

УДК 616.5-002.525.2-08

Е.Л. НАСОНОВ, Т.М. РЕШЕТНЯК, Л.Н. ДЕНИСОВ, М.Л. СТАНИСЛАВ, С.К. СОЛОВЬЕВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН,
г. Москва

Federal State Budgetary Institution «Scientific Research Institute for Rheumatology» RAMS, Moscow c.

БЕЛИМУМАБ: ПРОГРЕСС В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Контакты: Евгений Львович Насонов sokrat@iramn.ru

Поступила 06.09.2012

В статье описываются новые данные в понимании патогенеза системной красной волчанки (СКВ), которые легли в основу создания первого за последние 50 лет лекарственного препарата для лечения СКВ – Беллимумаб (белимумаб). Беллимумаб – перспективный препарат для контроля активности заболевания СКВ; замедления прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ; для оптимизации поддерживающей терапии глюкокортикоидными препаратами; снижения риска необратимого повреждения внутренних органов. В статье описаны результаты клинических исследований белимумаба, которые продолжаются более 10 лет и включают 4 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследования (РПКИ), в которых участвовали также российские ревматологические центры.

Ключевые слова: системная красная волчанка (СКВ), активность заболевания СКВ, белимумаб, бенлиста, моноклональные антитела, индекс SELENA-SLEDAI, исследования BLISS-52 и BLISS-76, контроль активности СКВ.

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и чрезвычайно разнообразием клинических проявлений [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований (США), частота СКВ колеблется от 20 до 70 на 100 тыс. человеко-лет [3, 4]. Клинические проявления СКВ варьируют от относительно благоприятного умеренного поражения кожи и суставов до тяжелого поражения почек, центральной нервной (ЦНС), сердечно-сосудистой систем и др., развитие которых в отсутствие терапии быстро приводит к смертельному исходу. Характерной особенностью СКВ являются выраженные нарушения гуморального и клеточного иммунитета, наиболее ярким проявлением которых служит синтез аутоантител к широкому спектру ядерных антигенов. Эти аутоантитела – диагностический серологический биомаркер заболевания, а их отложение в органах-мишенях (наряду с иммунными комплексами) лежит в основе системного воспаления, приводящего к тяжелому, необратимому поражению внутренних органов при СКВ [2, 5].

Для лечения СКВ используется весь арсенал применяемых в ревматологии лекарственных средств, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), аминохинолиновые производные, цитотоксические препараты (циклофосфамид, азатиоприн), иммуномодулирующие агенты (миклофено-лата мопетил, циклоспорин А), экстракорпоральные методы очищения крови и др. [1, 5, 6] (табл. 1). Однако большинство из них не получили официального одобрения регулирующих органов и используются при СКВ по не зарегистрированным (off-label) показаниям.

Чрезвычайно разнообразие клинических проявлений и иммунологических нарушений, отсутствие универсальных критериев оценки эффективности лечения, необходимость активной стандартной терапии ГК и цитостатиками по жизненным показаниям (достаточно эффективной у 30–50% пациентов) – все это затрудняет подбор пациентов для проведения рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) лекарственных препаратов при СКВ. Тем не менее понимание необходимости совершенствования фармакотерапии СКВ и расшифровка фундаментальных механизмов иммунопатогенеза этого заболевания стимулировали

проведение широкомасштабных клинических исследований различных лекарственных средств, в первую очередь генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [7], некоторые из которых широко используются в ревматологии в течение последних 10 лет. Наиболее практически значимый положительный клинический опыт (в том числе в России) накоплен в отношении анти-В-клеточного препарата ритуксимаб (РТМ) [8]. Однако результаты двух РПКИ фазы этого препарата – EXPLORER и LUNAR – дали отрицательные результаты [9, 10], что, по мнению большинства ревматологов, связано в первую очередь с несовершенством протоколов этих РПКИ [11].

Не удивительно, что успешные результаты РПКИ нового ГИБП белимумаба и последовавшая вскоре официальная регистрация этого препарата FDA [12], а затем EMA [13] для лечения СКВ были с энтузиазмом встречены медицинской общественностью. Беллимумаб – первый ГИБП, который создан специально для лечения СКВ, что по праву рассматривается как одно из наиболее крупных достижений ревматологии за последние 50 лет [14, 15].

Разработка белимумаба неразрывно связана с прогрессом фундаментальных исследований в области иммунопатологии заболеваний человека и является ярким примером практической реализации концепции трансляционной медицины [16]. Открытие ключевого значения В-клеток в иммунопатогенезе СКВ привлекло внимание к изучению не только самих В-клеток, но и В-клеточных цитокиновых лигандов в качестве возможных «мишеней» для терапевтических воздействий. Особый интерес привлек В-лимфоцитарный стимулятор (В lymphocyte stimulator – BlyS) [17], известный так же как В-клеточный активирующий фактор (В cell-activating factor – BAFF), и лиганд суперсемейства фактора некроза опухоли 13b (ФНОα), который является важнейшим компонентом цитокиновой регуляции функционирования, пролиферации и дифференцировки В-клеток [18, 19]. Напомним, что семейство BlyS принадлежит к суперсемейству ФНОα и включает два цитокина (лиганды) – BlyS и APRIL (a proliferation-inducing ligand – лиганд, индуцирующий пролиферацию), которые в процессе иммунного ответа синтезируются различными клетками (моноциты, макрофаги, дендритные клетки и др.). На мембране В-клеток экспрессируются три типа

Таблица 1 – Лекарственные препараты, применяемые при СКВ по зарегистрированным и не зарегистрированным показаниям

Препарат	FDA	EMA	AFSSAPS	APP*
ГК	+	нд	+	+
НПВП	+	нд	+	+
Аминохинолины	+	нд	+	+
Азатиоприн	-	нд	+	+
Циклофосфамид	-	нд	+	+
Метотрексат	-	нд	-	+
Микофенолата мофетил	-	-	-	+
Циклоспорин	-	нд	-	+
Ритуксимаб	-	-	-	+
Белимумаб	+**	+***	нд	+

Примечания. FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США; EMA (European Medicines Agency) – Европейское медицинское агентство; AFSSAPS (Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante) – Французское агентство по санитарной безопасности изделий медицинского назначения; APP – Ассоциация ревматологов России. * – Национальные рекомендации APP; Стандарты оказания медицинской помощи пациентам с ревматическими заболеваниями Минздрава РФ, 2012; ** – серопозитивные пациенты, рефрактерные к стандартной терапии; *** – серопозитивные пациенты, рефрактерные к стандартной терапии, с положительными результатами определения анти-дсДНК и снижением концентрации комплемента.

рецепторов для BlyS и APRIL, BlyS-рецептор 3 (BR3), трансмембранный активатор, кальциевый модулятор и цитофилиновый лиганд интерактор (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor – TACI), а также В-клеточный антиген созревания (B-cell maturation antigen – BCM) [20]. При этом BlyS более сильно взаимодействует с BR3, чем с другими рецепторами, а APRIL – только с TACI и BCMA. Существует две формы BlyS – связанная с клеточной мембраной и растворимая (р), причем только рBlyS проявляет биологическую активность [19]. Сигнализация, индуцированная взаимодействием BlyS-BR3, регулирует гомеостаз пре-иммунных В-клеток, приводит к увеличению «выживаемости» аутоантитело-

продуцирующих В-клеток за счет предотвращения их селекции и апоптоза [21]. Данные, полученные при изучении трансгенных мышей с гиперэкспрессией BlyS, свидетельствуют о том, что его гиперпродукция ассоциируется с развитием волчаночноподобных аутоиммунных проявлений [22]. У мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным синдромом (MRL/Mr-lpr/lpr, NZB/NZW F1) выявлена гиперпродукция BlyS, а введение рBlyS-рецептора существенно продлевает жизни животных [23].

В клинических исследованиях было показано, что у пациентов с СКВ наблюдается увеличение концентрации BlyS в сыворотке крови, коррелирующее с концентрацией антител к двуспиральной (дс) ДНК (анти-дсДНК) и динамикой активности заболевания [24, 25]. Эти и многие другие данные [15, 26] послужили теоретическим обоснованием для разработки анти-BlyS-препаратов, в первую очередь белимумаба, для лечения СКВ (табл. 2).

Белимумаб (Belimumab, BENLISTA, Human Genome Sciences Inc. и GlaxoSmithKline) – полностью человеческие рекомбинантные мАТ (IgG1A.), предотвращают взаимодействие рBlyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток [27], что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [28]. Кроме того, блокада BlyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтеза провоспалительных цитокинов: интерлейкин (ИЛ) 21, ИЛ17 и др., которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ [26].

Белимумаб вводят путем внутривенных инфузий. Продолжительность полужизни (T1/2) препарата составляет 19–20 дней, объем распределения небольшой (69–112 мл/кг), клиренс медленный (7 мл/кг в день). На фармакокинетику белимумаба не оказывает влияния сопутствующая терапия НПВП, антималярийными препаратами, ГК, метотрексатом, азатиоприном и микофенолата мофетилом [29]. Длительность инфузии составляет 1 ч, доза препарата – 10 мг/кг. Первые три инфузии препарата проводят каждые 3 нед, а последующие – каждые 4 нед.

Официальными показаниями для назначения белимумаба при СКВ являются умеренная/высокая активность заболевания, наличие выраженных серологических нарушений (положительные результаты определения антинуклеарного фактора – АНФ – и/или анти-дсДНК) и недостаточная эффективность стандартной терапии.

Таблица 2 – Анти-BlyS-терапия при СКВ (2012)

Антагонист BlyS, компания-производитель	Препарат (способ введения)	Специфичность	Начало исследований при СКВ	Статус
Belimumab, HGS/GlaxoSmithKline	Человеческое мАТ (внутривенно)	Растворимый BlyS	2001 г.	Одобен FDA и EMA
Atacicept, Merck KGaA/Bristol-Myers Squibb	Рекомбинантный белок (Fc) (подкожно)	BlyS + APRIL	~2005 г.	Фаза
Blisbimod (AMG 623; A-623), Anthera Pharm/ Amgen	Рекомбинантный белковый антагонист (Peptibody)	Растворимый и мембранный BlyS	2004 г.	Фаза II
Tabalumab (LY2127399), Eli Lilly	Человеческое мАТ (подкожно)	Растворимый и мембранный BlyS	2011 г.	Фаза III

Примечание. мАТ – моноклональное антитело.

Таблица 3 – Характеристика клинических исследований белимумаба при СКВ

Фаза	Исследование	Характеристика пациентов	Число больных	Продолжительность лечения (дозы)
I	LBSL01 (NCT00657007) [30]	СКВ со стабильным течением >2 мес до скрининга	70	21 день (белимумаб 1, 410 или 20 мг/кг; 1 или 2 раза внутривенно, через 21 день)
II	LBSL02 (NCT00071487) [31]	Активная СКВ (индекс SS >4) в момент скрининга, стабильная схема лечения СКВ, в анамнезе обнаружение АНФ или анти-дсДНК	449	52-недельное РПКИ и 24-недельная продленная фаза (белимумаб 1, 4, 10 мг/кг внутривенно)
III	BLISS-52 (NCT00424476) [33]	Активная СКВ (индекс SS >6), стабильная схема лечения СКВ + АНФ/анти-дсДНК в две различные временные точки	865	52-недельное РПКИ (белимумаб 1 или 10 мг/кг внутривенно)
III	BLISS-76 (NCT00410384) [34]	Активная СКВ индекс SS >6), стабильная схема лечения СКВ + АНФ/анти-дсДНК в две различные временные точки	819	76-недельное РПКИ (белимумаб 1 или 10 мг/кг внутривенно); первичная конечная точка к 52-й неделе

Примечание. SS – индекс SELENA-SLEDAI (здесь и в табл. 4, 5).

Клинические исследования

Программа клинических исследований белимумаба при СКВ продолжается более 10 лет и включает 4 РПКИ (табл. 3). В основные РПКИ (BeLimumab International SLE Study – BLISS-52 и BLISS-76; см. рисунок) вошли 1693 пациента из 31 страны (223 клинических центров), открытая фаза этих исследований продолжается в настоящее время (более 6 лет).

В исследовании фазы I оценивалась безопасность белимумаба в дозах 1, 4, 10 и 20 мг/кг [30]. Пациенты получали одну или две дозы препарата в течение 21 дня. Установлена хорошая переносимость лечения, выявлен широкий спектр иммунологических эффектов, отражающий влияние препарата на различные субпопуляции В-клеток.

Данные, полученные в исследовании фазы I, послужили основанием для проведения РПКИ фазы II [31], в процессе которой пациенты получили лечение белимумабом в дозах 1, 4 и 10 мг/кг или плацебо (ПЛ) на фоне стандартной терапии. Хотя в этом исследовании не была достигнута ни одна из намеченных «первичных конечных точек» [снижение показателя SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment–SLE Disease Activity Index) к 24-й неделе, время до первого обострения СКВ на протяжении 52 нед], свидетельствующих о более высокой эффективности белимумаба, чем ПЛ, были сделаны принципиально важные выводы, что позволило более правильно спланировать последующие РПКИ. Эти выводы касались особенностей сопутствующей терапии, времени оценки



Клиническая программа (III фаза; 223 центра, 31 страна) исследований BLISS-52 и BLISS-76.

Названия стран, принявших участие в исследовании BLISS-52, набраны жирным шрифтом, в исследовании BLISS-76 – светлым.

* – Румыния принимала участие в обоих исследованиях

Таблица 4 – Оценка эффективности белимумаба в исследованиях BLISS-52 и BLISS-76

Конечная точка	Оценка эффективности	
Первичная	Эффект терапии через 52 нед с использованием индекса SRI	Ответ по SRI:
		· снижение SRI на 4 пункта и более через 52 нед;
		· отсутствие ухудшения PGA (увеличение менее чем на 0,3)
		· отсутствие ухудшения в домене BILAG A и не более одного органа в домене BILAG B (по сравнению с исходным BILAG 1A и 2B)
Вторичная	Ответ по SRI через 75 нед (BLISS-76)	
	Число пациентов со снижением SS на 4 пункта через 52 нед	
	Число пациентов без отрицательной динамики PGA	
	Число пациентов без новых органных поражений BILAG 1A и BILAG 1B	
	Среднее значение PGA через 24 нед	
	Средняя динамика SF-36 через 24 нед	
	Число пациентов, которым удалось снизить дозу преднизолона на 25% и более от исходного до 7,5 мг/сут или ниже между 40-й и 52-й неделями.	

эффективности лечения, подбора пациентов в зависимости от базальных иммунологических нарушений (серопозитивные по АНФ $\geq 1:80$ и/или анти-дсДНК ≥ 30 МЕ/мл пациенты лучше отвечали на терапию белимумабом) и, что самое главное, послужили основанием для разработки нового индекса эффективности терапии СКВ (SLE responder index – SRI). Этот индекс включает следующие параметры: динамика показателя SELENA-SLEDAI на 4 пункта и более, отсутствие новых случаев обострения в домене органов BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) 1A или 2B и стабильное состояние пациентов по мнению врача (PGA – physician’s global assessment): увеличение менее чем на 0,3 пункта [32]. При учете всех показателей анализа результатов фазы II выявлена существенно более высокая эффективность белимумаба по сравнению с ПЛ.

В настоящее время завершены два РПКИ фазы III – BLISS-52 and BLISS-76 [33, 34], – результаты которых послужили основанием для регистрации препарата. Первичной конечной точкой BLISS-52 и BLISS-76 был индекс SRI, разработанный в рамках исследования фазы II (табл. 4). Критериями включения в исследования были стабильная базовая терапия аминохинолиновыми и иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил), ГК в течение 1 мес. При этом среднее значение индекса SLEDAI у пациентов, включенных в исследование, составило 9,6 (преимущественно за счет мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений). Критерием исключения было тяжелое поражение почек и ЦНС. Основные результаты исследований BLISS-52 и BLISS-76 суммированы в таблицах 5 и 6.

В исследование BLISS-52, в котором принимали участие российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль)*, было включено 865 пациентов, серопозитивных по АНФ и/или анти-дсДНК [33]. Улучшение индекса SRI через 52 нед достоверно чаще имело место у пациентов, получавших белимумаб

* Учреждения, принимавшие участие в исследовании BLISS-52: ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва (Е.Л. Насонов, Т.М. Решетняк, Н.Г. Ключкина, М.Л. Станислав, Л.Н. Денисов); ГОУ ДСО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава», Санкт-Петербург (В.И. Мазуров); Городская больница №25 – Городской ревматологический центр, Санкт-Петербург (Г.К. Мацеевская); Ленинградская областная клиническая больница (Е.П. Илванова); Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева, Ярославль (О.Б. Ершова); медико-санитарная часть Ново-Ярославского нефтеперерабатывающего завода, Ярославль (Н.П. Шилкина).

(1 и 10 мг/кг), чем ПЛ (51 и 58% против 44%). Различий в частоте нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения белимумабом и ПЛ не отмечено.

В исследование BLISS-76 вошли 819 пациентов, серопозитивных по АНФ и/или анти-дсДНК, длительность исследования составила 76 нед [34]. Не отмечено достоверных различий в эффективности белимумаба в дозе 1 мг/кг по сравнению с ПЛ (40,6% против 33,8%). Однако на фоне лечения белимумабом в дозе 10 мг/кг через 52 нед улучшение индекса SRI имело место достоверно чаще, чем в группе ПЛ (43,2% против 33,8%), хотя не достигало статистической достоверности через 76 нед.

Таким образом, в обоих исследованиях на фоне лечения белимумабом была достигнута первичная конечная точка (снижение SRI), что свидетельствует об эффективности препарата. Обращает на себя внимание меньшая эффективность лечения в исследовании BLISS-76, чем в BLISS-52, и некоторое ее снижение к концу 76-й недели. Однако при использовании более «жестких» критериев (снижение SLEDAI на 5, 6 и 7 пунктов) эффективность терапии белимумабом (10 мг/кг) была достоверно выше, чем ПЛ ($p < 0,05$). В обоих исследованиях уменьшение значений индексов SLEDAI и BILAG было в первую очередь связано с положительной динамикой мышечно-скелетных, кожно-слизистых и серологических нарушений. Как и в исследовании фазы II, на фоне лечения белимумабом наблюдалось снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений. Этот важный эффект был особенно заметен в открытой фазе рассматриваемых исследований (более 6 лет) и соответствует механизму действия белимумаба (нормализация роста и выживаемости В-клеток), для реализации которого требуется длительное время, а не связан с цитотоксическим действием препарата.

Другой важной «вторичной» конечной точкой было снижение дозы ГК. Тенденция (хотя и статистически не достоверная) к «стероид-сберегающему» эффекту белимумаба была отмечена еще в исследовании фазы II. При суммарном анализе исследований BLISS-52 и BLISS-76 у значительно большего числа пациентов, получавших белимумаб (10 мг/кг), чем ПЛ, было возможным снижение дозы ГК (25% снижение дневной дозы $< 7,5$ мг/сут через 52 нед). Отмечена четкая тенденция к положительной динамике показателей качества жизни (шкала FACIT-Fatigue и SF-36), особенно в исследовании BLISS-52 и при использовании белимумаба в дозе 10 мг/кг.

По данным суммарного анализа пациентов, вошедших в исследования BLISS-52 и BLISS-76, через 52 нед

Таблица 5 – Эффективность белимумаба при СКВ по данным исследований фазы III

Показатель	BLISS-52			BLISS-76		
	ПЛ + стандартная терапия (n=287)	белимумаб 1 мг/кг + стандартная терапия (n=288)	белимумаб 10 мг/кг + стандартная терапия (n=290)	ПЛ + стандартная терапия (n=275)	белимумаб 1 мг/кг + стандартная терапия (n=271)	белимумаб 10 мг/кг + стандартная терапия (n=273)
Первичные конечные точки эффективности: SRI (52-я неделя), %	44	51	58	34	41 (p=0,104)	43 (p=0,021)
ОШ (95% ДИ) по сравнению с ПЛ		1,6 (1,1-2,2) (p=0,0129)	1,8 (1,3-2,6) (p=0,0006)		1,3 (0,9-1,9) (p=0,104)	1,5 (1,3-2,6) (p=0,0207)
Компоненты SRI:						
- пациенты со снижением SS >4, %	46	53	58	36	43	47
ОШ (95% ДИ) по сравнению с ПЛ		1,51 (1,07-2,1) (p=0,0189)	1,71 (1,2-2,4) (p=0,0024)		1,36 (0,96-1,93) (p=0,0869)	1,63 (1,115-2,32) (p=0,0062)
- пациенты с отсутствием ухудшения индекса BILAG, %	73	79	81	65	75	69
ОШ (95% ДИ) по сравнению с ПЛ		1,38 (0,93-2,04) (p=0,1)	1,62 (1,09-2,42) (p=0,01)		1,63 (1,12-2,37) (p=0,0108)	1,2 (0,84-1,73) (p=0,3)
- пациенты с отсутствием ухудшения PGA, %	69	79	80	63	73	69
ОШ (95% ДИ) по сравнению с ПЛ		1,68 (1,15-2,47) (p=0,0078)	1,74 (1,18-2,55) (p=0,0048)		1,6 (1,11-2,30) (p=0,012)	1,32 (0,92-1,9) (p=0,125)
Вторичные конечные точки эффективности:						
- обострение СКВ через 52 нед*	84	126	119	82	85	84
ОШ (95% ДИ) по сравнению с ПЛ		0,75 (0,62-0,90) (p=0,0026)	0,76 (0,63-0,9) (p=0,0036)		0,89 (0,74-1,08) (p=0,2324)	0,93 (0,78-1,13) (p=0,4796)
- SRI через 76 нед				32	39	39
ОШ (95% ДИ) по сравнению с ПЛ					1,3 (0,9-1,9) (p=0,1)	1,3 (0,9-1,9) (p=0,13)
Снижение дозы преднизолона >25% до <7,5 мг/сут**, %	12	20,6	18,6	12,7	19,2	17,5
Примечания. * – среднее время до первого обострения (дни); ** – между 40-й и 52-й неделями. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.						

улучшение мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений (домены BILAG и SELENA-SLEDAI), а также уменьшение выраженности иммунологических нарушений (домен SELENA-SLEDAI) значительно чаще отмечались у пациентов, получавших белимумаб (дозы 1 и 10 мг/кг), чем при приеме ПЛ [35]. У существенно меньшего числа пациентов наблюдалась отрицательная динамика со стороны более редко наблюдавшихся исходно (<16%) форм органной патологии, таких как васкулит, поражение ЦНС, а также гематологических и почечных нарушений.

Особый интерес представляет положительная динамика иммунологических показателей, анализ которой подтверждает клинические данные о выраженном иммуномодулирующем действии препарата (см. табл. 6). Так, по данным W. Stohl и соавт. [36], на фоне лечения белимумабом (анализ пациентов, вошедших в исследования BLISS-52 и BLISS-75) наблюдается нормализация биомаркеров, отражающих активность СКВ, а именно

– гипергаммаглобулинемии, титров аутоантител (антител к ДНК, SM-антигену, антирибосомальных антител и антител к кардиолипину), а также увеличение концентрации С3- и С4-компонентов комплемента. Кроме того, отмечено снижение (на 20–25%) общего числа В-клеток и определенных субпопуляций В-лимфоцитов (наивных и активированных В-клеток и плазматических клеток), в то время как уровень В-клеток памяти (CD20+/CD27+), а также CD4+ и CD8+ Т-клеток не менялся. Интересно, что число В-клеток памяти транзиторно увеличивалось к концу 8-й недели, а затем возвращалось к исходному уровню.

По данным R.F. van Vollenhoven и соавт. [37], эффективность белимумаба у пациентов с высоким исходным значением индекса SELENA-SLEDAI (M0), гипокомплементемией и увеличением уровня анти-дсДНК (по сравнению с ПЛ) была существенно выше, чем в общей популяции пациентов, получавших белимумаб. Кроме того, в этой подгруппе пациентов наблюдалось существенное улучшение отдаленных исходов, таких как

Таблица 6 – Динамика иммунологических показателей на фоне лечения белимумабом и ПЛ по данным РПКИ

Показатель	Фаза II		BLISS-52			BLISS-76		
	бели- муаб (n=336)	ПЛ (n=113)	белиму- маб 1 мг/ кг (n=288)	белиму- маб 10 мг/кг (n=290)	ПЛ (n=287)	бели- муаб 1 мг/кг (n=271)	белиму- маб 10 мг/кг (n=273)	ПЛ (n=275)
Нормализация С3 (52-я неделя), %			22,7 (p=0,1046)	34,2 (p=0,0005)	14,1	34,2	43,5 (p<0,01)	20,8
Среднее изменение С3 от исходного к 52-й неделе, %	-2,1 (p=0,0362)	-6,5	2,74 (p=0,0012)	5,6 (p<0,0001)	-3,0			
Нормализация сниженного С4 (52-я неделя)			36,2 (p=0,0024)	42,9 (p<0,0001)	19,3	33,3 (p<0,001)	46,2 (p<0,001)	17,2
Среднее изменение С4 от исходного к 52-й неделе	22,7 (p<0,0001)	7,7	21,8 (p<0,0001)	30,4 (p<0,0001)	0,0			
Анти-дсДНК (переход от позитивного к нега- тивному результату), %	14,6 (p=0,0119)	4,4	13,4 (p=0,0145)	17,0 (p=0,0008)	5,7	17,0 (p<0,05)	14,5	8,3

Таблица 7 – Частота НЯ (%) на фоне лечения белимумабом и ПЛ (фазы II и III)

Нежелательные явления	Стандартная терапия + ПЛ (n=675)	Стандартная терапия + белимумаб 1 мг/кг (n=673)	Стандартная терапия + белимумаб 10 мг/кг (n=674)
Всего	92,4	93,0	92,7
Тяжелые НЯ	15,9	18,6	17,4
НЯ (>10%):			
головная боль	20,7	20,5	21,1
ОРВИ	10,3	19,0	17,5
артралгии	16,6	14,9	16,2
тошнота	12,1	13,1	12,9
мочевая инфекция	12,1	13,7	12,9
диарея	9,2	12,0	11,9
недомогание	10,4	10,5	9,8
Тяжелые НЯ (>1%)	15,9	18,6	17,4
По крайней мере одно НЯ:			
пневмония	1,5	1,0	0,9
фебрильная лихорадка	0,4	0,7	1,3
мочевая инфекция	0,6	1,0	0,7
целлюлит	0,3	1,0	0,1

частота обострений, потребность в ГК и качество жизни. Это соответствует материалам предыдущих исследований, в которых было показано, что увеличение числа плазматических клеток коррелирует с активностью СКВ [38], а высокий уровень анти-дсДНК и снижение концентрации комплемента ассоциируются с активностью СКВ и риском развития обострений [39, 40].

Нежелательные явления

По данным РПКИ, белимумаб хорошо переносится, наиболее частыми НЯ были инфекционные осложнения, боли в суставах, головные боли, диарея, тошнота, изредка наблюдались инфузионные реакции, нейтро-

пения и тромбоцитопения (табл. 7). Частота летальных исходов была выше в группах белимумаба, чем ПЛ (0,7 и 0,9% против 0,4%). Очень редко отмечалось развитие тяжелых инфекций и депрессии, однако психические нарушения чаще имели место на фоне белимумаба, чем ПЛ (0,8% против 0,4%). В целом частота НЯ в группах пациентов, леченных белимумабом, не отличалась от таковой в группе ПЛ. Материалы, касающиеся очень хорошей переносимости белимумаба, полученные в процессе РПКИ, были подтверждены в открытой фазе (в течение 4–6 лет) этих исследований [41]. Важно, что на фоне лечения белимумабом (в отличие от РТМ) не наблюдается снижения эффективности вакцинации против пневмококка, столбняка и гриппа [42]. Безопасность комбинированной терапии белимумабом и циклофосфамидом или ГИБП (например, РТМ) требует дальнейшего изучения.

В заключение необходимо подчеркнуть, что, несмотря на умеренную эффективность белимумаба при СКВ, в первую очередь у пациентов с иммунологически активным вариантом заболевания, но без тяжелых потенциально смертельных проявлений (волчаночный нефрит, поражение ЦНС), разработка и внедрение препарата в клиническую практику – это важный шаг вперед в отношении совершенствования фармакотерапии этого заболевания. В настоящее время только на фоне лечения белимумабом были получены достоверные положительные результаты РПКИ, позволившие зарегистрировать этот препарат для лечения СКВ. В то же время место белимумаба в реальной клинической практике требует дальнейшего изучения. Учитывая данные клинических исследований и механизм действия (подавления накопления патологи-

ческих аутореактивных В-клеток и синтеза аутоантител), создается впечатление, что белимуаб – перспективный препарат для замедления прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ, индуцированной высокими дозами ГК, циклофосфамидом или РТМ, для оптимизации поддерживающей терапии ГК, снижения риска необратимого повреждения внутренних органов. Четкая связь между эффективностью белимуаба и иммунными биомаркерами активности СКВ, а также этническими характеристиками пациентов (белимуаб менее эффективен у представителей негроидной расы) открывает новые перспективы в персонализации терапии этого заболевания, повышает значимость стандартизованного иммунологического обследования больных, должно стимулировать поиск новых биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии.

Создание белимуаба ознаменовало новую эру в лечении СКВ, связанную с началом широкого применения ГИБП и созданием нового класса лекарственных препаратов – ингибиторов BlyS, которые могут иметь важный терапевтический потенциал не только при СКВ, но и при широком круге аутоиммунных заболеваний человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова и В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;419–46
- 2 Rahman A., Isenberg D.A. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929–39
- 3 Helmick C.G., Felson D.T., Lawrence R.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthr Rheum* 2008;58:15–25
- 4 Pons-Estel G.J., Alarcon G.S., Scofield L. et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthr Rheum* 2010;39:257–68
- 5 Manson J.J., Ma A., Rogers P. et al. Relationship between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-alpha-actin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: A prospective longitudinal study. *Arthr Res Ther* 2009;11:R154
- 6 Системная красная волчанка. В кн.: Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;429–81
- 7 Wallace D.J. Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *BMC Med* 2010;8:77
- 8 Соловьев С.К., Торгашина А.Г., Насонов Е.Л. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2012;119–52
- 9 Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J. et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthr Rheum* 2010;62:222–33
- 10 Rovin B.R., Furie R., Latinis K. et al. Efficacy and safety of Rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the LUPIS Nephritis Assessment with Rituximab (LUNAR) study. *Arthr Rheum* 2011, June 10 [Epub. ahead of print]
- 11 Bruce I.N. Re-evaluation of biologic therapy in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(3):273–7
- 12 FDA approves Benlysta to treat lupus. [Last accessed on 2011 Mar 28]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm246489.htm>
- 13 European Medicines Agency. Benlysta: belimumab. 9cited August 8, 2011). Available from: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines.002015/human_med_001466.jsp&mid=WC0bac058001d124
- 14 Merrill J.T. Ending the 50-year drought of FDA drug approval for SLE. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2011;69:238–42
- 15 Stohl W. The discovery and development of belimumab: the anti-BlyS-lupus connection. *Nature Biotechnol* 2012;30:69–77
- 16 Littman B.H. Translation strategies to implement personalized medicine: rheumatoid arthritis examples. *Personal Med* 2009;6:429–37
- 17 Lied G.A., Berstad A. Functional and clinical aspects of the B-cell-activation factor (BAFF): a narrative review. *Scand J Immunol* 2011;73:1–7
- 18 Moore P.A., Belvedere O., Orr A. et al. BlyS: Member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science* 1999;285:260–3
- 19 Schneider P., MacKay F., Steiner V. et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med* 1999;189:1747–56
- 20 Tremblay J.F., Hao Y., Stadanlick J.E. et al. The BlyS family: Toward a molecular understanding of B cell homeostasis. *Cell Biochem Biophys* 2009;53:1–16
- 21 Cancro M.P. The BlyS/BAFF family of ligands and receptors: Key targets in the therapy and understanding of autoimmunity. *Ann Rheum Dis* 2006;65:34–6
- 22 Mackay F., Woodcock S.A., Lawton P. et al. Mice Transgenic for BAFF Develop Lymphocytic Disorders along with Autoimmune Manifestations. *J Exp Med* 1999;190:1697–710
- 23 Gross J.A., Johnston J., Murdi S. et al. TACI and BCMA are receptors for TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature* 2000;404:995–9
- 24 Stohl W., Metyas S., Tan S.M. et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: Longitudinal observations. *Arthr Rheum* 2003;48:3475–86
- 25 Petri M., Stohl W., Chatham W. et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2008;58:2453–9
- 26 Sanz I. Targeting B cell in SLE: good news at last. *Nat Rev Rheum*, 2011 [Epub. ahead of print]
- 27 Halpern W.G., Lappin P., Zanardi T. et al. Chronic administration of belimumab, a BlyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicologic effects. *Toxicol Sci* 2006;91:586–99
- 28 Baker K.P., Edwards B.M., Main S.H. et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthr Rheum* 2003;48:3253–65
- 29 Label approved on 03/10/2011 (PDF) for BENLYSTA, BLA no. 125370 [Last accessed 2011 Mar 28]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125370s00001bl.pdf
- 30 Furie R., Stohl W., Ginzler E.M. et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BlyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Res Ther* 2008;10:R109
- 31 Wallace D.J., Stohl W., Ginzler E.M. et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2009;61:1168–78
- 32 Furie R.A., Petri M.A., Wallace D.J. et al. Novel

evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthr Rheum* 2009;61:1143–51

33 Navarra S.V., Guzman R.M., Gallacher A.E. et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–31

34 Furie R., Petri M., Zamani E. 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. *Arthr Rheum* 2011;63:3918–30

35 Manzi S., Sanchez-Guerrero J., Merrill J.T. et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2012;May 1 [Epub. ahead of print]

36 Stohl W., Hiepe F., Latinis K.M. et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in the patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2012;64:2328–37

37 Van Vollenhoven R.F., Petri M.A., Cervera R. et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;5 April [Epub. ahead of print]

38 Jacobi A.M., Odendahl M., Reiter K. et al. Correlation between circulating CD29high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2003;48:1332–42

39 Petri M., Singh S., Tesfayone H. et al. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheum* 2009;36:2476–80

40 Tseng C.E., Buyon J.P., Kim M. et al. The effect of moderate dose corticosteroids in preventing of severe flares in patients with sero-logically active, but clinically stable systemic lupus erythematosus: finding of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2006;54:3623–22

41 Merrill J.T., Ginzler E.M., Wallace D.J. et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2012;May 24 [Epub. ahead of print]

42 Chatham W., Wallace D.J., Stohl W. et al. Effect of belimumab on vaccine antigen antibodies to influenza, pneumococcal, and tetanus vaccines. In patients with systemic lupus erythematosus in the BLISS-76 trial. *J Rheum* 2012;39:1632–40

ТҰЖЫРЫМ

**Е.Л. НАСОНОВ, Т.М. РЕШЕТНЯК, Л.Н. ДЕНИСОВ,
М.Л. СТАНИСЛАВ, С.К. СОЛОВЬЕВ**

*РМФА «Ревматология ғылыми-зерттеу институты»
Федералдық мемлекеттік бюджеттік мекемесі,
Мәскеу қ.*

БЕЛИМУМАБ: ЖҮЙЕЛІ ҚЫЗЫЛЖЕГІНІ ЕМДЕУДЕГІ ІЛГЕРІЛЕУШІЛІК

Мақалада соңғы 50 жыл ішінде тұңғыш жасалған жүйелі қызылжегіні (ЖҚ) емдеуге арналған препарат - Бенлистаның (белимумаб) негізіне алынған ЖҚ-ның патогенезін түсінудегі жаңа деректер сипатталады. В-лимфоцитарлық ынталандырғыштың (B lymphocyte stimulator – BLYS) В-жасушаларының тіршілігін цитокинді реттеудің, пролиферациялаудың және саралаудың маңызды құрамдасының ашылуы ЖҚ емдеуге арналған толықтай адамның рекомбинатты моноклональдық антиденесін жасауға алып келді. Белимумаб – ЖҚ ауруының белсенділігін бақылауға; ЖҚ ремиссиясының өршуін баяулату мен ұстап тұруға; қолдаушы емді глюкокортикостероидтермен оңтайлауға; ішкі ағзалардың болмай қоймайтын зақымдану тәуекелін азайтуға арналған келешегі зор препарат. Мақалада 10 жылдан астам уақыттан бері жалғасып келе жатқан белимумабтың клиникалық зерттеулері нәтижелері сипатталған және ресейлік ревматологиялық орталықтар қатысқан 4 рандомизацияланған плацебалық бақылаушы клиникалық зерттеу (РПКЗ) қамтылған.

Негізгі сөздер: жүйелі қызылжегі (ЖҚ), ЖҚ ауруының белсенділігі, белимумаб, бенлиста, моноклональдық антидене, SELENA-SLEDAI индексі, BLISS-52 және BLISS-76 зерттеулер, ЖҚ белсенділігін бақылау.

SUMMARY

**Ye.L. NASSONOV, T.M. RESHETNYAK,
L.D. DENISOV, M.L. STANISLAV, S.K. SOLOVIYEV**
*Federal State Budgetary Institution «Scientific
Research Institute for Rheumatology» RAMS,
Moscow c.*

BELIMUMAB: PROGRESS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS TREATMENT

This article describes the new data in identifying of pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE), based on which Benlista (Belimumab), the drug for SLE treatment first in recent 50 years, has been developed. Identification of the essential component of cytokine functioning control, proliferation and differentiation of B cells of B-lymphocyte stimulator (B lymphocyte stimulator - BLYS) led to development of fully human recombinant monoclonal antibody for SLE treatment. Belimumab is an advanced drug for control of SLE activity; progression deceleration and SLE remission maintenance; optimization of supporting therapy by gluco-corticosteroid; risk reduction of permanent damage to internal organs. The article describes the results of Belimumab clinical trials, which have been lasting more than 10 years with Russian rheumatology centers involved and include 4 randomized placebo-controlled clinical studies (RPCS).

Key words: systemic lupus erythematosus (SLE), SLE activity, belimumab, benlista, monoclonal antibodies, SELENA-SLEDAI index, trials BLISS-52 and BLISS-76, SLE activity control.