

Точка зрения на применение анифролумаба у больных системной красной волчанкой с недостаточной эффективностью стандартной терапии в реальной клинической практике.

Комментарии российских экспертов

Асеева Е.А.¹, Соловьев С.К.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Системная красная волчанка (СКВ) — гетерогенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся непредсказуемыми обострениями и исходом. Многие пациенты с СКВ, получающие стандартную терапию (СТ), не могут достичь рекомендуемой цели лечения — ремиссии или низкой активности заболевания (Lupus Low Disease Activity State, LLDAS). В настоящее время сохраняется высокий уровень неудовлетворенности СТ СКВ, особенно длительным лечением глюкокортикоидами и иммунодепрессантами. Недавно одобренный препарат, антагонист рецептора интерферона I типа, анифролумаб (АФМ), может стать перспективным у пациентов с СКВ с недостаточным ответом на СТ. Исследования эффективности АФМ III фазы продемонстрировали более высокую частоту достижения ремиссии и низкой активности LLDAS у пациентов, получавших АФМ по сравнению с плацебо.

В настоящей публикации представлены комментарии российских экспертов к статье Y. Tanaka «Точка зрения на применение анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой с недостаточной эффективностью стандартной терапии в реальной клинической практике» («Viewpoint on anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus and a high unmet need in clinical practice»).

Ключевые слова: системная красная волчанка; стандартная терапия; анифролумаб.

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaaseeva@mail.ru

Для ссылки: Асеева ЕА, Соловьев СК, Решетняк ТМ, Лила АМ. Точка зрения на применение анифролумаба у больных системной красной волчанкой с недостаточной эффективностью стандартной терапии в реальной клинической практике. Комментарии российских экспертов. Современная ревматология. 2024;18(3):122–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-122-127

Position on the use of anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus with insufficient efficacy of standard therapy in real-life clinical practice.

Comments from Russian experts

Aseeva E.A.¹, Soloviev S.K.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous autoimmune disease characterized by unpredictable exacerbations and outcome. Many SLE patients receiving standard therapy (ST) do not achieve the recommended treatment goal of remission or Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). Currently, there is still great dissatisfaction with ST in SLE, especially with long-term treatment with glucocorticoids and immunosuppressants. The recently approved type I interferon receptor antagonist anifrolumab (AFM) may be promising in SLE patients who do not respond adequately to ST. Phase III efficacy studies of AFM have demonstrated higher remission rate and lower LLDAS activity in patients treated with AFM compared to placebo.

This publication contains comments from Russian experts on the article by Y. Tanaka “Viewpoint on anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus and a high unmet need in clinical practice”.

Keywords: systemic lupus erythematosus; standard therapy; anifrolumab.

Contact: Elena Aleksandrovna Aseeva; eaaseeva@mail.ru

For reference: Aseeva EA, Soloviev SK, Reshetnyak TM, Lila AM. Position on the use of anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus with insufficient efficacy of standard therapy in real-life clinical practice. Comments from Russian experts. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(3):122–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-122-127

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ / RECOMMENDATIONS OF THE EXPERTS

В 2023 г. вышла статья У. Тапака [1], в которой представлена точка зрения автора на показания к применению анифрулумаба (АФМ) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в реальной клинической практике. Ниже мы приводим адаптированный перевод данной статьи с комментариями российских экспертов-ревматологов.

СКВ представляет собой хроническое гетерогенное аутоиммунное заболевание с непредсказуемым течением и исходом [1, 2]. Около 5 млн человек во всем мире страдают той или иной формой волчанки, причем примерно в 70% случаев наблюдается поражение жизненно важных органов [3]. СКВ сложно диагностировать и лечить, главным образом из-за гетерогенности клинических симптомов и рецидивирующе-ремиттирующего течения [4, 5]. Примерно у 30–50% пациентов с СКВ в первые 5 лет после установления диагноза развивается необратимое повреждение органов (НПО), что может быть связано с обострением заболевания или лечением глюкокортикоидами (ГК), которые вызывают долговременную токсичность, ассоциированную с увеличением смертности [6, 7].

Комментарии. По данным недавно проведенного в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им В.А. Насоновой) исследования, у 35% пациентов в Российской Федерации верификация диагноза СКВ после появления ее первых признаков занимает ≥ 2 года из-за их неспецифичности, особенно при хроническом течении заболевания. В клинической картине чаще преобладает поражение суставов (88%), кожи и слизистых оболочек (61%), волчаночный нефрит (ВН) встречается в 48% случаев, серозит и гематологические нарушения — в 39%, поражение нервной системы — в 15%. У 77% больных наблюдается рецидивирующе-ремиттирующее течение СКВ, когда период относительного спокойствия и низкой активности (Lupus Low Disease Activity State, LLDAS) сменяется обострением. У 56% из 400 обследованных пациентов выявлены различные НПО: катаракта — у 27%, поражение костно-мышечной системы — у 24% (в результате развития остеопороза, асептических некрозов и артропатии Жаку), поражение сердечно-сосудистой системы — у 19% (в основном за счет вовлечения клапанного аппарата сердца, развития стенокардии, инфаркта миокарда и кардиомиопатии). Реже регистрировались сахарный диабет (4%), ранняя менопауза (4%) и венозные тромбозы (12%) [8].

Стандартная терапия (СТ) при СКВ включает широкий спектр иммунодепрессантов (ИД) и ГК, которые являются основой лечения обострений; однако ГК, даже в низких дозах, вызывают повышение риска повреждения органов [9, 10]. Кроме того, примерно у трети пациентов с активной СКВ наблюдается недостаточный ответ на лечение [11, 12].

Комментарии. Действительно, в реальной клинической практике значимая роль все еще отводится использованию ГК. Причем нередко применяются дозы, не соответствующие активности заболевания. В структуре НПО в нашем исследовании преобладали изменения, связанные с длительным приемом ГК или их высокими дозами. Повышение дозы ГК в дебюте заболевания (особенно >40 мг/сут в пересчете на преднизолон) и увеличение длительности их использования сопровождалось повышением индекса повреждения (ИП) [8].

Чрезвычайно важное клиническое значение имеет достижение низкой поддерживающей дозы ГК или их отмена

[9]. Актуальной целью лечения пациентов с СКВ в последнее время является контроль заболевания без повышения дозы ГК [11, 12]. Для лечения СКВ зарегистрированы только два генно-инженерных биологических препарата (ГИБП) — белимумаб (БЛМ) и АФМ. Рекомендации по лечению СКВ включают использование БЛМ, но пока не предлагают назначать недавно одобренный АФМ [12].

Комментарии. Статья была опубликована автором до выхода в свет новых рекомендаций EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2023 г. по ведению пациентов с СКВ. Согласно им, АФМ показан пациентам, не отвечающим на лечение гидроксихлорохином (ГКХ, в виде монотерапии или в сочетании с ГК), или пациентам, которые не могут уменьшить дозу ГК ниже уровня, приемлемого для постоянного применения (1а/А) в качестве терапии первой линии при СКВ с обширным поражением кожи и выраженным полиартритом. АФМ в качестве дополнительной терапии при высокой степени активности предлагается использовать главным образом при выраженных изменениях кожи [10].

Рекомендации EULAR 2019 г. по лечению СКВ направлены на достижение ремиссии, купирование симптомов заболевания, профилактику НПО и улучшение качества жизни при применении минимальной дозы ГК [7, 11, 12]. В настоящее время существует множество определений ремиссии СКВ [13]. Наиболее приемлемой и широко используемой является дефиниция ремиссии СКВ DORIS (Definition of Remission in systemic lupus erythematosus) [13]. Полная ремиссия должна быть конечной целью лечения СКВ, и она достижима, но встречается нечасто. Ключевой промежуточной и первой достижимой целью терапии в этих случаях является LLDAS [14, 15]. LLDAS характеризуется уменьшением частоты обострений СКВ и накопления повреждений, а также улучшением показателей качества жизни, связанного со здоровьем [16, 17]. Около 25% пациентов с СКВ не могут достичь LLDAS, получая только СТ, что позволяет предположить неадекватный контроль заболевания и плохие конечные результаты [17].

Комментарии. Ремиссия при СКВ — очень амбициозная цель в курации пациентов, как и полная отмена ГК. В условиях Российской Федерации, с ее географическим простором и ограниченным количеством ревматологов на местах, она редко осуществима. Тем не менее достижение ремиссии СКВ или LLDAS должно быть целью терапии у каждого пациента с СКВ. Мы крайне редко можем добиться низкой активности заболевания без обострений на длительный период (от года и более) без применения ГИБП.

АМФ при СКВ

Терапия ГИБП обеспечивает новый терапевтический выбор для пациентов с СКВ. Хотя этиология СКВ до конца неясна, активация интерферона (ИФН) типа I — ключевое звено иммунопатогенеза СКВ, и у большинства пациентов с СКВ наблюдается гиперэкспрессия генов, индуцированных ИФН типа I [5]. АФМ представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, специфически воздействующее на α -субъединицу рецептора ИФН типа I и тем самым блокирующее всю передачу сигналов ИФН типа I, которая является главным фактором иммунной дисрегуляции

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ / RECOMMENDATIONS OF THE EXPERTS

и воспаления при СКВ [18–23]. На основе результатов фазы 2b MUSE и исследований фазы III TULIP-1 и TULIP-2 [21–25] Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило АФМ для лечения взрослых пациентов с СКВ со средней и высокой активностью, получающих СТ [26].

Комментарий. В Российской Федерации АФМ зарегистрирован 27 февраля 2023 г. и показан в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов со средней и высокой степенью активности СКВ при наличии аутоантител и недостаточном ответе на СТ [19, 20]. АФМ был предоставлен ряду ревматологических центров Москвы, Санкт-Петербурга, Оренбурга, Новосибирска, Саратова, Волгограда и Ростова-на-Дону по программе раннего доступа. Всего в настоящее время в нашей стране по программе раннего доступа лечение АФМ получили 48 пациентов с СКВ, из них 21 – в НИИР им. В.А. Насоновой [19].

Долгосрочная безопасность и переносимость АФМ исследовались в плацебо-контролируемой продленной фазе III исследования TULIP – TULIP-LTE (Long-Term Extension) [25]. В течение 4 лет лечение АФМ хорошо переносилось и имело приемлемый профиль безопасности, в то же время частота развития опоясывающего герпеса и COVID-19 на фоне терапии АФМ оказалась выше, чем при использовании плацебо [25]. Исследование TULIP-LTE также показало, что у пациентов, длительно применявших АФМ, сохранялось снижение активности заболевания и использовались более низкие дозы ГК, вплоть до их отмены [25]. Кроме того, в post hoc анализе TULIP-LTE лечение АФМ было связано с более частым достижением LLDAS и большей кумулятивной продолжительностью LLDAS [25].

Комментарий. Нами были получены сопоставимо хорошие результаты при лечении АФМ пациентов с СКВ в течение

6 мес. У них наблюдалось значимое улучшение состояния по индексу активности и повреждения при красной кожной волчанке CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index) и индексу активности СКВ SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) в среднем по группе уже с 3-го месяца лечения ($p < 0,0001$). К 6-му месяцу терапии LLDAS соответствовали 62% пациентов. Выявлено статистически значимое снижение уровня антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), повышение концентрации компонентов комплемента. Не отмечено нарастания числа НПО. Среднесуточная доза ГК значимо уменьшена уже к 3-му месяцу лечения, при этом положительная динамика сохранялась к 6-му месяцу терапии ($p < 0,001$). Инфузионных реакций не наблюдалось. Препарат был отменен только у 1 пациента в связи с развитием тяжелого опоясывающего герпеса.

Группы больных СКВ с неудовлетворительным эффектом СТ

Эта статья, основанная на данных недавних клинических исследований и личном клиническом опыте, предоставит врачам больше информации для выявления пациентов, у которых добавление АФМ к СТ может быть особенно полезным в отсутствие обновленных рекомендаций. В исследованиях MUSE и TULIP получены ценные результаты, свидетельствующие о хорошей эффективности и удовлетворительной безопасности АФМ у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением СКВ, находящихся на СТ [21–25]. На основании данных этих исследований можно предположительно выделить четыре группы пациентов для назначения АФМ в реальной клинической практике (см. рисунок).

Факторами риска неблагоприятного исхода СКВ считаются: ранний возраст начала заболевания, наличие высокой иммунологической активности, неевропейская раса, наличие антител к фосфолипидам (АФЛ) и высокая активность СКВ. Прогноз заболевания в этом случае обусловлен более высокой частотой поражения жизненно важных органов и систем [5,

Группа пациентов	Особенность течения заболевания	Основание добавления АФМ к СТ
 1	Высокий риск раннего повреждения органов: ранний возраст начала СКВ, неевропейская раса, позитивность по анти-дсДНК и АФЛ, высокая активность в дебюте заболевания	Раннее назначение АФМ у пациентов с высоким риском повреждения органов позволяет быстрее снизить дозу ГК и потенциально уменьшить риск развития повреждений
 2	Невозможность достижения низкой активности СКВ (LLDAS)	Добавление АФМ дает возможность достичь низкой активности СКВ (LLDAS) согласно концепции T2T
3а  3б	Низкая активность СКВ (LLDAS) достигнута, но развивается незначительное обострение или низкая активность СКВ неустойчива на фоне СТ	Добавление АФМ позволяет удерживать состояние низкой активности и купировать обострение без использования ГК
 4	Низкая активность СКВ (LLDAS) достигнута, но есть желание снизить дозу или отменить ГК	Добавление АФМ помогает снизить дозу или отменить ГК

Четыре группы пациентов с умеренной и высокой активностью СКВ, которым показано добавления АФМ к СТ [1]
Four groups of patients with moderate and high activity of SLE in whom the additional administration of AFM to ST is indicated [1]

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ / RECOMMENDATIONS OF THE EXPERTS

27, 28]. ВН является тяжелым проявлением СКВ, которое встречается примерно у 50% пациентов. Его развитие связано с высоким риском повышенной смертности [29]. ГКХ рекомендуется использовать на этапах индукционной и последующей терапии у всех пациентов с СКВ при отсутствии противопоказаний [7]. Применение ИД, включая микрофинолата мофетил (ММФ) или инфузии циклофосфамида (ЦФ), также рекомендовано в рамках индукционной терапии у пациентов с поражением жизненно важных органов, в первую очередь с ВН [29]. Однако и ММФ, и инфузии ЦФ потенциально обладают высокой токсичностью, назначение этих препаратов у части пациентов ограничено [6]. Таким образом, по-прежнему существует острая необходимость в других эффективных препаратах для пациентов с тяжелым течением СКВ, высоким риском развития угрожающих жизни состояний [9]. БЛМ в настоящее время является единственным ГИБП, одобренным FDA и ЕМА (European Medicines Agency) для взрослых пациентов с активным ВН, получающих СТ [30]. Вместе с тем, по данным исследования TULIP-LN (Lupus Nephritis) фазы II, повышенная доза АФМ оказалась эффективной у пациентов с ВН [31, 32].

Комментарии. Несомненно, автор имеет право на свою точку зрения относительно применения АФМ для лечения ВН. Однако пока не закончен этап международных клинических исследований по этим показаниям, мы не можем обсуждать применение АФМ у таких больных. Но есть категория пациентов с дебютом в молодом возрасте, неевропеидной расы с крайне высокой иммунологической активностью, с поражением кожи >18% площади поверхности тела, полиартритом, серозитом, эндокардитом Либмана–Сакса, у которых мы предполагаем плохой прогноз. Почему бы в этом случае не добавить АФМ?

Установлена эффективность АФМ на 52-й неделе в нескольких подгруппах взрослых пациентов с СКВ умеренной – тяжелой степени тяжести, в том числе с проявлениями, указывающими на худший общий прогноз, а также с более короткой продолжительностью заболевания [33, 34]. По оценке ответа BICLA (British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment – индекс Британской группы для комбинированной оценки СКВ), post hoc анализ показал, что АФМ был эффективен после 52 нед лечения у пациентов как с длительностью СКВ >2 лет, так и с недавно возникшим заболеванием, давностью ≤2 лет [35, 36]. Назначение АФМ способствовало более выраженному снижению дозы ГК при сохранении контроля над заболеванием и меньшем риске развития НПО, прогрессирования и смерти по сравнению с плацебо [1, 37, 38].

Следующая группа – это пациенты со средней и высокой активностью СКВ, у которых не удалось достичь LLDAS при СТ. Новая парадигма «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) в значительной степени изменила оценку результатов СТ у пациентов с СКВ [6, 21, 38]. Однако достижение LLDAS с помощью СТ остается проблемой для пациентов со средней и высокой активностью СКВ, которые имеют худший прогноз и нуждаются в новых подходах к терапии [39–41].

В post hoc анализе объединенных исследований TULIP-1/TULIP-2 15,3% пациентов, получавших АФМ, достигли ремиссии по DORIS к 52-й неделе по сравнению с 7,6% пациентов группы плацебо ($p=0,0013$), причем ремиссия наблюдалась

уже на 32-й неделе терапии, что позволяет предположить более раннее наступление ремиссии по DORIS при лечении АФМ [24]. В post hoc анализе MUSE к 52-й неделе LLDAS была зарегистрирована у 39,4% пациентов, получавших АФМ, и у 16,7% больных, использовавших плацебо ($p<0,001$) [40]. В объединенном анализе TULIP-1/TULIP-2 к 52-й неделе получены аналогичные результаты [24]. В post hoc анализе объединенных данных TULIP и TULIP-LTE по частоте достижения LLDAS назначение АФМ превосходило плацебо на протяжении всех 4 лет исследования [25]. Результаты исследований MUSE и TULIP демонстрируют преимущество добавления АФМ к СТ для достижения как минимум LLDAS по сравнению с применением только СТ у пациентов с умеренным и тяжелым течением заболевания [21, 22, 24, 38, 40, 41]. В совокупности эти данные позволяют предположить, что ремиссия по DORIS и LLDAS является реальной целью при назначении АФМ. Даже после достижения низкой активности заболевания или ремиссии у 20–25% пациентов с СКВ в течение 1–2 лет и у 40–66% в течение 5–10 лет возникает обострение заболевания [24, 42]. У пациентов с обострениями низкая активность носит нестойкий характер и, как правило, наблюдается поражение не жизненно важных органов [16]. Применение АФМ по сравнению с плацебо существенно снижает частоту обострений у пациентов со средней и высокой степенью активности СКВ с недостаточной эффективностью СТ [24, 41]. Важно учитывать, что обострения у пациентов, получавших плацебо, проявлялись в виде поражения кожи и слизистых оболочек (27%), в то время как при назначении АФМ такие обострения отмечались реже (23%) [24]. Высокая эффективность АФМ в отношении купирования рефрактерных к СТ поражений кожи при СКВ была подтверждена в нескольких исследованиях [39–40]. Достижение стойкой низкой активности СКВ в значительной степени зависит от длительности применения АФМ. Так, по данным TULIP-LTE, использование АФМ в течение 3 лет было связано с более продолжительным кумулятивным временем LLDAS по сравнению с таковым на фоне только СТ [24].

Комментарии. 62% из 21 пациента с СКВ, включенного в программу раннего доступа и наблюдавшегося в НИИР им. В.А. Насоновой, к 6-му месяцу лечения соответствовали критериям низкой активности заболевания LLDAS. Это отличный результат, учитывая, что в исследование отбирали резистентных к СТ пациентов [19, 20].

У пациентов, достигших LLDAS, но с частыми обострениями применение АФМ может стать альтернативной стратегией лечения для снижения частоты обострений по сравнению с краткосрочным увеличением дозы ГК, а в долгосрочной перспективе будет способствовать значительному уменьшению поддерживающей дозы ГК. Кроме того, более раннее назначение АФМ значительно снижает риск обострений, повышает возможность достижения низкой активности СКВ у больных с поражением суставов и кожи и является более эффективным, чем увеличение дозы ГК [1, 6, 43–45].

Таким образом, достижение цели терапии у больных СКВ требует дополнительных терапевтических подходов, которые позволят добиться LLDAS и/или ремиссии и снизить дозу или отменить ГК, и назначение АФМ полностью отвечает этим задачам (см. рисунок). На основании представленных данных можно предположить, что терапия АФМ позволит

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ / RECOMMENDATIONS OF THE EXPERTS

пациентам с СКВ достичь ключевой цели лечения — уменьшения дозы ГК при сохранении контроля над заболеванием [6, 34, 35].

Заключение. Представленная нами для широкого обсуждения статья *Y. Tanaka* способствует лучшему пониманию места АФМ в лечении СКВ. Это не только пациенты с активной СКВ с наличием аутоантител и недостаточным ответом на СТ. Эксперты-ревматологи Российской Федерации полностью разделяют мнение автора статьи о расширенных показаниях для

назначения АФМ при СКВ, к которым относятся:

- высокий риск раннего повреждения органов;
- невозможность достижения низкой активности заболевания (LLDAS);
- достижение низкой активности заболевания (LLDAS) при риске обострения или неустойчивой низкой активности;
- достижение LLDAS и желание снизить дозу или полностью отменить ГК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tanaka Y. Viewpoint on anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus and a high unmet need in clinical practice. *RMD Open*. 2023 Aug;9(3):e003270. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003270.
2. Piga M, Arnaud L. The main challenges in systemic lupus erythematosus: where do we stand? *J Clin Med*. 2021 Jan 11;10(2):243. doi: 10.3390/jcm10020243.
3. Lupus Foundation of America. Lupus facts and statistics. 2016. <https://www.lupus.org/resources/lupus-facts-and-statistics>
4. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39.
5. Chambers SA, Allen E, Rahman A, et al. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48(6):673-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep062. Epub 2009 Apr 9.
6. Segura BT, Bernstein BS, McDonnell T, et al. Damage accrual and mortality over long-term follow-up in 300 patients with systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic British cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1; 59(3):524-533. doi: 10.1093/rheumatology/kez292.
7. 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):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089. Epub 2019 Mar 29.
8. Асеева ЕА. Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с системной красной волчанкой. Дисс. докт. мед. наук. Москва; 2023. 243 с. [Aseeva EA. Heterogeneity of clinical manifestations, course, outcomes and quality of life related to health in patients with systemic lupus erythematosus. Diss. doct. med. sci. Moscow; 2023. 243 p.]
9. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Sep;30(5):482-489. doi: 10.1097/BOR.0000000000000527.
10. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
11. Luijten R, Fritsch-Stork RD, Bijlsma JWJ, et al. The use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. After 60 years still more an art than science. *Autoimmun Rev*. 2013 Mar; 12(5):617-28. doi: 10.1016/j.autrev.2012.12.001. Epub 2012 Dec 8.
12. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl5):v29-v38. doi: 10.1093/rheumatology/keaa382.
13. Van Vollenhoven RF, Bertias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. 2021 Nov; 8(1):e000538. doi: 10.1136/lupus-2021-000538.
14. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726. Epub 2015 Oct 12.
15. Kandane-Rathnayake R, Golder V, Louthrenoo W, et al. Lupus low disease activity state and remission and risk of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective, multinational, longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022 Dec;4(12):e822-e830. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00304-6. Epub 2022 Oct 22.
16. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Hoi AYB, et al. Association of the lupus low disease activity state (LLDAS) with health-related quality of life in a multinational prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 20;19(1):62. doi: 10.1186/s13075-017-1256-6.
17. Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Hoi A, et al. 'Not at target': prevalence and consequences of inadequate disease control in systemic lupus erythematosus — a multinational observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2022 Mar 14;24(1):70. doi: 10.1186/s13075-022-02756-3.
18. Crow MK. Advances in understanding the role of type I Interferons in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Sep;26(5):467-74. doi: 10.1097/BOR.0000000000000087.
19. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА и др. Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба. Современная ревматология. 2023;17(6):14-21. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, et al. Portrait of a patient with systemic lupus erythematosus for the prescription of the type I interferon inhibitor anifrolumab. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):14-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-14-21
20. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Лиля АМ. Ингибитор рецепторов интерферона I типа (анифролумаб — «Сафнелло») в лечении пациентов с СКВ (описание клинических наблюдений). Поликлиника. 2023;(3-2):20-26. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, Lila AM. Type I interferon receptor inhibitor (anifrolumab — Safnelo) in the treatment of patients with SLE (description of clinical observations). *Poliklinika*. 2023;(3-2):20-26. (In Russ.)].
21. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18.
22. 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 Dec;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1. Epub 2019 Nov 11.
23. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962.
24. 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 Feb;75(2):253-265. doi: 10.1002/art.42392. Epub 2022 Nov 11.
25. Morand EF, van Vollenhoven R, Furie R, et al. Lupus low disease activity state attainment in the phase 3 placebo-controlled TULIP long-term extension trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(Suppl. 1):33-4.

- 10.1136/annrheumdis-2023-eular.1568
26. AstraZeneca. Saphnelo (anifrolumab) approved in the US for moderate to severe systemic lupus erythematosus. 2021. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/saphnelo-approved-in-the-us-for-sle.html>
27. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcon GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Aug;13(8):799-814. doi: 10.1080/1744666X.2017.1327352. Epub 2017 May 16.
28. Langham J, Barut V, Samnaliev M, et al. Disease severity, flares and treatment patterns in adults with systemic lupus erythematosus in the UK: a real-world observational retrospective cohort analysis. *Rheumatol Adv Pract*. 2021 Aug 27;5(3):rkab061. doi: 10.1093/rap/rkab061. eCollection 2021.
29. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, et al. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020 Aug;76(2):265-281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017. Epub 2020 Mar 24.
30. FDA. Benlysta, prescribing information. 2011. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125370s073,761043s013lbl.pdf
31. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Apr;81(4):496-506. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221478. Epub 2022 Feb 10.
32. Vital EM, Merrill JT, Morand EF, 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 Jul;81(7):951-961. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221425. Epub 2022 Mar 25.
33. Bruce IN, van Vollenhoven RF, Morand EF, et al. Sustained glucocorticoid tapering in the phase 3 trials of anifrolumab: a post-hoc analysis of the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Apr 3;62(4):1526-1534. doi: 10.1093/rheumatology/keac491.
34. 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 May;82(5):639-645. doi: 10.1136/ard-2022-222748. Epub 2023 Jan 23.
35. Kikuchi J, Hanaoka H, Saito S, et al. Lupus low disease activity state within 12 months is associated with favorable outcomes in severe active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):3777-3791. doi: 10.1093/rheumatology/keac002.
36. Morand EF, Trasieva T, Berglind A, et al. Lupus low disease activity state (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: post-hoc analysis of the phase IIb MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):e122. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214487. Epub 2018 Oct 29.
37. Adamichou C, Bertsias G. Flares in systemic lupus erythematosus: diagnosis, risk factors and preventive strategies. *Mediterr J Rheumatol*. 2017 Mar 28;28(1):4-12. doi: 10.31138/mjr.28.1.4. eCollection 2017 Mar
38. Furie R, Morand EF, Askanase AD, et al. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021 Jul;30(8):1254-1263. doi: 10.1177/09612033211014267. Epub 2021 May 12.
39. Flouda S, Sampatakaki E, Moysidou GS, et al. Anifrolumab for refractory skin disease in systemic lupus erythematosus (SLE): a single center case series. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(Suppl 1):1468. 10.1136/annrheumdis-2023-eular.6077
40. Khan MA, Khan FH, Khan HB, et al. Role of anifrolumab in refractory cutaneous manifestations of lupus erythematosus: a case series and literature review. *Cureus*. 2023 May 27;15(5):e39553. doi: 10.7759/cureus.39553. eCollection 2023 May.
41. Plüß M, Piantoni S, Wincup C, et al. Rapid response of refractory systemic lupus erythematosus skin manifestations to anifrolumab — a case-based review of clinical trial data suggesting a domain-based therapeutic approach. *J Clin Med*. 2022 Jun 15;11(12):3449. doi: 10.3390/jcm11123449.
42. Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Early disease and low baseline damage as predictors of response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-life setting. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Aug;72(8):1314-1324. doi: 10.1002/art.41253. Epub 2020 Jun 12.
43. Gerosa M, Beretta L, Ramirez GA, et al. Long-term clinical outcome in systemic lupus erythematosus patients followed for more than 20 years: the Milan systemic lupus erythematosus consortium (SMiLE) cohort. *J Clin Med*. 2022 Jun 22;11(13):3587. doi: 10.3390/jcm11133587.
44. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl 5):v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa403.
45. Bruce IN, van Vollenhoven RF, Psachoulia 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 Jan;10(1):e000761. doi: 10.1136/lupus-2022-000761.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.03.2024/30.04.2024/10.05.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментального исследования №122040400024-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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 was prepared as part of the basic research programme №122040400024-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>