

ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС

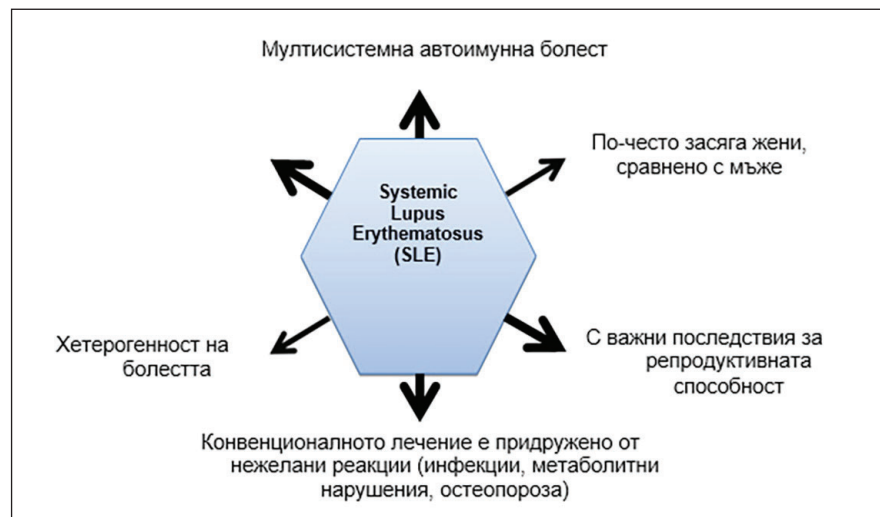


д-р Валентина
Решкова, гм,
доктор на науките,
проф. д-р Рашо
Рашков, гмн

Клиника по
ревматология,
УМБАЛ "Св. Иван
Рилски", МУ-София

СИСТЕМНИЯТ ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС (СЛЕ)

е хронично, аутоимунно, мултисистемно заболяване на съединителната тъкан. СЛЕ засяга по-често женския пол (съотношението жени/мъже е приблизително 9:1), с пик на заболеваемост между 20 и 40-годишна възраст. Стадирането на болен със СЛЕ включва пет стъпки: поставяне на диагноза, оценка на степента и вида на засягане на различните органи и системи, оценка на активността на заболяването чрез различни индекси за активност, като най-разпространен и достъпен за приложение в клиничната практика е т.нар. SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Index*), преценка на вероятната прогноза на болестта и тежестта ѝ, избор на терапия. От проведеното стадиране на болестта зависи правилният избор на лечението. Използват се кортикостероиди, антималярици и имunosупресори в различни дозови режими в зависимост от органното ангажиране. В-клетъчна терапия, лекарства за вътреклетъчно сигнализиране, цитокини, Т-клетъчна ко-стимулация и други лекарства. Първият регистриран медикамент за лечение на СЛЕ



фигура 1: Комплексност на СЛЕ

е Belimumab. Медикаменти в етап на клинични проучвания от групата на В-клетъчната терапия са Atacicept, Blisibimod, Rituximab, комбинирано лечение на Belimumab с Rituximab. Сигнализицията на IFN-α може да бъде потисната чрез различни стратегии: директна неутрализация от анти-IFN-α антитяло или потискане на синтеза на IFN-α с помощта на анти-IFN-α рецепторно антитяло. Anifrolumab е напълно човешко моноклонално антитяло срещу IgG1k type I interferon receptor 1. Той е вторият биологичен медикамент, одобрен за лечение на СЛЕ от Европейската медицинска агенция на 14.02.2022

г. Новите биологични Т-клетъчни терапии са свързани с модулиране на отделянето на цитокини и медирано от Т-клетки ефекти върху В клетките. Предполага се, че като бъдеща стратегия ще има добър ефект CAR-T-клетъчната терапия – нов тип имунотерапия или лечение с химерен антигенен рецептор. Лупусът е свързан с мултисистемно възпаление в резултат на аномална имунологична реакция. Пациентите изпитват периодични обостряния с различна тежест. Необходима е много добра теоретична подготовка и клиничен опит за пълноценното лечение на болните със СЛЕ.

Ключови думи:
СЛЕ, иновативна
терапия

Системният лупус еритематозос (СЛЕ) е хронично, аутоимунно, мултисистемно заболяване на съединителната тъкан. СЛЕ засяга по-често женския пол (съотношението жени/мъже е при-близително 9:1), с пик на заболяемост между 20 и 40-годишна възраст (Фиг. 1)^[1].

Епидемиологични наблюдения показват следната честота на болестта:

- САЩ: 42-300/100 000.
- Франция: 47/100 000.
- Швейцария: 4 000 страдат от SLE^[2].

Диагнозата СЛЕ се поставя въз основа на клиничните прояви, лабораторни и имунологични изследвания, резултати от рентгенографии, компютърна аксиална томография и магнитен резонанс на засегнати органи.

В патогенезата на СЛЕ са включени множество гени по йерархичен, интерактивен начин за регулиране на праговете на автореактивност и начало на заболяването.

Пациентите с лупус развиват автореактивност в резултат на аномална имунологична функция и производството на аутоантитела, които водят до образуването на имунни комплекси. Лупусът е свързан с мултисистемно възпаление в резултат на аномална имунологична функция. Пациентите изпитват периодични обостряния с различна тежест. СЛЕ се счита, че се развива, когато Т-лимфоцитът се свърже с антиген-представяща клетка (АРС). Т-клетъчният рецептор се свързва с основния комплекс на тъканна съвместимост (МНС), част от АРС, което може да доведе до

освобождаване на цитокини, възпаление и В-клетъчно стимулиране.

Стагирането на болен със СЛЕ включва пет стъпки:

- Поставяне на диагноза.
- Оценка на степента и вида на засягане на различните органи и системи.
- Оценка на активността на заболяването чрез различни индекси за активност, като най-разпространен и достъпен за приложение в клиничната практика е т.нар. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Index).
- Преценка на вероятната прогноза на болестта и тежестта ѝ.
- Избор на терапия.

Клиничните прояви на СЛЕ са последица от многостранен, уникален и индивидуален имунно-възпалителен процес, който се развива в хода на заболяването и се характеризира с продукция на аутоантитела и мултиорганно увреждане.

Лечението на СЛЕ включва различни групи медикаменти. Тяхната ежедневна доза се регулира от наличието на клинични симптоми на болестта.

Глюкокортикоиди – прилагат се като ежедневна доза и/или като пулсова терапия при сериозно органично засягане – неврулупус, васкулит, тромботична тромбоцитопенична пурпура, Stevens-Johnson-like синдром, бързопрогресиращ дифузен/фокален пролиферативен гломерулонефрит^[3].

Имуносупресивни медикаменти

- Cyclophosphamide (Endoxan[®], Cytozar[®]) високодозов режим 1000 mg/m², венозно, веднъж месечно за 12 поредни месеца, след което през 2-3 месеца за 2-3 години при неврулупус,

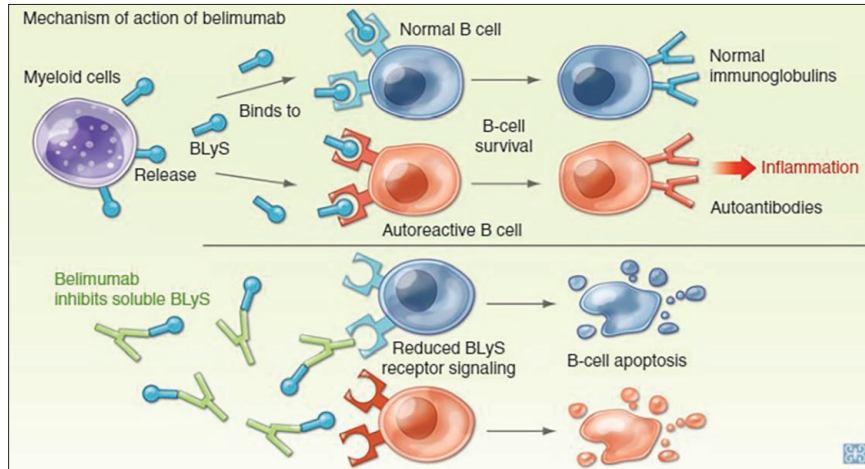
васкулит на мезентериални съдове, бързопрогресиращ дифузен/фокален пролиферативен гломерулонефрит, оптичен неврит, тромботична тромбоцитопенична. Може да се приложи перорално 25-100 mg дневно като хронотерапия.

- Azathioprine (Imuran) в дозов режим – 2-3 mg/kg дневно при лупусен нефрит, пулмонит, хепатит, аутоимунна хемолитична анемия, тромбоцитопения, гастроентеропатия, артрит, миозит, кожни прояви.
- Mucorphenolate Mofetyl (MMF), (Cellcept). Дозов режим 500 mg – 3 g/дневно; 1.5-3 g/дневно при лупусен нефрит. Прилага се при лупусен нефрит, васкулит, неврулупус, СЛЕ, резистентен на кортикоиди.
- Hydroxychloroquine (Plaquenil[®]) – 5 mg/kg/дневно до 7 mg/kg/дневно.
- Chloroquine (Resochin[®]) – 500 mg/гн. за 1-2 мес., след което 250 mg/гн.
- Quinacrine – 25-100 mg/kg/дневно.
- Индикациите за приложение са кожни лезии, като хронотерапия при лупусен нефрит, антифосфолипиден синдром и артрит^[3].
- Допълнително се прилагат нискомолекулни антикоагуланти, антиагреганти, имуновенин.

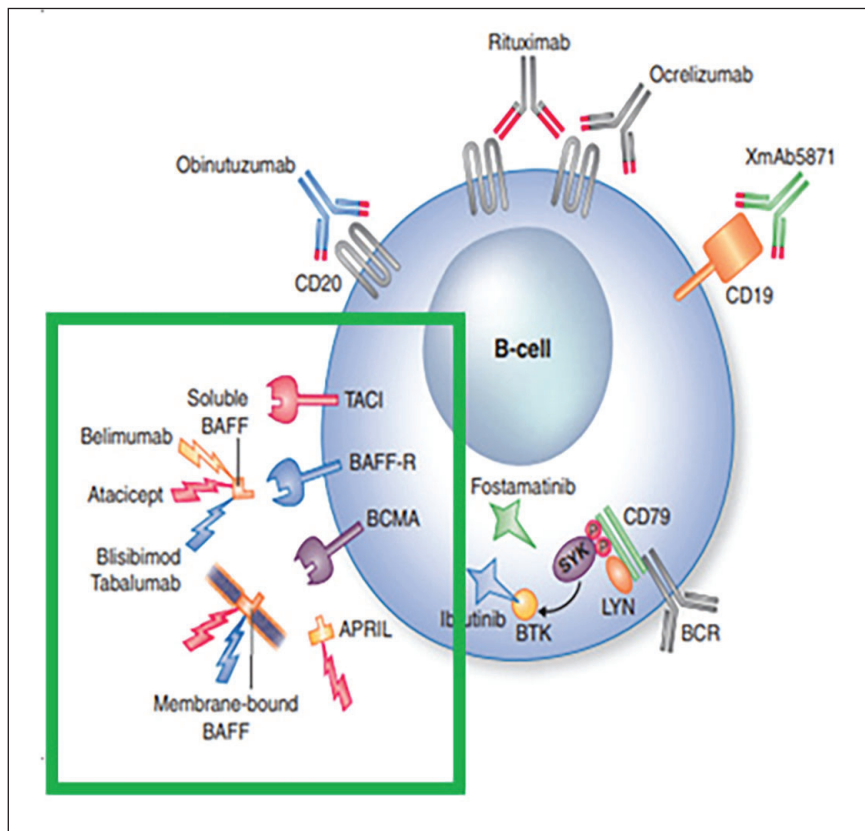
Иновативни медикаменти за лечение на СЛЕ

Belimumab е човешко моноклонално антитяло срещу разтворимия В-лимфоцитен стимулатор, известен като BLyS (BAFF). BLyS стимулира формирането на фактори от В-cells и плазмабластите. Belimumab е показан като придружаващо лечение при болни със системен лупус еритематозос с висока степен на

Фигура 2:
Механизъм на действие на Belimumab



Фигура 3:
Механизъм на действие на Atacicept



активност на болестта (положителни anti-dsDNA и ниски стойности на комплемента) въпреки приложната стандартна терапия. Прилага се при болни с водещи кожно-лигавични и мускулно-скелетни прояви. Не се прилага при болни с неврулопус и тежък лупусен нефрит. Помага за на-

маляване на дозата на приложените кортикостероиди. Подкожното приложение на belimumab 200 mg веднъж седмично заедно със стандартната терапия предотвратява средно-тежък и тежък тласък на болестта (Фиг. 2)^[4,5].

Atacicept е човешки рекомбинантен

слят протеин, съдържащ човешки IgG и извънклетъчна част на В-клетъчния калциев модулиращ лиганд (TACI). Atacicept инхибира активирането на В-клетките, като блокира BlyS и APRIL (лиганд, предизвикващ пролиферация) и следователно прекъсва техните сигнални пътища, участващи в пролиферацията на В-клетките. Болните с SLE и групи аутоимунни заболявания, имат по-високи нива на BlyS и APRIL. Atacicept може да бъде по-ефективен поради двойната си блокада и способността му да се насочва към дългоживеещи плазмени клетки в допълнение към В-клетките. Ще започне трета фаза на проучване на медикамента с дози 160 и 240 mg подкожно седмично (Фиг. 3)^[6].

Blisibimod е подкожен BAFF инхибитор. Оцеляването и диференциацията на В-клетките са силно зависими от BAFF. Blisibimod съдържа Fc домен човешки IgG и четири пептида на BAFF-свързващи домени, които неутрализират разтворимия и мембранно свързания BAFF. В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, Blisibimod 200 mg веднъж седмично е особено ефективен при пациенти с тежък SLE, дефиниран като резултат SELENA-SLEDAI от най-малко 10. Групата на Blisibimod показва статистически по-високи нива на отговор от групата на плацебо. В момента тече проучване трета фаза (Фиг. 3)^[7].

Rituximab е продукт на генното инженерство и е химерно мише/човешко моноклонално антитяло – гликозилиран имуноглобулин с човешки IgG1 константни участъци и миши следователности в леките и тежките вериги на вариабилните участъци. Rituximab се свързва специфично с трансмембранен антиген, CD20 – негликозилиран фосфопротеин, локализиран върху пре-В и зрели В-лимфоци-

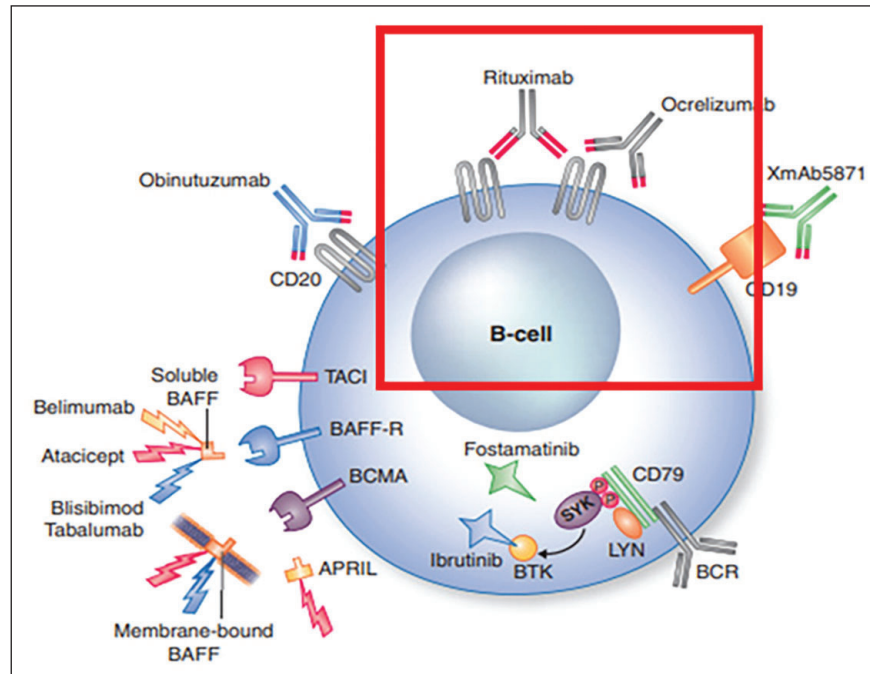
ми. Rituximab не е по-ефективен от стандартната терапия за лечение на проявите на SLE (EXERNAL) и лупусен нефрит (JUPITER). Досега не е регистриран за лечение на SLE (Фиг. 4)^[8].

Anifrolumab. Последните проучвания предоставят допълнителни доказателства в подкрепа на важната роля за IFN- α в патогенезата на СЛЕ. Активирането на пътя на IFN тип I е свързано със значителни клинични прояви на SLE и наличието на аутоантитела, специфични за PHK-свързващите протеини. Сигнализацията на IFN- α може да бъде потисната чрез различни стратегии: директна неутрализация от анти-IFN- α антитяло или потискане на подписа на IFN- α с помощта на анти-IFN- α рецепторно антитяло (Фиг. 5).

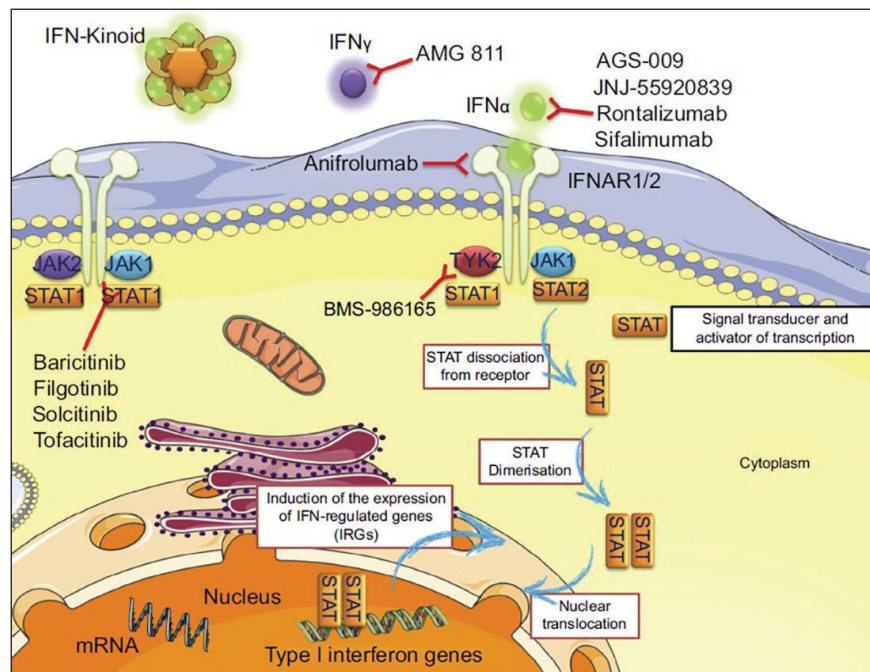
Anifrolumab е напълно човешко моноклонално антитяло срещу IgG1к Type I Interferon Рецептор. Проучването TULIP-2 показва, че лечението с анифролумаб спрямо плацебо води до подобрение в множество органи, показвайки най-голямо въздействие при прилагането на 300 mg. Изпълнена е първичната крайна цел – намаляване на BICLA score. Одобрена е регистрацията от ЕМА на 14.02.2022 г.^[9] Нови биологични Т-клетъчни терапии за лечение на СЛЕ са свързани с повлияване на отделянето на цитокини и медирано от Т-клетки ефекти върху В-клетките.

Терапия в етап на клинични проучвания в ранна фаза е CAR-T-клетъчната терапия или лечението с химерен антигенен рецептор.

Това е нов тип имунотерапия, която използва специално проектирани Т-клетки за по-прецизно насочване към раковите клетки. Проба от Т-клетки на пациентите се събират от кръвта, след което се модифицира, за да произведе специални структури, наречени химерни антигенни рецепто-



Фигура 4:
Механизъм на действие на Rituximab



Фигура 5:
Механизъм на действие на медикаментите спрямо IFN- α

ри (CAR) на тяхната повърхност^[9].

Необходима е много добра теоретична подготовка и клиничен опит за пълноценното лечение на болните със СЛЕ. Мащабните многоцентрови изследвания са от съществено значение за успешното валидиране

на нови и ефективни медикаменти за лечение на СЛЕ. ■

книгопис:

На разположение в редакцията.