

Опыт применения ингибитора интерферона I типа по программе раннего доступа для лечения резистентных форм системной красной волчанки

Лейнеман Я.А., Самигуллина Р.Р., Шостак М.С., Мазуров В.И.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Россия, 195015, Санкт-Петербург, Кировная ул., 41

Представлен опыт лечения пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), которые в связи с резистентностью к традиционным схемам впервые в Российской Федерации были включены в программу раннего доступа ингибитора интерферона I типа — анифролумаба. Приведены клинические данные и результаты инструментальных методов обследования на фоне 6-месячной терапии у пациентки с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; программа раннего доступа; ингибитор интерферона I типа; анифролумаб; клинический случай.

Контакты: Яна Андреевна Лейнеман; Yana.Leineman@szgmu.ru

Для ссылки: Лейнеман ЯА, Самигуллина РР, Шостак МС, Мазуров ВИ. Опыт применения ингибитора интерферона I типа по программе раннего доступа для лечения резистентных форм системной красной волчанки. Современная ревматология. 2023;17(2):72–76.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-72-76

Treatment of resistant forms of systemic lupus erythematosus with a type I interferon inhibitor in the early access program

Leineman I.A., Samigullina R.R., Shostak M.S., Mazurov V.I.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia

The article presents the results of treatment of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), who, due to resistance to traditional regimens, for the first time in the Russian Federation were included in the early access program of the type I interferon inhibitor — anifrolumab. Clinical data and results of instrumental examinations of a patient with SLE on the background of 6-month therapy are presented.

Keywords: systemic lupus erythematosus; early access program; type I interferon inhibitor; anifrolumab; clinical case.

Contact: Yana Andreevna Leineman; Yana.Leineman@szgmu.ru

For reference: Leineman IA, Samigullina RR, Shostak MS, Mazurov VI. Treatment of resistant forms of systemic lupus erythematosus with a type I interferon inhibitor in the early access program. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):72–76.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-72-76

Терапия системной красной волчанки (СКВ) включает применение агрессивных иммуносупрессивных препаратов — глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков. Согласно современной стратегии EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) «Лечение до достижения цели» (Treat to target), терапия СКВ должна быть направлена на достижение ремиссии (индекс активности SLEDAI-2K — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index = 0 на фоне лечения гидроксихлорохином и без применения ГК) либо низкой степени активности (SLEDAI-2K ≤ 4 на фоне использования гидроксихлорохина, цитостатиков в стабильных дозах и ГК < 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон) [1]. При достижении ремиссии начинается этап поддерживающей терапии, нацеленной на снижение риска обострений и сведение к минимуму токсичности принимаемых препаратов, в первую очередь ГК. В реальной практике остается высоким число пациентов, не достигших низкой активности болезни или ремиссии

(47,1%), а также пациентов с изменением функций жизненно важных органов и развитием коморбидных заболеваний вследствие проведения терапии [2]. Крайне редко встречается бесстероидная ремиссия, 76% пациентов продолжают принимать преднизолон в дозах > 7,5 мг/сут [2]. Поэтому создание препаратов с новым механизмом действия и хорошим профилем безопасности остается актуальным.

Последние 20 лет в изучении патогенеза СКВ озаменовались прорывом в оценке роли интерферона (ИФН) типа I, уровень экспрессии которого коррелирует с активностью и тяжестью заболевания [3]. Это позволило рассматривать ИФН в качестве мишени при разработке нового лечения СКВ [4]. Первым препаратом, успешно прошедшим клинические испытания и зарегистрированным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения СКВ, стал анифролумаб, который представляет

собой моноклональное антитело IgG1κ, избирательно связывающееся с субъединицей 1 рецептора ИФН типа I (type I interferon receptor, INFAR1) [5]. Связывание анифролумаба с INFAR1 ингибирует активность рецептора, снижая передачу сигналов и генную транскрипцию медиаторов воспаления, блокируя один из ключевых моментов патогенеза СКВ — созревание моноцитов в миелоидные дендритные клетки, которые экспрессируют собственные антигены для иммунных клеток и запускают аутоиммунную реакцию [6].

Возможность использовать препарат на территории Российской Федерации появилась благодаря внедрению программы раннего доступа. В центре ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (СЗГМУ им. И.И. Мечникова) в эту программу было включено 7 пациентов с диагнозом СКВ. Особенностью этих случаев стал факт признания резистентного течения заболевания с множественной лекарственной непереносимостью и неэффективностью анти-В-клеточной терапии, так как обеспечение по этой программе было возможно только по жизненным показаниям.

Представляем описание пациентки с СКВ, резистентной к терапии ГК, несколькими цитостатиками, генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), у которой наблюдался эффект от применения анифролумаба. Пациентка подписала информированное согласие на участие в программе раннего доступа по получению препарата анифролумаб и информированное согласие на публикацию своих фотографий. В соответствии с Постановлением Правительства о ввозе незарегистрированных препаратов на территорию Российской Федерации одобрения локального этического комитета на терапию таким препаратом не требуется [7].

Клиническое наблюдение

Пациентка У., 38 лет, считает себя больной с 2001 г., когда впервые стала отмечать проявления синдрома Рейно в области кистей и стоп. С апреля 2003 г. присоединилась лихорадка до 39 °С с генерализованными артралгиями. Повышение температуры сохранялось около 2 нед, принимала парацетамол, поливитамины. На фоне лихорадки появились высыпания на лице и по всему телу, которые расценили как аллергическую реакцию на поливитамины. В связи с сохранением жалоб была направлена на госпитализацию в Клиническую ревматологическую больницу №25 (КРБ №25), Санкт-Петербурга. При поступлении по данным обследования с учетом поражения кожи, суставов, высокого титра антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к Sm-антигену, согласно критериям ACR (American College of Rheumatology) 1997 г., был верифицирован диагноз СКВ. Назначены преднизолон 15 мг/сут и гидроксихлорохин 200 мг/сут с эффектом. После выписки из стационара пациентка самостоятельно постепенно отменила преднизолон, гидроксихлорохин не принимала. Резкое ухудшение состояния отметила в июне 2005 г., когда возник рецидив фебрильной лихорадки, полиартрита, распространенных высыпаний на коже пузырькового характера. Осмотрена дерматологом, данных в пользу герпетической инфекции не получено. Состояние расценено как обострение СКВ, возобновлена терапия преднизолоном 20 мг/сут, гидроксихлорохином 200 мг/сут. Однако улучшение не достигнуто, и пациентка вновь была госпитализирована в КРБ №25.

При обследовании отмечалась активность СКВ 3-й степени с генерализованным кожным процессом и полиартритом. Доза преднизолона увеличена до 120 мг/сут с последующим снижением

до 90 мг/сут, в качестве базисного препарата назначен циклофосфамид (ЦФ) 200 мг 2 раза в неделю. Амбулаторно доза преднизолона была уменьшена до 25 мг/сут, принимала ЦФ по 200 мг 2 раза в неделю. На фоне терапии ежегодно отмечались обострения СКВ в виде эпизодов фебрильной лихорадки, полиартрита и распространенных кожных высыпаний на лице и туловище. Обострения купировались увеличением дозы ГК. Активность СКВ не снижалась, в связи с чем с 2007 г. получала азатиоприн 100 мг/сут. Однако в 2008 г. из-за отсутствия препарата в аптечной сети возобновлена терапия ЦФ. На фоне лечения сохранялась средняя степень активности заболевания, поэтому доза ГК постоянно корректировалась. В 2011 г. наблюдался эпизод опоясывающего герпеса с вовлечением ветви тройничного нерва. Проведен курс противовирусной терапии с эффектом. После очередного обострения СКВ принято решение о повторном назначении азатиоприна по 100 мг/сут. На фоне этой терапии также отмечались ежегодные обострения в весеннее время после инсоляции в виде генерализованных эритематозно-папулезных высыпаний, хейлита, дигитального васкулита, усиления алопеции. Ежегодно проходила стационарное лечение, получала курсы плазмафереза в сочетании с пульс-терапией ГК и ЦФ с последующим приемом преднизолона 0,5 мг/кг/сут и снижением его дозы до поддерживающей (10 мг/сут). В качестве базисной терапии принимала азатиоприн 100 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут. Однако, несмотря на лечение, сохранялась средняя степень активности заболевания (SLEDAI-2K=10), участились эпизоды обострений с высокой степенью активности (SLEDAI-2K=18). В 2016 г. было принято решение о проведении терапии препаратом белимумаб в рамках клинического исследования. Пациентка получала его в дозе 10 мг/кг по схеме в течение 2 лет, однако клинический эффект был неполным — отмечалось снижение общей активности заболевания с уменьшением SLEDAI-2K до 4, но сохранялись кожный синдром (сыпь и алопеция) и потребность в ГК.

После окончания исследования продолжила прием преднизолона (с увеличением и снижением дозы в зависимости от кожно-суставных проявлений), базисную терапию азатиоприном. В апреле 2021 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию (НКВИ), после чего наблюдалось постепенное ухудшение самочувствия: нарастание высыпаний в области лица, груди, спины. При лабораторном исследовании выявлена высокая иммунологическая активность, впервые появилась протеинурия 0,450 г/сут. Была определена умеренная активность заболевания (SLEDAI-2K=10). Доза преднизолона увеличена до 30 мг/сут. Назначен микофенолата мофетил 2 г/сут. Субъективно переносимость лечения была удовлетворительной, но выявлено снижение числа лейкоцитов до $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$, в связи с чем препарат был отменен, и число лейкоцитов нормализовалось. При попытке возобновить прием микофенолата мофетила в терапевтической дозе отмечалось снижение числа лейкоцитов, и препарат был рекомендован в дозе 1 г/сут, на фоне которой число лейкоцитов оставалось на уровне $3,7 \cdot 10^9/\text{л}$.

В феврале 2022 г. повторно перенесла НКВИ, после чего вновь наблюдались нарастание выраженности кожной сыпи, суставного синдрома, усиление выпадения волос. При обследовании активность СКВ высокой степени (SLEDAI-2K=18). Проведен курс плазмафереза в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном 500 мг №3. Продолжена терапия ГК, их доза с 30 мг/сут постепенно снижена до 15 мг/сут, в качестве базисных препаратов использовались микофенолата мофетил 1 г/сут и гидроксихлорохин 200 мг/сут с неполным клиническим



Рис. 1. Кожные проявления на лице у пациентки с СКВ до (а, б), через 1 мес (в) и 5 мес (г) терапии анифролумабом

Fig. 1. Face skin manifestations in a patient with SLE before (a, б), after 1 month (в) and after 5 months (г) of therapy with anifrolumab



Рис. 2. Кожные проявления на туловище у пациентки с СКВ до (а, б) и через 1 мес (в, г) терапии анифролумабом

Fig. 2. Skin manifestations on the trunk in a patient with SLE before (a, б) and after 1 month (в, г) of treatment with anifrolumab

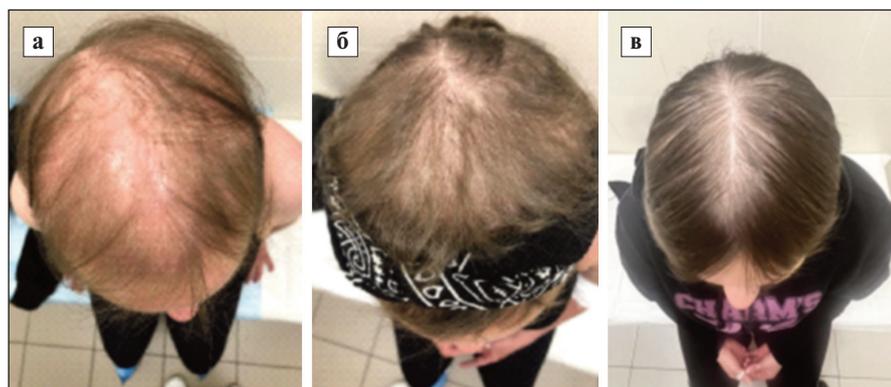


Рис. 3. Проявления алопеции у пациентки с СКВ до (а), через 1 мес (б) и 5 мес (в) терапии анифролумабом

Fig. 3. Manifestations of alopecia in a patient with SLE before (a), after 1 month (б) and after 5 months (в) of therapy with anifrolumab

эффектом – сохранялись алопеция, кожные высыпания, хейлит и активный суставной синдром, которые не позволяли далее снижать дозу ГК. У пациентки постоянно сохранялась средняя степень активности (SLEDAI-2K=10) на фоне приема преднизолона по 15 мг/сут. Генерализованные высыпания, выраженная алопеция, суставной синдром существенно влияли на качество жизни. В связи с длительным приемом ГК развился вторичный

синдром Иценко–Кушинга (ожирение, артериальная гипертензия, остеопения). При обследовании в апреле 2022 г.: повышение уровня антител к двуспиральной ДНК >200 ед/мл, АНФ – 1:320, гипокомплементемия, лейкопения – $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ с абсолютной лимфопенией (на фоне приема микофенолата мофетила), протеинурия – 0,290 г/сут.

С учетом результатов обследования было принято решение о необходимости коррекции тактики ведения пациентки. Имелись все показания для включения ее в программу раннего доступа и инициации терапии препаратом анифролумаб. В июне 2022 г. была выполнена первая инфузия, через 4 нед после которой наблюдался клинический эффект в виде полного регресса кожных высыпаний и суставного синдрома. К 5-му месяцу терапии отмечался не только стойкий эффект в отношении кожных симптомов и суставов, но и выраженный рост волос (рис. 1–3).

Переносимость терапии анифролумабом была удовлетворительная, аллергических реакций и нежелательных явлений (НЯ) не зарегистрировано. На фоне достижения клинического

эффекта со 2-го месяца применения препарата было начато снижение дозы ГК, с 6-го месяца отменен микофенолата мофетил. В настоящее время пациентка принимает преднизолон 5 мг/сут и гидроксихлорохин 200 мг/сут. В ходе курса терапии у пациентки наблюдались частые эпизоды острых респираторных вирусных инфекций, однако при более детальном анализе хронологии событий выяснено, что инфекции верхних дыхательных путей участились после перенесенного первого эпизода НКВИ и на фоне назначения микофенолата мофетила. После инициации терапии анифролумабом увеличения частоты, а также утяжеления таких эпизодов пациентка не отмечает. На 7-м месяце терапии возник рецидив опоясывающего герпеса легкой степени тяжести (только с кожными проявлениями), но с хорошим ответом на противовирусную терапию. Очередное введение препарата отложено до выздоровления.

Помимо клинического улучшения, наблюдалась и положительная лабораторная динамика. За 6 мес применения препарата у пациентки нормализовались уровни С3- и С4-компонентов комплемента и АНФ. Снижение SLEDAI-2K с 12 до 4 баллов было достигнуто в течение месяца. Также значимо улучшилось качество жизни, о чем свидетельствовали показатели по доменам «Физическое здоровье», «Эмоциональное здоровье», «Планирование», «Интимные отношения» и «Образ тела» специфического опросника *Lupus Quality of Life (LupusQoL)* и по доменам «Физическое функционирование», «Роль эмоционального функционирования», «Роль физического функционирования», «Социальное функционирование», «Психологическое здоровье» опросника *SF-36*. Снижение дозы ГК способствовало уменьшению массы тела и нормализации уровня артериального давления. В клинической картине остались только проявления синдрома Рейно, которые поддаются терапии вазоактивными препаратами.

Обсуждение. Данный клинический случай наглядно демонстрирует эффективное применение анифролумаба у пациентки с преимущественным поражением кожи, ее придатков и суставов с резистентным течением и зависимостью от ГК. У 7 пациентов с СКВ, включенных в программу раннего доступа в центре СЗГМУ им. И.И. Мечникова, изначально отмечались значительные затруднения при выборе терапии вследствие множественной резистентности и непереносимости как цитостатических препаратов, так и ГИБП. Пациенты вынуждены были принимать средние дозы ГК (15–20 мг/сут) для поддержания удовлетворительного самочувствия, так как имели персистирующую среднюю активность заболевания (SLEDAI-2K=8–10). К сожалению, большинство из них уже имели проявления лекарственного синдрома Иценко–Кушинга и, несмотря на молодой возраст, такие осложнения, как ожирение, артериальная гипертензия и остеопороз, связанные с длительным приемом ГК. Именно поэтому опыт применения анифролумаба у таких пациентов стал особенно ценным, так как в каждом клиническом случае препарат позволил добиться положительной клинической динамики с достижением к 6-му месяцу полной ремиссии (SLEDAI-2K=0) в 2 случаях, клинической ремиссии (SLEDAI-2K <4) в 2 случаях, низкой степени активности в 3 случаях. Также под влиянием препарата отмечены нормализация показателей клинического анализа крови (коррекция цитопений), снижение суточной протеинурии (с 0,5 г/сут до нормы через 3 мес), титра АНФ, нормализация уровня комплемента. Эта

динамика в 5 из 7 случаев позволила со 2-го месяца терапии анифролумабом уверенно начать снижение дозы ГК до 5 мг/сут. У 2 пациентов был полностью отменен преднизолон и у 2 — цитостатики (азатиоприн и микофенолата мофетил). Ни у одного из пациентов не наблюдалось развития обострения заболевания, как и инфузионных и аллергических реакций на применение анифролумаба. В 2 случаях возникли инфекции верхних дыхательных путей, но их течение было легким, а частота такой же, как на фоне предыдущих схем лечения. Случаев тяжелого течения НКВИ в ходе применения анифролумаба также не зарегистрировано. Только у 1 пациентки отмечен рецидив опоясывающего герпеса, но он наблюдался и в анамнезе при приеме ЦФ и характеризовался кожной формой с хорошим ответом на противовирусную терапию.

Таким образом, опыт применения анифролумаба в центре СЗГМУ им. И.И. Мечникова сопоставим с результатами клинических исследований и даже превосходит их по срокам достижения ответа в отношении как кожно-суставных проявлений, так и скорости снижения дозы ГК и времени достижения ремиссии и/или низкой степени активности заболевания. Так, по данным исследований TULIP-1 и TULIP-2, при умеренной исходной кожной активности на 12-й неделе снижение по крайней мере на 50% индекса площади и тяжести красной волчанки наблюдалось у 24 (49%) из 49 пациентов в группе анифролумаба и у 10 (25%) из 40 в группе плацебо [8]. В группе анифролумаба у 45 (52%) из 87 пациентов, принимавших высокие дозы преднизолона в начале клинического исследования с 40-й по 52-ю неделю, его доза была уменьшена до 7,5 мг/сут или менее по сравнению с 30% пациентов в группе плацебо (у 25 из 83) [8]. Низкая активность СКВ или ремиссия между 36-й и 52-й неделями исследования была достигнута соответственно у 30 и 10% пациентов [9].

Наиболее частыми НЯ при использовании анифролумаба и плацебо в исследовании TULIP-2 были инфекции верхних дыхательных путей (22 и 10% соответственно), назофарингит (16 и 11%), инфузионные реакции (14 и 8%), бронхит (12 и 4%) и кожная форма опоясывающего герпеса (7 и 1%). Во всех случаях они разрешились без прекращения лечения. Эти НЯ были серьезными в группе анифролумаба у 15 (8%) из 180 пациентов, в группе плацебо — у 31 (17%) из 182 [8]. Об анафилактических реакциях не сообщалось. НЯ привели к прекращению приема анифролумаба у 11 из 180 пациентов в исследовании TULIP-1 и у 5 из 180 в исследовании TULIP-2, и в каждом исследовании наблюдалось по 1 летальному исходу из-за пневмонии [8].

Заключение. Анифролумаб — первый препарат, направленный на ингибирование ИФН I типа, который, по данным исследований и по результатам применения в рамках программы раннего доступа, демонстрирует новые возможности эффективного и безопасного контроля СКВ. При более широком применении в клинической практике препарат позволит помогать пациентам не только с тяжелым резистентным течением СКВ и отсутствием эффекта анти-В-клеточной терапии, но и со средней и низкой степенью активности заболевания с зависимостью от приема ГК, с осложнениями от приема ГК и особенно с тяжелыми поражениями кожи, ее придатков и суставов. Достижение ремиссии СКВ без использования ГК не только улучшит качество жизни пациентов, но и значительно повлияет на прогноз и выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 Jun; 78(6):736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
2. Гайдуклова ИЗ, Мазуров ВИ, Инамова ОВ и др. Активность болезни и коморбидные заболевания у больных системной красной волчанкой — что изменилось за два десятилетия? Русский медицинский журнал. 2021;(7):13-6.
[Gaidukova IZ, Mazurov VI, Inamova OV, et al. Disease activity and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus — what has changed in two decades? *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2021;(7):13-6. (In Russ.)].
3. Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, et al. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol*. 2020 Dec;67:87-94. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.014.
4. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311-21.
[Nasonov EL, Solov'ev SK. Prospects of pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014; 52(3):311-21. (In Russ.)].
5. Peng L, Oganesyan V, Wu H, et al. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon-alpha receptor 1 antibody. *MAbs*. 2015;7(2):428-39. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810.
6. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon-alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb;69(2):376-86. doi: 10.1002/art.39962.
7. Правительство Российской Федерации, Постановление от 1 июня 2021 г. №853, Москва, Об утверждении Правил ввоза лекарственных средств для медицинского применения в Российскую Федерацию. [The Government of the Russian Federation, Resolution №853 of June 1, 2021, Moscow, On Approval of the Rules for the Import of Medicines for Medical Use into the Russian Federation]. <http://static.government.ru/media/files/983ApRBoMmVTectRv9Z6PoQ6BlvVEbq.pdf>
8. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):211-21 doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18.
9. Van Vollenhoven R, Morand E, Furie R, et al. Attainment of Remission with Anifrolumab: A Post Hoc Analysis of Pooled TULIP-1 and TULIP-2 Datasets [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(suppl 9):0359.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
14.02.2023/21.03.2023/23.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «АстраЗенека». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by AstraZeneca. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Лейнеман Я.А. <https://orcid.org/0000-0003-2538-8112>
Самигуллина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
Шостак М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5449-7372>
Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>