

АКТУАЛИЗИРАНИ ПРЕПОРЪКИ НА EULAR ЗА ТЕРАПИЯ НА СИСТЕМНИЯ ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС ОТ 2023 Г.



г-р **Първолеа
Петева**

Клиника по
ревматология,
УМБАЛ "Софиямед",
гр. София

Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е фенотипно хетерогенно заболяване с различна тежест на органно ангажиране и индивидуален отговор към терапията в зависимост от пациентските характеристики. Терапията се провежда от мултидисциплинарен екип, включващ ревматолог, нефролог, дерматолог, офталмолог, семеен лекар и не на последно място – самият пациент. Целта на терапията при пациентите със СЛЕ е достигане на ремисия или ниска болестна активност и превенция на необратимото органно увреждане и релапсите на болестта. Наред с фармакологичната терапия, при пациентите се провеждат и нефармакологични интервенции като фотозащита, отказ от тютюнопушене, балансирана диета и поддържане на добро костно здраве.

Въпреки индивидуалния холистичен подход към всеки пациент, налице са общоприети препоръки за терапевтично повлияване на пациентите със СЛЕ, базирани на медицина на доказателствата. През 2023 г. Европейският алианс на асоциациите по ревматология (EULAR) обнови своите препоръки за терапия на СЛЕ.

В следващия текст ще бъдат раз-

гледани основните точки в препоръките за терапия, като се акцентира на разликите от последните такива през 2019 г.

Непроменени остават препоръките всички пациенти със СЛЕ да получават терапия с антималярици, главно хидроксихлороквин, освен тези с абсолютни контраиндикации за техния прием – основно с ретинална токсичност.

През 2023 г. препоръчаната дневна доза е 5 mg/kg тегло хидроксихлороквин – стабилна доза, което за период от 6 месеца на терапия намалява почти два пъти риска от релапс на болестта. За сравнение, през 2019 г. препоръките бяха да е максимално 5 mg/kg тегло. Насърчава се премерването на плазмената концентрация на хидроксихлороквин в кръвта като мярка за придържане към терапията от пациента.

Заедно с антималяриците, кортикостероидите са следващите медикаменти, които присъстват във всички терапевтични схеми в различни дозови режими – от интравенозни пулсове с КС в доза 500-1000 mg при сериозно органно ангажиране до дози 0.5-1 mg/kg/те-

гло с постепенно намаляване. Една от новостите от актуализираните препоръки е поддържащата доза на КС при пациентите със СЛЕ. Докато до сега се приемаше, че 7.5 mg преднизолонов еквивалент/дневно е една относително безопасна доза КС, новите препоръки насочват за намаляване до 5 mg преднизолонов еквивалент/дневно с цел пълното премахване на КС при пациенти в стабилна ремисия.

При пациенти с висока активност, при които терапевтичните цели не могат да се постигнат с антималярици и КС и при тези, изискващи високи дози КС, се започва терапия с конвенционални имunosупресивни медикаменти – метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, микофенолат мофетил и/или биологични медикаменти. Опитът с първия биологичен медикамент при СЛЕ (Белимумаб) е над 10 години. През 2021 г. одобрение получи втори биологичен препарат (Анифролумаб), а от 2023 г. препаратът е в позитивния списък на НЗОК и за България. Двама биологични медикаменти имат различен механизъм на действие – Белимумаб е моноклонално антитяло, което инхибира В-лимфоцитния активиращ фактор (BaFF, BlyS), Анифролумаб е моноклонално антитяло, анта-

гонист на тип 1 интерфероновия рецептор. Биологичните препарати не са участвали в сравнителни проучвания едно срещу друго и няма данни за супериорност на единия или другия. За стартирането на биологична терапия за СЛЕ не е задължителна предходна имunosупресивна терапия.

Непроменени остават и препоръките за терапия при животозастрашаващо органно ангажиране от СЛЕ – интравенозни пулсове с Циклофосфамид, а при рефлекторни пациенти – ритуксимаб, плазмофереза, трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

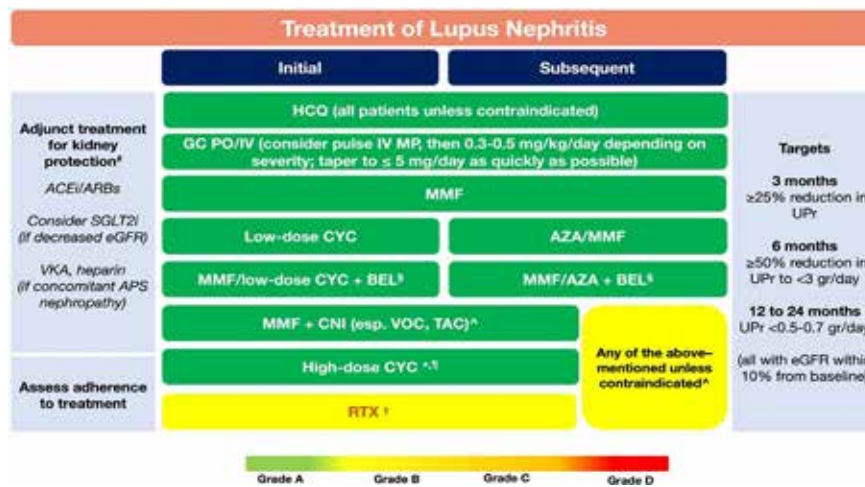
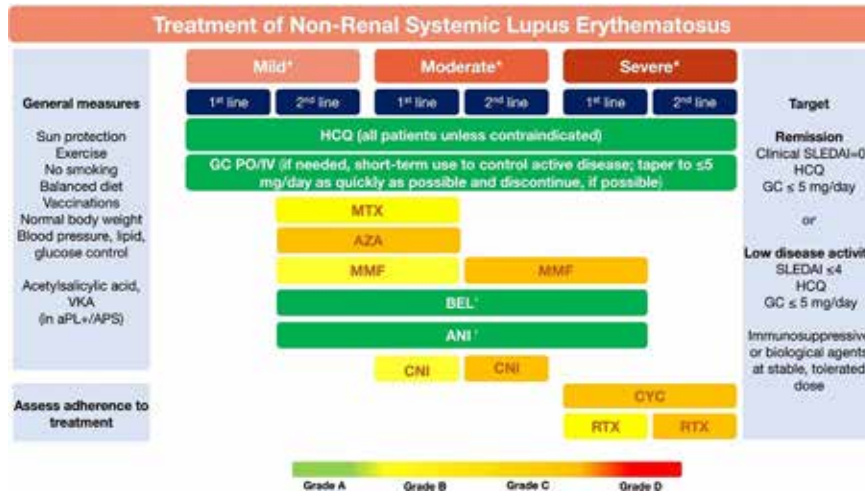
Кожно-лигавичното ангажиране при пациентите със СЛЕ, макар и неживотозастрашаващо, може да е терапевтично предизвикателство, като около 40% от пациентите нямат отговор към първа линия на терапия – топикални КС и калциневринови инхибитори, антималарици и системни КС. При тези пациенти препоръките от 2023 г. насочват към употреба на биологични медикаменти – Анифролумаб, в клиничната програма на който има данни за подобрене на кожно ангажиране, оценено с отделен кожен индекс – Cutaneous Lupus Area and Severity Index, и Белимумаб – кожно ангажиране е оценено чрез композитните индекси SLEDAI и BILAG. Метотрексат и микофенолат мофетил също може да са втора линия на терапия, като медикаменти като Дапсон и ретиноиди се поставят по-назад в терапевтичната схема през 2023 г. поради по-малкия ревматологичен опит с тях.

При пациентите с неврулпус и аутоимунна тромбоцитопения няма промяна в терапевтичните препоръки – имunosупресия заедно с КС терапия и антиагрегант/антикоагулант след оценка на коагулационен

статус и антифосфолипидни антители за неврологично ангажиране. Терапия с високи дози КС със или без имуноглобулин G, циклофосфамид или Ритуксимаб при тромбоцитен брой под 20-30 000 mm^3 . След ефект от иницираща терапия, поддържащата терапия може да е с ритуксимаб, азатиоприн или микофенолат мофетил. При рефрактерни пациенти може да се обсъди спленектомия или терапия с тромбopoетин рецепторен агонист.

Препоръките за терапия на активен пролиферативен лупусен нефрит са с най-съществени новости след скорошното одобрение на Белимумаб и Воклоспорин при пациентите с активен нефрит. Лечението се базира на хистопатологични характеристики на бъбречната биопсия с оценка на индекс на активност и хроничност, ниво на гломерулна филтрация, протеинурия, екстраренални прояви и коморбидност. Стандартната терапия на пациентите включва параентерален циклофосфамид с КС или микофенолат мофетил с КС. Проучванията показват, че едва 20-30% от пациентите имат пълен отговор към стандартната терапия след 1-2 години. Към нея като първа линия или при неповлияващи се пациенти, по преценка на лекуващ ревматолог, може да се добави и комбинация с биологична терапия. Предложените комбинирани терапии са Белимумаб с циклофосфамид или микофенолат мофетил или калциневринови инхибитори, комбинирани с микофенолат мофетил. Post-hoc анализите от проучването BLISS-LN показват, че комбинацията от Белимумаб и стандартна терапия намалява риска от обостряне на СЛЕ при 55% от болните, Белимумаб е най-ефикасен при пациенти с протеинурия под 3 g/24 часа. Воклоспорин е нов калциневринов инхибитор,





първата одобрена перорална молекула за терапия на лупусен нефрит на базата на фаза 3 клинично проучване AURORA-1. Има структурно подобие с циклоспорина, но по-добър профил на безопасност – по-ниска честота на нововъзникнал захарен диабет и хипертония, по-ниска нефротоксичност, няма нужда от наблюдение на плазмена концентрация. Освен имunosупресивен ефект, воклоспорин има и директен ефект върху подцитите, намаляващ протеинурията. Ефектът на воклоспорин при болни с GFR <45 ml/мин не е проучван. Добавянето на биологичната терапия като възможна първа линия на терапия при пациентите с активен

лупусен нефрит води до по-ниска кумулативна доза на прилаганите кортикостероиди. При пациентите с лупусен нефрит V клас в бъдеще ще има препоръки за терапия поради малкия включен брой такива болни в BLISS-LN и AURORA-1. Комбинираната терапия има по-висок риск за нежелани лекарствени реакции и инфекции, затова нейното включване е по преценка на лекуващ ревматолог. При хистологично доказване на тромботична микроангиопатия при около 20% от бъбречните биопсии, главно при положителни антифосфолипидни антитела, терапия с инхибитор на C5 фракцията на комплемента екулизумаб е показа-

на. Терапията на лупусния нефрит изисква най-малко тригодишно провеждане след първоначален отговор. Пациентите с иницираща терапия с Микофенолат мофетил като монотерапия или в комбинация с Белимумаб или воклоспорин могат да продължат терапията с тях за период от най-малко три години. Пациентите, които са иницирани с Циклофосгамид самостоятелно или в комбинация с Белимумаб, при намаляване на протеинурията с ≥25 и 50% на трети и шести месец или под 500-700 mg/дневно на 12 месец, циклофосгамид трябва да бъде заменен с азатиоприн или микофенолат мофетил, терапията с Белимумаб продължава. Пациенти с лоши прогностични фактори за бъбречна недостатъчност като GFR <30 и ≤45 ml/min/1.73 m² и хистологично установена фибриноидна некроза и клетъчни полулуния не са включени в проучванията BLISS-LN и AURORA-1, затова при тях се обсъждат пулсови терапии с КС и висока доза парентерален циклофосгамид.

При пациентите, достигнали стабилна ремисия на СЛЕ и задръжали я за най-малко 2 години, се премахват на първо място кортикостероидите, след което имunosупресивните медикаменти. Терапията с антималярик при липса на контраиндикации продължава. Пациентите с лупусен нефрит трябва да приемат и системна нефропротективна терапия.

Ваксинацията срещу SARS-CoV-2 и Herpes zoster virus при ограничен брой проучвания се приема за безопасна. ■

Книгопис:

1. Eular recommendations for management of systemic lupus erythematosus:2023 update Antonis Fanourakis, Myrto Kostopoulou, Jeanette Andersen, Marin Aringer
2. Management of Lupus nephritis; New treatments and updated guideline: Rupali Avasare, Yelena Drexler, Dawn J.Caster