

Краткосрочная эффективность анифролумаба в лечении системной красной волчанки

О.В. Бугрова¹, Е.В. Зонова^{2,3}, П.И. Новиков⁴, В.А. Пугач⁴,
В.О. Чурилова^{3,2}, Н.М. Буланов⁴, С.В. Моисеев⁴

¹Кафедра факультетской терапии и эндокринологии Оренбургского государственного медицинского университета, Оренбург, ²Кафедра терапии факультета усовершенствования врачей Новосибирского государственного медицинского университета, ³Городская клиническая поликлиника № 1, Городской Центр клинической иммунологии, Новосибирск, ⁴Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции: П.И. Новиков. Москва 119435, Росолимо, 11/5.
novikov-pavel@mail.ru.

Для цитирования: Бугрова О.В., Зонова Е.В., Новиков П.И. и др. Краткосрочная эффективность анифролумаба в лечении системной красной волчанки. Клин фармакол тер 2024;33(2): 63-69 [Bugrova O, Zonova E, Novikov P, et al. Short-term efficacy of anifrolumab in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2024;33(2):63-69 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-63-69.

Анифролумаб — новый генно-инженерный биологический препарат, предназначенный для лечения системной красной волчанки (СКВ) среднетяжелого и тяжелого течения с наличием аутоантител при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Цель. Обобщить первый отечественный опыт применения анифролумаба в серии наблюдений у пациентов с СКВ.

Материал и методы. Мы наблюдали 10 пациентов с СКВ средней или высокой степени активности (9 женщин, медиана возраста 37,5 лет), получавших анифролумаб в течение по крайней мере 3 мес на фоне стандартной терапии глюкокортикостероидами в комбинации с гидроксихлорохином и/или иммуносупрессивными препаратами. Исходно и каждые 3 мес оценивали активность СКВ (SLEDAI-2K), индекс повреждения (SLICC/ACR), поражение кожи и слизистых оболочек (CLASI), дозу глюкокортикостероидов (в пересчете на преднизолон), базисную терапию и иммунологическую активность. Эффективность терапии определяли на основании критериев SRI (4) (SLE Responder Index) и достижения низкой активности СКВ.

Результаты. У всех пациентов активность СКВ (медиана SLEDAI-2K 10,5 балла) была связана с поражением суставов и кожи/слизистых оболочек, а также иммунологическими показателями, реже встречались другие проявления. Медиана индекса SLEDAI-2K через 3 мес у 10 пациентов снизилась с 10,5 до 6,0, а через 6 мес у 8 пациентов — с 12,0 до 4,0. Частота ответа по критериям SRI (4) через 3 мес составила 80%. У всех 8 пациентов, у которых анализировали результаты лечения через 6 мес, ответ на лечение по критериям SRI (4) сохранялся. Низкая активность СКВ через 3 месяца была достигнута у 30% (3/10) пациентов, через 6 месяцев — у 63% (5/8).

Обострений СКВ во время терапии анифролумабом не было. Через 3 мес доза глюкокортикостероидов составляла 5 мг/сут и менее у 5 из 10 пациентов, через 6 мес — у 4 из 8.

Нежелательных явлений, потребовавших отмены анифролумаба, не наблюдали.

Заключение. В серии наблюдений у пациентов с активной СКВ, не ответивших на стандартную терапию, анифролумаб вызывал быстрое снижение активности болезни и обеспечивал возможность уменьшения дозы глюкокортикостероидов.

Ключевые слова. Системная красная волчанка, лечение, анифролумаб.

За последние десятилетия выживаемость пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) значительно увеличилась и в настоящее время достигла 95%, 89% и 82% в течение 5, 10 и 15 лет, соответственно [1]. Одновременно в несколько раз сократилась доля проявлений активности СКВ в структуре смертности, а ведущими ее причинами стали инфекции, сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные опухоли. Тем не менее, бремя болезни остается большим как для пациентов, так и общества в целом за счет увеличения распространенности СКВ, рецидивирующего ее течения, возможности стойкого сохранения воспалительной активности, постепенного накопления повреждения органов, в том числе вследствие сопутствующих заболеваний и терапии глюкокортикостероидами, частых госпитализаций, высоких прямых и непрямых затрат, ухудшения трудоспособности и качества жизни больных [2].

Несмотря на улучшение прогноза для жизни, смертность пациентов с СКВ примерно в 1,5-3 раза выше, чем в общей популяции [3], а заболевание является одной

из ведущих причин смерти среди женщин молодого возраста [4]. В большинстве случаев течение СКВ характеризуется чередующимися ремиссиями и обострениями, которые ежегодно развиваются у 65-70% пациентов и приводят к накоплению повреждения внутренних органов, а также служат причиной частых визитов к врачу и госпитализаций [5-7]. Хотя легкие или средне-тяжелые обострения, проявляющиеся конституциональными симптомами, миалгиями, артритом, кожными высыпаниями и изменениями со стороны крови, наблюдаются чаще, чем тяжелые, тем не менее, даже небольшое увеличение активности заболевания вызывает ухудшение качества жизни и снижение работоспособности пациентов [8]. По данным опроса более 4300 пациентов с СКВ в странах Европы, практически у всех респондентов имелись многочисленные симптомы (медиана их количества – 9), в том числе усталость (85%), боли в суставах (77%), фоточувствительность (69%), боли и слабость в мышцах (68%) и др., которые ограничивали повседневную активность, вызывали нарушение эмоциональной и сексуальной жизни и тревогу [9]. При мета-анализе 40 исследований показано, что активность СКВ и нарастающее повреждение внутренних органов сопровождается ухудшением качества жизни, которое оценивали с помощью различных опросников (SF-36, EQ-5D, Lupus QoL и Lupus PRO) [10]. По данным систематического обзора клинических исследований, подавление активности СКВ, особенно стойкое, приводило к улучшению исходов заболевания, в том числе снижению смертности, риска обострений, повреждения органов, частоты госпитализаций и затрат и улучшению качества жизни [11].

Для лечения СКВ широко используют глюкокортикостероиды, которые быстро подавляют активность заболевания, но при длительном лечении даже в небольших дозах вызывают повреждение органов, повышает риск развития и более тяжелого течения инфекционных осложнений, способствует нарастанию сердечно-сосудистых факторов риска [12]. Соответственно, ограничение экспозиции глюкокортикостероидов у пациентов с СКВ является одной из важных целей лечения [13]. Для этого необходимо раннее назначение гидроксихлорохина и различных базисных противовоспалительных и/или генноинженерных препаратов, которые обладают иммуносупрессивной и противовоспалительной активностью и оказывают стероидосберегающее действие.

Изучение роли интерферонов (ИФН) в патогенезе СКВ послужило основанием для разработки анифролумаба – человеческого моноклонального антитела, взаимодействующего с субъединицей I ИФН рецепторов и подающего эффекты всех ИФН I типа [14]. В 2023 г. анифролумаб был зарегистрирован в Российской Федерации под торговым наименованием Сафнело для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ, не ответивших на стандартную терапию. Целью настоящей публикации было обобщить первый отечественный опыт применения анифролумаба

в серии наблюдений у пациентов с активной СКВ в нескольких лечебных учреждениях нашей страны (Оренбург, Новосибирск и Москва).

Материал и методы

В исследование включали взрослых пациентов в возрасте ≥ 18 лет с СКВ, получавших анифролумаб в дозе 300 мг внутривенно каждые 4 недели в течение не менее 3 мес. Набор пациентов проводился в трех центрах, в том числе Оренбургской областной клинической больнице (Оренбург), Городском центре клинической иммунологии, Городской клинической поликлинике №1 (Новосибирск) и Клинике им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Диагноз СКВ устанавливали в соответствии с классификационными критериями Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) 2019 года [15]. Показаниями к назначению анифролумаба были сохранение активности заболевания (SLEDAI-2K > 5 баллов) несмотря на стандартную терапию и/или невозможность снижения дозы глюкокортикостероидов до 5 мг/сут и менее в пересчете на преднизолон. Противопоказаниями к назначению анифролумаба служили острые и хронические инфекции (активный или латентный туберкулез, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, герпесвирусные инфекции и др.), злокачественные опухоли и беременность. Кроме того, препарат не назначали пациентам с активным волчаночным нефритом и тяжелым поражением центральной или периферической нервной системы.

Исходно и каждые 3 мес оценивали активность СКВ (SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000), индекс повреждения (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index), поражение кожи и слизистых оболочек (CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index Activity), дозу глюкокортикостероидов (в пересчете на преднизолон), базисную терапию и иммунологическую активность (титр антител к дсДНК, содержание C3 и C4 компонентов комплемента).

Эффективность терапии определяли на основании критериев SRI (4) (SLE Responder Index) и достижения низкой активности СКВ. Критерии SRI включали в себя снижение индекса SLEDAI-2K по крайней мере на 4 балла при отсутствии ухудшения индексов BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Index) и PGA (Physician Global Assessment), а критерии низкой активности СКВ – SLEDAI-2K ≤ 4 баллов без активного поражения основных органов и систем и новых проявлений заболевания и PGA ≤ 1 балла на фоне поддерживающей терапии глюкокортикостероидами в дозе $\leq 7,5$ мг/сут и/или иммуносупрессивными препаратами.

Статистический анализ. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и частот, количественные переменные – в виде средних и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении и в виде медиан и интерквартильного диапазона ($Me [Q1; Q3]$) при распределении, отличающемся от нормального. Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения Jamovi 2.3.28.

Результаты

Характеристика пациентов. Мы наблюдали 10 пациентов с СКВ (9 женщин и 1 мужчина, медиана возраста 37,5 [32,3; 44,5] лет; Оренбург – 5, Новосибирск – 3,

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с СКВ на момент начала терапии анифролумабом (n=10)

Показатели	Значение
Женщины, n (%)	9 (90)
Возраст, лет	37,5 [32,3; 44,5]
SLEDAI-2K, баллы	10,5 [8,5; 13,8]
Индекс повреждения ≥1, n (%)	6 (60)
Длительность болезни, лет	4,5 [3,0; 10,0]
Клинические проявления, n (%)	
Артрит	10 (100)
Эритема	7 (70)
Дискоидные высыпания	1 (10)
Папуло-пустулезные высыпания	2 (20)
Сетчатое ливедо	1 (10)
Капиллярит	2 (20)
Язвенно-некротический васкулит	1 (10)
Нерубцовая алопеция	5 (50)
Язвы в полости рта	4 (40)
Феномен Рейно	4 (40)
Лимфаденопатия	1 (10)
Полимиозит	1 (10)
Лихорадка	1 (10)
Антифосфолипидный синдром	2 (20)
Лабораторные проявления, n (%)	
Аутоиммунная гемолитическая анемия	3 (30)
Лейкопения	4 (40)
Снижение С3 компонента комплемента	3 (30)
Антитела к дсДНК	9 (90)
Антинуклеарный фактор	9 (90)
Стандартная терапия, n (%)	
Глюкокортикостероиды	10 (100)
Гидроксихлорохин	8 (80)
Азатиоприн	3 (30)
Метотрексат	1 (10)
Микофенолата мофетил	1 (10)

Москва – 2), получавших анифролумаб в течение по крайней мере 3 мес. У 4 (40%) пациентов наблюдалась умеренная активность СКВ (SLEDAI-2K 7-12 баллов), у 4 (40%) – высокая активность (SLEDAI-2K более 12 баллов), а медиана индекса SLEDAI-2K составила 10,5 [8,5; 13,8] балла (табл. 1). У всех пациентов активность СКВ была связана с поражением суставов и кожи/слизистых оболочек, а также иммунологическими показателями (повышенные титры антител к дсДНК и антинуклеарного фактора), реже встречались другие проявления (полимиозит, лихорадка, лейкопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, снижение содержания С3 компонента комплемента). У 6 (60%) пациентов были выявлены признаки необратимого повреждения внутренних органов (индекс повреждения SLICC/ACR≥1).

Все пациенты на момент назначения анифролумаба получали терапию глюкокортикостероидами в комбинации с гидроксихлорохином (200-400 мг/сут) и/или иммуносупрессивными препаратами, в том числе азатиоприном (50-100 мг/сут), метотрексатом (20 мг в неделю) или микофенолата мофетиллом (2000 мг/сут). У 8 (80%) пациентов доза глюкокортикостероидов составляла 10-15 мг/сут в пересчете на преднизолон, у 2 (20%) – 5 мг/сут и менее (3,75 и 5 мг), медиана дозы глюкокортикостероидов – 10,0 [10,0; 14,4] мг/сут. Следует отметить, что у 2 пациентов в анамнезе проводилась

терапия ритуксимабом, а у 3 – белимумабом.

Эффективность терапии анифролумабом. Через 3 мес результаты лечения были оценены у 10 пациентов, через 6 мес – у 8, через 9 и 12 мес – у 3. Индекс CLASI определяли в течение 6 мес у 5 пациентов.

Медиана индекса SLEDAI-2K через 3 мес снизилась с 10,5 [8,5; 13,8] до 6,0 [4,5; 7,5] (p<0,001), а через 6 мес – с 12,0 [10,0; 14,0] до 4,0 [4,0; 6,0] (p<0,001). Через 9 и 12 мес медиану значения этого показателя не анализировали, учитывая малое количество пациентов, продолжавших лечение в течение указанного срока (рис. 1). Частота ответа по критериям SRI (4) через 3 мес составила 80% (8/10). У всех 8 пациентов, у которых оценивали результаты лечения через 6 мес, ответ на лечение по критериям SRI (4) сохранялся. Низкая активность СКВ через 3 месяца была достигнута у 30% (3/10) пациентов, через 6 месяцев – у 63% (5/8). Обострений СКВ во время терапии анифролумабом зарегистрировано не было. Новых повреждений органов не отмечено, а медиана индекса повреждения SLICC/ACR не изменилась.

Через 3 и 6 мес полный регресс суставного синдрома наблюдался у 6 из 10 и 7 из 8 пациентов, соответственно, его уменьшение – у 2 и 1. Кожно-слизистые проявления через 3 и 6 мес полностью исчезли у 3 из 8 и 5 из 8 пациентов, соответственно, уменьшились – у 5 и 3. У 3 пациентов, у которых сохранялись кожно-слизистые проявления через 6 мес, отмечалось снижение медианы индекса CLASI с 9,0 [8,5; 11,0] до 2,0 [1,5; 2,5] (p<0,01). Через 3 мес регресс лейкопении отмечался у всех 4 пациентов, гемолитической анемии – у 2 из 3. У 1 пациента гемолитическая анемия сохранялась в течение всего срока наблюдения (6 мес). У всех 3 пациентов, продолжавших лечение анифролумабом в течение 12 мес, регресс суставных и кожно-слизистых проявлений СКВ и лейкопении сохранялся.

Через 3 месяца медиана титра дсДНК у всех пациентов снизилась с 70,0 [42,5; 157,0] до 36,5 [22,5; 58,2] МЕ/мл (p>0,05). Среди 8 пациентов, у которых результаты терапии анифролумабом оценивали через 6 мес,

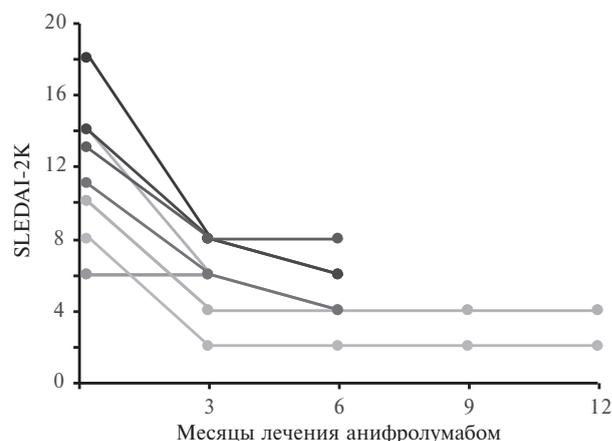


Рис. 1. Динамика SLEDAI-2K при лечении анифролумабом у 10 пациентов с СКВ

медиана титра дсДНК к указанному сроку снизилась со с 115,0 [55,0; 170,0] до 31,5 [20,0; 75,7] МЕ/мл ($p > 0,05$). Нормализация титра антител к дсДНК через 3 мес выявлена у 2 из 9 пациентов, через 6 мес – у 3 из 8.

Стероидосберегающее действие. Через 3 мес доза глюкокортикостероидов была снижена у 6 из 10 пациентов, через 6 мес – у 7 из 8. Через 3 мес у 10 пациентов медиана дозы глюкокортикостероидов была снижена с 10,0 [10,0; 14,4] до 6,1 [5,0; 9,38] мг/сут ($p < 0,05$), через 6 месяцев у 8 пациентов – с 10,0 [8,75; 15,0] до 5,6 [5,0; 7,5] мг/сут ($p < 0,05$). Через 3 мес доза глюкокортикостероидов составляла 5 мг/сут и менее у 5 из 10 пациентов, через 6 мес – у 4 из 8. В остальных случаях доза преднизолона составляла 10–15 мг/сут. У 2 пациентов через 3 мес (конец срока наблюдения) была усилена иммуносупрессивная терапия путем назначения метотрексата в дозе 15 мг/нед или повышения ее с 20 до 25 мг/нед в связи с сохраняющимся суставным синдромом. В остальных случаях базисную терапию не меняли.

Безопасность анифролумаба. Нежелательных явлений, потребовавших отмены анифролумаба, и серьезных нежелательных явлений не наблюдали.

Обсуждение

Первый отечественный опыт применения анифролумаба в клинической практике демонстрирует его эффективность в лечении СКВ средней и высокой степени активности, сохраняющейся несмотря на лечение глюкокортикостероидами в сочетании с гидроксихлорохином и/или иммуносупрессивными препаратами (азатиоприном, метотрексатом или микофенолата мофетиллом). Уже через 3 мес после начала лечения частота ответа по критериям SRI (4) составила 80%, а низкая активность СКВ была достигнута в 30% случаев. При этом медиана индекса SLEDAI-2K к этому сроку снизилась с 10,5 [8,5; 13,8] до 6,0 [4,5; 7,5] ($p < 0,001$). При продолжении лечения в течение 6 мес и более достигнутый эффект анифролумаба усилился, а обострения СКВ зарегистрированы не были. Основными показаниями к назначению анифролумаба служили артрит и/или поражение кожи и слизистых оболочек. Эти проявления в большинстве случаев были купированы или уменьшились после назначения анифролумаба. Наши данные подтверждают стероидосберегающее действие препарата. Доза глюкокортикостероидов была снижена у всех пациентов, в том числе в половине случаев до 5 мг/сут и менее. Переносимость анифролумаба была хорошей. Случаев отмены препарата из-за нежелательных явлений не было.

Несмотря на несопоставимое количество пациентов, наши данные согласуются с результатами регистрационных плацебо-контролируемых 52-недельных исследований анифролумаба TULIP-1 и TULIP-2 [16,17]. В эти исследования были включены в целом 726 пациентов с СКВ (более 90% женщин, средний возраст около 42 лет), у которых индекс SLEDAI-2K составлял ≥ 6 . В обоих исследованиях более чем у 70% пациентов отмечалась высокая активность заболевания (SLEDAI-

2K ≥ 10). У половины пациентов наблюдалось высоко активное поражение (BILAG A) по крайней мере одной системы органов, у другой половины – средне активное поражение (BILAG B) по крайней мере двух систем органов (чаще всего кожи и слизистых оболочек и/или опорно-двигательного аппарата). Индекс BILAG не предназначен для оценки активности СКВ в обычной практике, но широко используется в клинических исследованиях. Он позволяет учесть активность поражения различных систем органов, в том числе кожи и слизистых оболочек, опорнодвигательного аппарата, нервной системы, сердца, легких и т.д., на основании интенсивности необходимой противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. Класс А по этой шкале (высокая активность) предполагает необходимость в назначении высоких доз глюкокортикостероидов внутрь (более 20 мг/сут в пересчете на преднизолон) или внутривенно, иммуносупрессивных и/или генноинженерных биологических препаратов, а класс В (средняя активность) – глюкокортикостероидов внутрь в низких дозах, а также внутримышечно, внутрисуставно или местно, гидроксихлорохина или симптоматических средств (например, нестероидных противовоспалительных препаратов).

Пациенты были рандомизированы на две группы и получали анифролумаб 300 мг или плацебо внутривенно каждые 4 недели в дополнение к стандартной терапии, которая включала в себя глюкокортикостероиды (80,8% и 83,1%, соответственно), в том числе в дозе ≥ 10 мг (52,8% и 50,5%), гидроксихлорохин (67,5% и 73,0%) и иммуносупрессивные препараты (48,1% и 48,4%). Эффективность терапии оценивали по критериям BICLA (British Isles Lupus Assessment Group) и SRI (4).

По данным обобщенного анализа двух исследований, которые проводились по сходному протоколу, анифролумаб оказывал быстрое действие и достоверно превосходил плацебо по частоте ответа на лечение, начиная с 8-й недели для BICLA и 12-й недели для SRI (4), а достигнутый эффект сохранялся при всех последующих визитах до конца исследований [18]. Анифролумаб вызывал также быстрое уменьшение кожных проявлений СКВ. Среди пациентов с поражением кожи, уже начиная с 8-й недели, частота ответа на лечение, который оценивали с помощью индекса CLASI, в группе анифролумаба была достоверно выше, чем в группе плацебо (36,0% и 21,7%, соответственно).

Для профилактики необратимого повреждения внутренних органов и неблагоприятных исходов у пациентов с СКВ важно добиваться максимального снижения активности, а в идеале ремиссии болезни [13]. В соответствии с недавно предложенными критериями DORIS (Definition Of Remission In SLE), последняя предполагает отсутствие клинических и лабораторных признаков активности (SLEDAI 0) на фоне приема преднизолона в дозе не более 5 мг/сут и/или гидроксихлорохина, иммуносупрессивных или генно-инженерных биологических препаратов в стабильных дозах [19]. В исследованиях TULIP лечение анифролумабом по сравнению с плаце-

бо привело к более раннему, частому и стойкому достижению низкой активности СКВ [20]. Через 52 недели доля пациентов с низкой активностью болезни составила 30,0% и 19,6% в двух группах, соответственно ($p=0,0011$). Сходные результаты были получены и при анализе частоты ремиссии СКВ, которая к концу двух исследований достигла 15,3% при лечении анифролумабом и достоверно превышала таковую при применении плацебо – 7,6% ($p=0,0013$).

При оценке эффективности новых препаратов для лечения СКВ обязательным является анализ их стероидосберегающего действия. В исследованиях TULIP этот эффект анифролумаба оценивали у 375 пациентов, у которых исходно доза глюкокортикостероидов составляла ≥ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон [18]. В этой выборке дозы глюкокортикостероидов постепенно снижали в обеих группах, однако при лечении анифролумабом удалось достичь более низких доз этих препаратов: разница между группами достигла статистической значимости через 20 недель (-12,72 мг/сут; $p=0,010$) и сохранялась через 52 недели (-14,80 мг/сут; $p=0,019$).

Какое место может занять анифролумаб в лечении СКВ? В недавно опубликованных рекомендациях EULAR 2023 г. указано, что анифролумаб, как и стандартные иммуносупрессивные препараты, целесообразно назначать пациентам, не ответившим на гидроксихлорохин по отдельности или в комбинации с глюкокортикостероидами, а также пациентам, у которых не удается снизить дозы глюкокортикостероидов до приемлемой поддерживающей дозы 5 мг/сут [13]. Эксперты специально отметили, что предыдущий опыт применения стандартных иммуносупрессивных препаратов, таких как метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил и/или лефлуномид, не является обязательным условием для назначения анифролумаба в дополнение к гидроксихлорохину и глюкокортикостероидам, т.е. его можно применять как препарат не только второй, но и первой линии. Данная рекомендация обосновывается результатами рандомизированных клинических исследований, которые подтвердили эффективность анифролумаба в лечении активной СКВ и профилактике обострений заболевания, а также его стероидосберегающее действие. Все же в реальной жизни можно ожидать, что анифролумаб будет чаще применяться у пациентов, которые не ответили на лечение стандартными иммуносупрессивными препаратами или имеют противопоказания к их назначению, прежде всего в связи с более высокой доступностью последних. По мнению экспертов EULAR, применение анифролумаба в качестве препарата первой или второй линии обосновано при среднетяжелом течении СКВ (среднетяжелый или тяжелый артрит, распространенное поражение кожи, серозит, индекс SLEDAI 7–12 баллов и т.п.), не сопровождающимся поражением основных внутренних органов, прежде всего почек и центральной нервной системы, угрожающим жизни или функции органа. В тяжелых случаях выбор анифролумаба в каче-

стве препарата первой линии предполагает прежде всего наличие тяжелого поражения кожи/слизистых оболочек, суставов и/или гематологических нарушений (за исключением тяжелой аутоиммунной тромбоцитопении). Назначение анифролумаба наравне со стандартными иммуносупрессивными препаратами допускается для второй линии терапии и при легкой тяжести СКВ, характеризующейся легким артритом, ограниченным поражением кожи, небольшой тромбоцитопенией и т.п.

У. Такака предложил несколько возможных сценариев применения анифролумаба в клинической практике [21]:

- *Раннее назначение анифролумаба пациентам со среднетяжелой и тяжелой СКВ и факторами риска неблагоприятного течения болезни.*

Выделяют ряд факторов, которые ассоциируются с более тяжелым течением СКВ и высоким риском неблагоприятных исходов. К ним относят молодой возраст пациентов, наличие антител к дсДНК, неевропеоидную расу, тяжесть заболевания на момент установления диагноза и др. [22]. Хотя применение анифролумаба у пациентов с тяжелым поражением почек или нервной системы нецелесообразно, тем не менее, в исследованиях TULIP его эффективность не зависела от возраста, наличия антител к дсДНК, расы, длительности болезни и тяжести ее на момент установления диагноза [23]. Соответственно, наличие указанных факторов риска может служить дополнительным доводом в пользу более раннего назначения анифролумаба с целью улучшения контроля над активностью СКВ и профилактики развития необратимого повреждения внутренних органов.

- *Невозможность достижения низкой активности или ремиссии среднетяжелой или тяжелой СКВ на фоне стандартной терапии.*

Недостаточная эффективность терапии – это основное показание к ее усилению у пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ. В исследованиях TULIP присоединение анифролумаба к мало эффективной стандартной терапии привело почти к двукратному увеличению доли пациентов, достигших низкой активности или ремиссии СКВ, по сравнению с плацебо. Наш опыт подтверждает быстрый эффект препарата у пациентов с активной СКВ с преимущественным поражением суставов и/или кожи и слизистых оболочек, не ответивших на стандартные средства. Уже через 3 мес на лечение анифролумабом ответили 80% пациентов, а низкая активность СКВ была достигнута примерно в трети случаев.

- *Развитие обострений у пациентов со среднетяжелой или тяжелой СКВ, достигших низкой активности на фоне стандартной терапии.*

Даже в случае достижения низкой активности или ремиссии СКВ у 20–25% пациентов в течение 1–2 лет развиваются обострения заболевания, а в течение 5–10 лет доля таких пациентов достигает 40–66% [24]. В большинстве случаев (70–80%) обострения СКВ являются

легкими или среднетяжелыми. Применение анифролумаба в таких случаях может быть альтернативой увеличению дозы глюкокортикостероидов и модификации базисной терапии благодаря его быстрому и стойкому эффекту и стероидосберегающему действию. Более того, в исследованиях TULIP длительная терапия анифролумабом по сравнению с плацебо привела к снижению ежегодной частоты обострений и доли пациентов, у которых наблюдалось по крайней мере одно обострение, и увеличению срока до первого рецидива болезни [25].

• *Необходимость дополнительного снижения дозы или отмены глюкокортикостероидов у пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ, достигших низкой активности заболевания.*

Хотя высокая эффективность глюкокортикостероидов в лечении СКВ не вызывает сомнения, она в значительной степени нивелируется их нежелательными эффектами, которые неизбежно развиваются при длительной терапии и способствуют накоплению повреждения внутренних органов. В связи с этим эксперты сходятся во мнении, что у пациентов с СКВ необходимо ограничивать поддерживающие дозы глюкокортикостероидов (не более 7,5 мг/сут или в идеале 5 мг/сут и менее) и по возможности отменять препараты этой группы. Условием снижения дозы глюкокортикостероидов без нарастания активности болезни является раннее назначение препаратов, обладающих стероидосберегающей активностью. Исследования TULIP подтвердили стероидосберегающее действие анифролумаба у пациентов с активной среднетяжелой или тяжелой СКВ. Более того, в плацебоконтролируемом исследовании TULIP-LTE, которое проводилось в продолжение двух 52-недельных исследований, доля пациентов, принимавших глюкокортикостероиды в дозе более 7,5 мг/сут, через 4 года в группе анифролумаба была значительно ниже, чем в группе плацебо (9,9% и 29,3%, соответственно), а частота отмены препаратов этой группы — выше (36,4% и 26,8%) [26].

Еще одним генно-инженерным биологическим препаратом, одобренным для лечения СКВ, является белимумаб — моноклональное антитело, связывающееся с В-лимфоцит-стимулирующим фактором (BLyS). Прямые сравнительные рандомизированные клинические исследования анифролумаба и белимумаба не проводились, однако предпринимались попытки их непрямого сравнения путем мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований. В. Neurape и соавт. включили в регрессионный анализ, который проводили с поправкой на различия ряда показателей, 5 исследований белимумаба (BLISS-52, BLISS-76, NEA, BLISS-SC, EMBRACE) и 3 исследования анифролумаба (MUSE, TULIP-1, TULIP-2) [27]. Вероятность ответа по критериям SRI (4) достоверно не отличалась при лечении двумя препаратами. I. Vruce и соавт. использовали для мета-анализа наиболее похожие по дизайну двойные слепые плацебо-контролируемые исследования белимумаба (BLISS-52 и BLISS-76) и

анифролумаба (TULIP-1 и TULIP-2) [28]. Чтобы избежать системной ошибки, авторы применяли два метода математического анализа. В этом исследовании вероятность снижения индекса SLEDAI по крайней мере на 4 балла при лечении анифролумабом у пациентов с активной среднетяжелой или тяжелой СКВ оказалась значительно выше, чем при применении белимумаба (отношение шансов 2,47; 95% доверительный интервал 1,16–5,25). Сходные результаты были получены и при анализе вероятности ответа по критериям SRI (4) (отношение шансов 2,61; 95% доверительный интервал 1,22–5,58). Оценивать результаты подобных мета-анализов необходимо осторожно с учетом ограничений непрямого сравнения результатов разных исследований.

Заключение

Количество пациентов в нашей работе было, конечно, недостаточным для адекватного анализа эффективности анифролумаба в лечении СКВ. Тем не менее, первый опыт применения препарата в трех центрах показал, что результаты длительных рандомизированных контролируемых исследований в значительной степени воспроизводятся в обычной клинической практике. У пациентов с активной СКВ с преимущественным поражением суставов и/или кожи/слизистых оболочек, сохранившимся несмотря на стандартную терапию глюкокортикостероидами в сочетании с гидроксихлорохином и/или иммуносупрессивными препаратами, анифролумаб вызывал быстрое снижение активности болезни и обеспечивал возможность снижения дозы глюкокортикостероидов без ухудшения состояния пациентов.

Конфликт интересов: нет.

1. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 2017;76(12):2009-16.
2. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. Системная красная волчанка: эпидемиология, отдаленные исходы и бремя болезни. *Клин фармакол тер* 2021;30(4):13-22 [Moiseev S, Novikov P, Bulanov N. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, outcomes and burden. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2021;30(4):13-22 (In Russ.)].
3. Barber M, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:515-32.
4. Yen EY, Singh RR. Brief Report: Lupus — an unrecognized leading cause of death in young females: A population-based study using nationwide death certificates, 2000-2015. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(8):1251-5.
5. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, Su J, et al. Disease course patterns in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2019;28(1):114-22.
6. Thanou A, Jupe E, Purushothaman M, et al. Clinical disease activity and flare in SLE: Current concepts and novel biomarkers. *J Autoimmun* 2021;119:102615.
7. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. Systemic lupus erythematosus and associated healthcare resource consumption in selected cities from the Russian Federation, Republic of Kazakhstan and Ukraine: the ESSENCE study. *J Med Econ* 2018;21(10):1006-15.
8. Drenkard C, Bao G, Dennis G, et al. Burden of systemic lupus erythematosus on employment and work productivity: data from a large cohort in the southeastern United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(6):878-87.
9. Cornet A, Andersen J, Myllys K, et al. Living with systemic lupus erythematosus in 2020: a European patient survey. *Lupus Sci Med* 2021;8(1):e000469.
10. Shi Y, Li M, Liu L, et al. Relationship between disease activity, organ damage and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimm Rev* 2021;20:102691.
11. Ugarte-Gil MF, Mendoza-Pinto C, Retegui-Sokolova C, et al. Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus Sci Med* 2021; 8:e000542.
12. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus — the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000066.
13. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for

- the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83(1):15-29.
14. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Попкова Т.В. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). Научно-практическая ревматология. 2021;59(5):537–46 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):537–46 (In Russ.)].
 15. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736–45.
 16. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382(3):211–21.
 17. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1(4):e208–19.
 18. Bruce IN, van Vollenhoven RF, Psachouliá K, et al. Time to onset of clinical response to anifrolumab in patients with SLE: pooled data from the phase III TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lupus Sci Med* 2023;10(1):e000761.
 19. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, et al. DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med* 2021;8:e000538.
 20. Morand EF, Abreu G, Furie RA, et al. Lupus low disease activity state attainment in the phase 3 TULIP trials of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2023;82(5):639–45.
 21. Tanaka Y. Viewpoint on anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus and a high unmet need in clinical practice. *RMD Open* 2023;9(3):e003270.
 22. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59:v29–38.
 23. Vital E, Merrill J, Morand E, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2022;81:951–61.
 24. Adamichou C, Bertsias G. Flares in systemic lupus erythematosus: diagnosis, risk factors and preventive strategies. *Mediterr J Rheumatol* 2017;28:4–12.
 25. Furie R, Morand EF, Askana AD, et al. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2021;30: 1254–63.
 26. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2023;75:253–65.
 27. Neupane B, Shukla P, Slim M, et al. Belimumab versus anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: an indirect comparison of clinical response at 52 weeks. *Lupus Sci Med* 2023;10(1):e000907.
 28. Bruce IN, Golam S, Steenkamp J, et al. Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res* 2022;11(10):765–77.

Short-term efficacy of anifrolumab in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus

O. Bugrova¹, E. Zonova^{2,3}, P. Novikov⁴, V. Pugach⁴, V. Churilova^{3,2}, N. Bulanov⁴, S. Moiseev⁴

¹Orenburg State Medical University, Orenburg, ²Novosibirsk State Medical University, ³Municipal Clinical Policlinic №1, Municipal Center of Clinical Immunology, Novosibirsk, ⁴Sechenov University, Moscow, Russia

Anifrolumab is a fully human monoclonal antibody that targets the type I IFN- α receptor subunit and blocks the action of the

type I IFN.

Aim. To evaluate the efficacy and safety profile of anifrolumab in a case series of patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods. We followed 10 patients with moderate to severe active SLE (9 females, median age 37.5 years) who were treated with anifrolumab for at least 3 months on top of standard therapy with glucocorticoids and hydroxychloroquine and/or immunosuppressive agents. At baseline and every 3 months, we evaluated SLE activity (SLEDAI-2K score), SLICC/ACR Damage Index, Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI), glucocorticoids dosage (prednisone or equivalent), immunosuppressive therapy and immunological activity. The response to anifrolumab was assessed by SRI (4) criteria (SLE Responder Index) and achievement of lupus low disease activity state.

Results. The most common manifestations of active disease (median SLEDAI-2K score 10.5) were mucocutaneous, musculoskeletal, and immunologic. Median SLEDAI-2K score decreased from 10.5 to 6.0 at 3 months in 10 patients and from 12.0 to 4.0 at 6 months in 8 patients. At 3 months, the SRI (4) response rate was 80%. SRI (4) response was sustained in all 8 patients who were followed for 6 months. Lupus low disease activity state was achieved at 3 months in 30% (3/10) of patients and at 6 months in 63% (5/8). There were no SLE relapses during treatment with anifrolumab. The glucocorticoid dose was 5 mg or lower in 5 of 10 patients at 3 months and in 4 of 8 patients at 6 months. There were no adverse events requiring discontinuation anifrolumab.

Conclusion. In our case series of patients with active SLE who did not respond to standard immunosuppressive treatment, anifrolumab rapidly reduced disease activity and provided steroid sparing effect.

Key words. *Systemic lupus erythematosus, treatment, anifrolumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: P. Novikov. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. pavel-novikov@mail.ru.

To cite: Bugrova O, Zonova E, Novikov P, et al. Short-term efficacy of anifrolumab in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(2):63-69 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-63-69.