Вторичными конечными точками были следующие:

- частота ответа по критериям SRI у пациентов со средней и высокой активностью СКВ (индекс SELENA-SLEDAI ≥ 6);
- снижение среднего индекса SELENA-SLEDAI у всех пациентов;
- снижение среднего индекса SELENA-SLEDAI у боль-

ных со средней и высокой активностью СКВ;

- доля пациентов, у которых перестал определяться или снизился по крайней мере на 50% титр антител к нативной ДНК;
- частота обострений СКВ, сопровождающихся увеличением индекса SELENA-SLEDAI по крайней мере на 4 балла;
- изменение дозы глюкокортикостероидов в пересчете на преднизолон (стероидосберегающее действие) у всех пациентов;
- изменение дозы глюкокортикостероидов в пересчете на преднизолон у пациентов со средней и высокой активностью СКВ;
- отмена иммуносупрессивных препаратов.

Кроме того, исходно и через 12 мес определяли индекс необратимого повреждения внутренних органов SLICC/ACR [12].

Безопасность лечения оценивали на основании серьезных нежелательных явлений, оппортунистических инфекций, злокачественных опухолей, серьезных инфузионных реакций и реакций гиперчувствительности.

Статистическая гипотеза не тестировалась, поэтому проводили только описательный статистический анализ. Для количественных переменных рассчитывали медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили] или среднее значение и стандартное отклонение, для качественных – частоту и 95% доверительный интервал (ДИ). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с СКВ, получавших белимумаб (n=24)

Показатели	Значение
Женщины, n (%)	19 (79,2)
Средний возраст, лет	37,5 \pm 11,8
Средний индекс SELENA-SLEDAI, баллы	6,1 \pm 4,2
Активность СКВ, n (%)	
низкая	12 (50)
средняя	7 (29,2)
высокая	5 (20,8)
Клинические проявления, n (%)	
артрит	24 (100)
кожная сыпь	22 (91,7)
эритема	15 (62,5)
капилляриты	4 (16,7)
анемия	15 (62,5)
плеврит, перикардит	13 (54,2)
лейкопения	12 (50)
лимфаденопатия	11 (45,8)
мочевой синдром	10 (41,7)
полимиалгии	10 (41,7)
феномен Рейно	10 (41,7)
периферическая полинейропатия	6 (25)
тромбоцитопения	6 (25)
пневмонит	4 (16,7)
хейлит и язвы ротовой полости	4 (16,7)
антифосфолипидный синдром	3 (12,5)
панцитопения	1 (4,2)
Иммунологические показатели, n (%)	
антиядерный фактор (АНФ)	24 (100)
антитела к нативной ДНК	19 (79,2)
снижение С3 и/или С4 комплемента	6 (25)
Лечение, n (%)	
глюкокортикостероиды	21 (87,5)
азатиоприн	7 (29,2)
микофенолата мофетил	6 (25)
гидроксихлорохин	19 (79,2)
Индекс SLICC/ACR ≥ 1	13 (54,2)

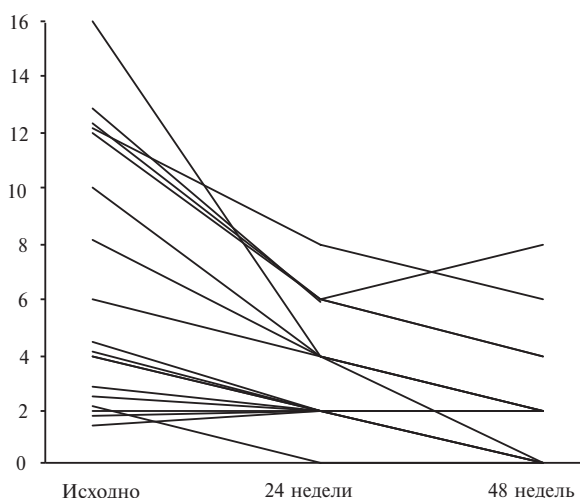


Рис. 1. Изменения индекса SELENA-SLEDAI у всех пациентов, включенных в исследование

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов. В исследование были включены 24 пациента с СКВ (19 женщин и 5 мужчин; медиана возраста 34 [30; 48] года) со средней длительностью заболевания 106,0±82,0 месяцев (табл. 1). У 12 (50,0%) больных исходно имела низкая активность СКВ (индекс SELENA-SLEDAI 2-5), у 7 (29,2%) – средняя (индекс SELENA-SLEDAI 6-10), у 5 (20,8%) – высокая (индекс SELENA-SLEDAI ≥11). Среднее значение индекса SELENA-SLEDAI составило 6,2±4,3 балла.

У большинства пациентов наблюдалось поражение суставов и кожи, реже встречалось поражение почек, проявлявшееся протеинурией субнефротического уровня с сохранной функцией почек, а также пневмонит, поражение периферической нервной системы, синдром Рейно и антифосфолипидный синдром. Антинуклеарный фактор (АНФ) был выявлен у всех пациентов, а антитела к ДНК в диагностически значимых титрах – у 19. Значение индекса SLICC/ACR у 13 больных составляло 1 и более, что указывало на наличие необратимого поражения различных органов и тканей. Все пациенты получали сопутствующую базисную терапию пероральными глюкокортикостероидами, гидроксихлорохином в дозе 200-400 мг/сут и/или иммуносупрессивными препаратами (азатиоприном или мофетиллом микрофенолатом).

Эффективность 48-недельной терапии белимумабом. На лечение ответили по критериям SRI 12 (50,0%) из 24 пациентов, в том числе 11 (91,7%) из 12 больных со средней и высокой активностью СКВ. Средний индекс SELENA-SLEDAI через 48 недель снизился с 6,1±4,3 до 1,9±2,1 во всей выборке ($p<0,05$; рис. 1) и с 9,2±3,6 до 2,6±2,5 у пациентов со средней и высокой активностью заболевания ($p<0,05$). Снижение иммунологической активности (титра антител к нативной ДНК) заболева-

ния было отмечено у 12 (63,2%) из 19 пациентов. У 5 из них антитела к нативной ДНК перестали определяться.

Во время 48-недельной терапии белимумабом обострений СКВ зарегистрировано не было.

Во всей выборке медиана дозы глюкокортикостероидов была снижена с 11,3 [6,3; 20,0] до 7,5 [4,4; 10,0] мг/сут ($p<0,05$), а среди пациентов со средней и высокой активностью СКВ – с 17,5 [11,25; 20,0] до 10,0 [5,0; 10,0] мг/сут ($p<0,05$). У 8 (33,3%) из 24 пациентов доза глюкокортикостероидов была снижена по крайней мере вдвое. У 5 (38,5%) из 13 пациентов была прекращена цитостатическая терапия (у 1 – мофетила микрофенолатом, у 4 – азатиоприном) в связи с сохранением ремиссии СКВ. Индекс повреждения SLICC/ACR через 48 мес не изменился.

Безопасность белимумаба. Ни у одного из наблюдаемых пациентов не отмечено реакций гиперчувствительности и серьезных постинфузионных реакций на введение белимумаба. Случаев злокачественных опухолей также не было. У одного пациента развился абсцесс мягких тканей левой ягодичной области, потребовавший хирургического вмешательства и назначения антибактериальной терапии. На время оперативного вмешательства было пропущено одно введение белимумаба, однако в последующем лечение было продолжено. Переносимость его была хорошей.

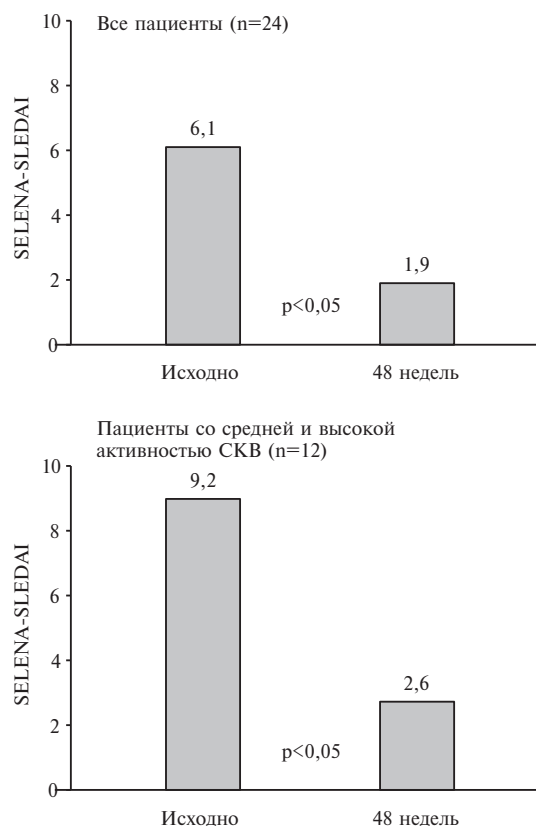


Рис. 2. Снижение среднего индекса SELENA-SLEDAI во всей выборке и у пациентов со средней и высокой активностью СКВ

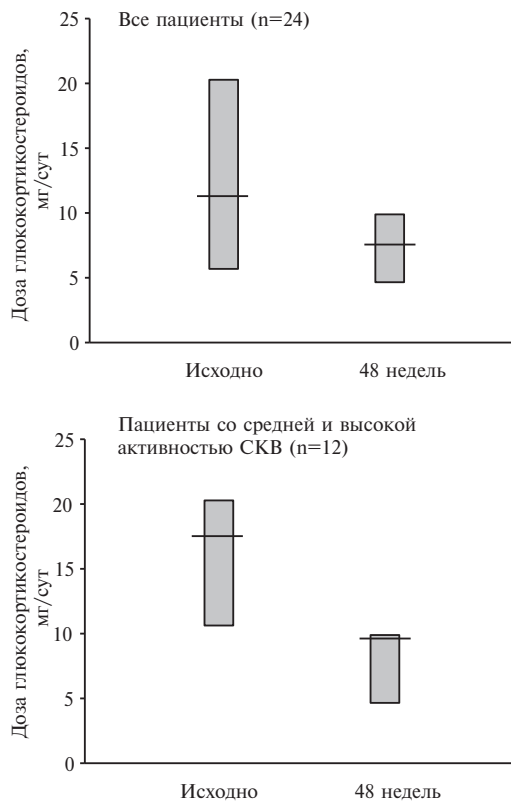


Рис. 3. Снижение медианы суточной дозы глюкокортикостероидов в пересчете на преднизолон во всей выборке и у пациентов со средней и высокой активностью СКВ

Обсуждение

Результаты нашего открытого неконтролируемого исследования, проводившегося в обычной клинической практике, продемонстрировали эффективность и безопасность белимумаба в дозе 10 мг/кг у пациентов с СКВ средней и высокой степени активности. Лечение этим препаратом в течение 48 недель привело к снижению индекса активности SELENA-SLEDAI, титра антител к нативной ДНК, а также позволило снизить дозу глюкокортикостероидов, а у части пациентов прекратить иммуносупрессивную терапию азатиоприном или мофетилом микофенолатом. Для оценки частоты ответа на лечение мы использовали индекс SRI, который применяли в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях белимумаба. SRI предполагает определение степени снижения SELENA-SLEDAI и наличие признаков ухудшения течения СКВ по шкалам BILAG и PGA. У всех обследованных нами пациентов обострений СКВ во время лечения белимумабом отмечено не было, поэтому наличие ответа отражало снижение индекса SELENA-SLEDAI по крайней мере на 4 балла. Во всей выборке по этому критерию на терапию ответили 50% больных. Следует учитывать, что у половины пациентов, включенных в ретроспективное исследование, имелась низкая активность СКВ, а бели-

мумаб применяли прежде всего для подавления сохраняющейся иммунологической активности и для профилактики обострений заболевания. У больных со средней и высокой активностью СКВ частота ответа на лечение по критерию SRI достигла 91,2%. Нельзя исключить, что эффективность белимумаба могла быть несколько завышенной за счет дизайна исследования, так как в открытых неконтролируемых исследованиях, которые проводятся в обычной клинической практике, частота ответа на лечение нередко оказывается выше, чем в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. Определенное значение могли иметь и особенности течения СКВ, не сопровождающейся тяжелым поражением почек и других внутренних органов, а также методология оценки индекса SRI (фактически снижению индекса SELENA-SLEDAI на 4 балла соответствует купирование артрита). Тем не менее, необходимо учитывать, что все пациенты, включенные в исследование, получали глюкокортикостероиды и/или гидроксихлорохин, а более половины – иммуносупрессивные препараты, которые не позволяли добиться полной ремиссии СКВ. Во время лечения белимумабом у пациентов со средней и высокой активностью СКВ было отмечено значительное снижение индекса SELENA-SLEDAI и медианы дозы глюкокортикостероидов, а также титра антител к нативной ДНК, что подтверждало эффективность препарата.

Переносимость препарата была хорошей. Мы не наблюдали реакций гиперчувствительности или серьезных постинфузионных реакций после введения белимумаба. Только у 1 пациента было зарегистрировано серьезное нежелательное явление (абсцесс в ягодичной области), которое могло быть связано с исследуемым препаратом. Тем не менее, после дренирования абсцесса и лечения антибиотиками терапия белимумабом была продолжена. Пациент завершил 48-недельный курс лечения ГИБП.

В России недавно были опубликованы результаты открытого проспективного исследования белимумаба у 16 больных СКВ с высокой и средней степенью активности (индекс SLEDAI-2K от 6 до 19 баллов, положительный антинуклеарный фактор, низкий уровень комплемента и высокий уровень антител к нативной ДНК) [13]. Терапия белимумабом в дозе 10 мг/кг внутривенно была эффективной в 62% случаев. Активность СКВ по SLEDAI-2K достоверно снизилась через 1 мес с $9,31 \pm 3,21$ до $6,25 \pm 2,80$ балла ($p < 0,04$). Общая оценка активности болезни врачом по визуальной аналоговой шкале также снизилась с $19,25 \pm 6,60$ до $13,68 \pm 3,97$ мм ($p < 0,01$) и достигла минимума ($8,28 \pm 6,87$ мм) через 10 мес. Достоверное снижение уровня антител к ДНК и повышение уровня C4-компонента комплемента отмечалось, соответственно, через 5 и 3 мес после начала лечения. У 6 из 10 пациентов, получивших полный курс терапии белимумабом, через 12 мес была достигнута ремиссия СКВ. Переносимость белимумаба была хорошей.

В регистрационные исследования BLISS-52 и BLISS-

76 были включены в целом 1684 пациентов с активной СКВ (индекс SELENA-SLEDAI ≥ 6), у которых отсутствовали признаки волчаночного нефрита и поражения центральной нервной системы [6,7]. Больных рандомизировали на 3 группы и в течение 48 или 72 недель проводили лечение белимумабом в дозах 1 или 10 мг/кг или плацебо. В обоих исследованиях белимумаб в дозе 10 мг/кг достоверно превосходил плацебо по частоте ответа на лечение, который оценивали с помощью индекса SRI, а также вызывал более выраженное и стойкое снижение титра антител к двуспиральной ДНК и оказывал стероидосберегающее действие. В исследовании BLISS-52 через 52 недели доля пациентов, ответивших на лечение, в группах белимумаба 10 мг/кг и плацебо составила 58% и 44%, соответственно ($p=0,0006$), а в исследовании BLISS-76 – 43,2% и 33,5% ($p=0,017$). Предикторами ответа на лечение белимумабом были более высокая активность СКВ (SELENA-SLEDAI ≥ 10), низкое содержание комплемента, повышенные уровни антител к ДНК и лечение глюкокортикостероидами [14]. В исследованиях II-III фазы лечение белимумабом было безопасным, а частота нежелательных явлений, в том числе серьезных инфекций, достоверно не отличалась между группами сравнения [15].

После регистрации белимумаба изучение его эффективности и безопасности было продолжено в неконтролируемых наблюдательных исследованиях, в частности в исследовании OBSERVE (Evaluation Of Use of Belimumab in Clinical Practice Settings), которое проводится в разных странах. В США в это исследование были включены около 500 больных СКВ, получивших по крайней мере 8 инфузий белимумаба [16]. Клинический ответ на лечение оценивали у 277 больных, завершивших 2-летнюю терапию белимумабом. В этой выборке через 6 мес улучшение по крайней мере на 50% было отмечено у 48,7% больных. При продолжении лечения отмечалось дальнейшее улучшение состояния пациентов. Исходно 77,0% больных получали глюкокортикостероиды в средней дозе 19,9 мг/сут в пересчете на преднизолон. Через 6 мес доза глюкокортикостероидов была снижена до 8,4 мг/сут, а через 24 мес – до 6,1 мг/сут. Лечение белимумабом привело также к снижению доли пациентов, у которых определялись антитела к ДНК, с 69,1% исходно до 63,0% через 6 мес, 50,9% через 12 мес и 48,6% через 24 мес.

Сходные результаты были получены в исследовании OBSERVE, проводившемся в Германии [17]. В исследование были включены 102 больных СКВ средне-тяжелого и тяжелого течения. Через 6 мес после начала лечения белимумабом уменьшение активности болезни по крайней мере на 20% (по оценке врачей) было отмечено у 78% больных, по крайней мере на 50% – у 42%. Средний индекс SELENA-SLEDAI снизился с 10,6 до 5,6. Кроме того, лечение белимумабом позволило уменьшить дозу пероральных глюкокортикостероидов в среднем с 13,7 до 7,6 мг/сут, в том числе с 17,5 до 8,6 мг/сут у больных, у которых исходно она превышала 7,5 мг/сут. Терапия белимумабом была прекращена только

у 6 пациентов.

Дизайн исследований BLISS-52 and BLISS-76 не предполагал изучение эффективности и безопасности белимумаба у пациентов с волчаночным нефритом, поэтому препарат не рекомендуется применять для лечения больных СКВ со среднетяжелым и тяжелым поражением почек. Тем не менее, опубликованы данные, демонстрирующие возможную эффективность белимумаба при волчаночном нефрите. S. Sciascia и соавт. провели систематизированный обзор клинических исследований белимумаба для оценки результатов его применения у пациентов с поражением почек [18]. В целом 234 больных волчаночным нефритом получали белимумаб. У 129 (55,1%) из них было отмечено улучшение показателей функции почек, в частности уменьшение медианы протеинурии на 38%. В настоящее время проводится клиническое исследование III фазы с целью изучения эффективности и безопасности белимумаба у больных активным волчаночным нефритом (NCT01639339)

Разработана подкожная форма белимумаба (в Российской Федерации она пока не зарегистрирована), применение которой позволит сделать длительную терапию более удобной для пациентов. Эффективность и безопасность новой формой были установлены в 52-недельном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 836 больных СКВ с высокой и средней активностью (индекс SELENA-CLEDAI ≥ 8) [19]. Пациенты были рандомизированы на две группы (2:1) и в течение года получали лечение белимумабом в дозе 200 мг подкожно или плацебо каждую неделю на фоне стандартной терапии. Доля пациентов, ответивших на лечение, в группе белимумаба достоверно превышала таковую в группе плацебо (61,4% и 48,4%, соответственно; $p=0,0006$). Кроме того, лечение белимумабом сопровождалось значительным увеличением медианы времени до развития обострения СКВ (171,0 и 118,0 дней, соответственно; $p=0,0004$) и процента пациентов, которым удалось снизить дозу глюкокортикостероидов по крайней мере на 25% (18,2% и 11,9%, соответственно; $p=0,0732$). Частота серьезных нежелательных явлений была сопоставимой в двух группах (10,8% и 15,7%, соответственно). Частота гипогаммаглобулинемии при лечении белимумабом была очень низкой (0,9%) и не отличалась от таковой в группе плацебо (1,4%).

Ограничениями нашего исследования были небольшое количество включенных в него пациентов, ретроспективный дизайн и отсутствие контрольной группы. Однако эффективность и безопасность белимумаба у больных СКВ установлены в крупных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. В связи с этим целью исследования было обобщить опыт применения препарата в обычной клинической практике.

Заключение

Результаты ретроспективного исследования, проводившегося в обычной клинической практике, показали,

что терапия белимумабом в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 48 недель вызывает снижение активности СКВ и оказывает стероидосберегающее действие. Переносимость препарата была хорошей. Мы наблюдали только одно серьезное нежелательное явление (абсцесс в ягодичной области, потребовавший дренирования и антибиотикотерапии), после купирования которого пациент продолжил лечение белимумабом. У пациентов с СКВ прогноз часто зависит от поражения почек. В связи с этим представляет интерес дальнейшее изучение эффективности белимумаба у пациентов с волчаночным нефритом, в том числе в комбинации с ритуксимабом.

1. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003;56:481-90.
2. Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science* 1999;285:260-3.
3. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:2453-9.
4. Burness CB, McCormack PL. Belimumab: in systemic lupus erythematosus. *Drugs* 2011;71:2435-44.
5. Castro SG, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2017;9(3):75-85.
6. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
7. Navarra S, Guzman R, Gallacher A, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.
8. Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2017 Apr 18. pii: S1568-9972(17)30108-8.
9. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
10. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550-8.
11. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009;61(9):1143-51.
12. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol* 2000;27(2):373.
13. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А. и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология* 2016;54(1):31-7.
14. Van Vollenhoven R, Petri M, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1343-9.
15. Wallace D, Navarra S, Petri M, et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:144-54.
16. Collins C, Dall'Era M, Kan H, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med* 2016;3:e000118.2016.
17. Schwarting A, Schroeder JO, Alexander T, et al. First real-world insights into belimumab use and outcomes in routine clinical care of systemic lupus erythematosus in Germany: results from the OBSERVE Germany Study. *Rheumatol Ther* 2016;3(2):271-90.
18. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes

in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16:287-93.

19. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(5):1016-27.

Efficacy and safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: retrospective study

P.I. Novikov, E.S. Vinogradova, N.M. Bulanov, A.D. Meshkov, S.V. Moiseev

Aim. To evaluate the efficacy and safety profile of belimumab 10 mg/kg intravenously in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods. In a retrospective study, 24 adult patients (19 females and 5 males, median age of 34 years) with SLE were treated with belimumab 10 mg/kg for 48 weeks. A primary end-point was response to treatment (a >4-point reduction in SELENA-SLEDAI score and no deterioration from baseline in BILAG and physician's global assessment scales) in the full analysis set population. We also studied the efficacy of belimumab in patients with moderate to high disease activity, its impact on the immunological indices of activity and the steroid-sparing effect.

Results. At baseline, 12 patients had low disease activity and 12 patients presented with moderate to high activity of SLE. All patients received concomitant treatment with corticosteroids, hydroxychloroquine 200-400 mg daily and/or immunosuppressive agents. A response to belimumab treatment was achieved in 12 of 24 patients (50.0%) in the full analysis set population and 11 of 12 patients (91.7%) with moderate to high disease activity. Average SELENA-SLEDAI score in these groups of patients decreased from 6.1±4.3 to 1.9±2.1 (p<0.05) and from 9.2±3.6 to 2.6±2.5 (p<0.05), respectively. Immunological activity improved in 12 (63.2%) of 19 patients. In the full analysis set population, median dose of corticosteroids was reduced from 11.3 to 7.5 mg daily (p<0.05), while in patients with moderate to high disease activity, it was reduced from 17.5 to 10.0 mg daily (p<0.05). Immunosuppressive agents were discontinued in 5 (38.5%) of 13 patients. One patient developed serious adverse event (abscess) that did not require discontinuation of belimumab therapy.

Conclusion. Belimumab 10 mg/kg reduced activity of SLE and had steroid-sparing effect and favorable safety profile.

Key words. *Systemic lupus erythematosus, belimumab, efficacy, safety.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 45-50.