

# СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА БУЛОЗНИЯ ПЕМФИГОИД



доц. г-р Косара  
Дреновска, гм,  
г-р Мартин Шахид,  
гм,  
проф. г-р Снежина  
Василева, гм

Клиника по кожни и  
венерически болести,  
УМБАЛ  
„Александровска“,  
МУ-София

**БУЛОЗНИЯТ ПЕМФИГОИД (БП) Е СУБЕПИДЕРМАЛНА АВТО-ИМУННА БУЛОЗНА ДЕРМАТОЗА (АИБД)**, медирана от автоантитела срещу два основни таргетни антигена на базалната мембрана, антиген 1 и 2 с молекулни тегла 230 и 180 kDa (БП230, БП180). БП е един от най-честите представители в групата на субепидермалните АИБД. Обикновено засяга третата възраст и се проявява с интензивен сърбеж и локализирани или генерализирани булозни лезии – напрегнати були върху еритемна основа (по кожата и по изключение по лигавиците). Предвид възрастта на пациентите БП се асоциира със заболявания на сърдечно-съдовата система, захарен диабет, неврологични разстройства, неоплазми и др., което води до сериозно влошаване качеството на живот и може да бъде определящо по отношение на прилаганото лечение.

Локални потентни кортикостероиди се препоръчват като монотерапия, когато е възможно. Перорален преднизон в доза от 0.5 mg/kg/ден е основна алтернатива. При противопоказания или резистентност към системни кортикостероиди се прилагат адювантни имunosупресори и имуномоду-

латори, в т.ч. азатиоприн, циклофосфамид, микофенолат мофетил, метотрексат, дапсон, доксициклин, интравенозни имуноглобулини и др. През последните години се отчитат обещаващи резултати от приложението на биологични средства като rituximab, omalizumab и dupilumab. Разкриването на някои непознати механизми на заболяването направи възможно внедряването на експериментални терапевтични стратегии, свързани не само с продукцията на антитела, но и основно с производството на проинфламаторни медиатори.

## Въведение

Булозният пемфигоз (БП) е рядко аутоимунно кожно заболяване, което засяга възрастната група над 80 години<sup>[1]</sup>. Напредналата възраст, множеството съпътстващи заболявания, както и приемът на различни медикаменти могат да се подозират като отключващи фактори, които допринасят за увеличаване на честотата на БП в Европа, варираща от 2.5 до 42.8 случая/милион/година<sup>[2]</sup>. Класическият БП се характеризира с интензивен сърбеж и напрегнати були върху еритемна или уртикоподобна основа. В 10-20% от случаите

е възможно да се наблюдават и лигавични лезии по устната кухина, гениталиите или хранопровода<sup>[3]</sup>.

Заболяването се медира от аутоантитела срещу хемигесмозомните антигени БП180 и БП230, което води до загуба на връзката епидермис-герма. В литературата се съобщава, че активността на заболяването корелира с титрите на циркулиращите анти-БП180 IgG и IgE антитела<sup>[4]</sup>. IgE опосредства тъканната еозинофилия, водеща до образуване на були по два механизма. Първо, анти-БП180 IgE се свързват с FcεR1 рецепторите на мастоцитите, което води до кръстосана реактивност с хемигесмозомите, дегранулация и освобождаване на хистамин, усилване на хемотаксиса на еозинофили и неутрофили. Второ, IgE директно се свързват с БП180 върху кератиноцитите и стимулират освобождаването на интерлеукин (IL) 6 и IL-8, които също притежават хемотаксичен ефект<sup>[5]</sup>.

БП може да се асоциира с голям брой коморбидности, в т.ч. метаболитни, неврологични, психиатрични и хематологични злокачествени заболявания<sup>[6]</sup>. БП може да повиши тромботичния риск, тъй като се медира от Th1 и Th2 клетки, продуциращи възпалителни цитокинови каскади, които активират васкуларен ендотелен

### Ключови думи:

булозен пемфигоз,  
аутоимунни булозни дерматози,  
новости в лечението

таблица 1

ВИДОВЕ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ДОЗИ НА КОНВЕНЦИОНАЛНИТЕ СРЕДСТВА С ИМУНОСУПРЕСИВЕН И ИМУНОМОДУЛАТОРЕН ЕФЕКТ, ПРИЛАГАНИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БП

Група лекарства	Лечебно средство	Приложение	Доза
<b>Локални КС</b>	Clobetasole propionate	Външно	10-40 g/ген
<b>Системни КС</b>	Prednisone еквивалент	p.o., i.m., i.v.	0.5 mg/kg/ген
<b>Конвенционални агюванти</b>	Azathioprine	p.o.	1-3 mg/kg/ген
	Cyclophosphamide	p.o., i.v.	2-3 mg/kg/ген
	Mycophenolate mofetil	p.o.	2 g/ген
	Methotrexate	p.o., s.c., i.m.	5-12.5 mg/сегм.
	Cyclosporine	p.o.	3-5 mg/kg/ген
	Chlorambucil	p.o.	0.05-0.2 mg/kg/ген
	Dapsone	p.o.	50-150 mg/ген
	Colchicine	p.o.	1.2-1.8 mg/ген
	Doxycycline	p.o.	200 mg/ген
	IVIg	i.v. инфузия	2 g/kg/цикъл
Имуноадсорбция	i.v.	3 процедури в последователни дни	

\*КС – кортикостероиди, p.o – перорално, i.v. – интравенозно, i.m. – интрамускулно, s.c. – субкутанно

растежен фактор и Е-селектин<sup>[7]</sup>.

Прогнозата на БП е неблагоприятна, като данните от мета-анализ показват едногодишна комбинирана смъртност от 23.5%, с водеща причина суперинфекция на кожните лезии<sup>[8]</sup>.

Терапията на БП е предизвикателство, тъй като се основава на приложението на локални и системни кортикостероиди за предизвикване на ремисия, последвано от плавна редукция на дозата, най-вече за системните средства. Други канонични терапии включват агюванти като азатиоприн, циклофосфамид, микофенолат мофетил, метотрексат, дапсон, тетрациклини и интравенозни имуноглобулини<sup>[9]</sup>. В някои случаи БП е рефрактерен на конвенционалните терапии, което води до

въвеждането на нови терапевтични средства, съобразени с класическите и нови разбирания за патофизиологията на заболяването<sup>[10]</sup>.

### КОНВЕНЦИОНАЛНИ МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ

Подобно на останалите аутоимунни заболявания БП се третира в ежедневната практика основно с локални и системни кортикостероиди, самостоятелно или в комбинация с други имunosупресори.

### Локални кортикостероиди

Локалните кортикостероиди са неизменен спътник на системното

лечение на всички АИБД. При БП тяхната роля като монотерапия, прилагана върху цялата телесна повърхност, а не само върху ранените участъци, е специално проучена предвид възрастта на пациентите и множеството коморбидности. В серия от 312 пациенти с БП са сравнително прилагани два режима на потентен локален кортикостероид, съответно стандартен – 40 g/ген и лек – 10-30 g/ген clobetasol propionate крем. Установени са заговолителни нива на контрол на заболяването при пациентите с умерено тежко заболяване при почти двукратно намалена смъртност или странични ефекти дори при лекия режим на приложение<sup>[11]</sup>. При сравнителни проучвания между локални и системни кортикостероиди в серия от 341 пациенти с БП, получаващи 40 mg/ген clobetasol propionate крем, prednisone 0.5 mg/kg/ген или 1 mg/kg/ген при умерено и тежко заболяване, се отчита преимущество на локалната терапия по отношение преживяемостта на болните<sup>[12]</sup>. Независимо от всички предимства на локалното лечение, в редица конкретни случаи и здравни системи подобен терапевтичен режим е неефективен или неприложим по организационни или финансови причини.

### Системни кортикостероиди

Системните кортикостероиди са все още едно от средствата на първи избор в лечението на БП благодарение на своята ефективност и способност за постигане на бърза ремисия. Прилагат се с цел потискане на образуването на антитела, насочени към антигените БМЗ. За разлика от високодозовата начална

терапия с prednisone или prednisone еквивалент при пемфигус, при БП се препоръчват умерени дози prednisone. Според водещи автори дозировката 0.5 mg/kg/ден е ценна терапевтична опция при болни с лек до умерен по тежест БП и добро общо състояние<sup>[13]</sup>. Употребата на системните кортикостероиди обаче се компрометира от множеството странични ефекти, в т.ч. обезитет, захарен диабет, хипертония, глаукома, катаракта, остеопороза, аваскуларни некрози, пептична язва, надбъбречна недостатъчност, електролитни и липидни промени, психози, имunosупресия и повишена податливост към инфекции. Това налага приложението на адювантни средства с имunosупресивно и имуномодуляторно действие.

#### Конвенционална адювантна терапия

Адювантната имunosупресивна терапия спомага за по-бързо редуциране на високите дози стероиди и намаляване на страничните им ефекти. Индикации за приложението им са: наличие на противопоказания за кортикостероидна терапия (диабет, хипертония, остеопороза и др.); липса на ефект от прилаганите високи дози кортикостероиди; наличие на странични ефекти от кортикостероидната терапия и др. Конвенционалните адювантни средства включват различни имunosупресивни агенти като азатиоприн, циклофосфамид, микофенолат мофетил, метотрексат, циклоспорин, хлорамбуцил, както и анти-инфламаторни медикаменти като гапсон, колхицин и тетрациклини (Табл. 1)<sup>[14,15]</sup>.

#### Интравенозни имуноглобулини (IVIg)

IVIg се използват в случаите, резистентни на конвенционалната терапия, или като адювантна терапия за избягване на страничните ефекти при стандартното лечение. Прилагат се в доза 2 g/kg за цикъл, за 2 до 5 дни, напр. 400 mg/kg/ден за 5 дни или 500 mg/kg/ден за 4 дни, подобно на дозовите режими при пемфигус<sup>[16]</sup>. Приема се, че механизмът им на действие, изследван в експериментални модели, е свързан с намаляване на циркулиращите патогенни антитела и модуляция на цитокиновата продукция, в частност на секрецията на IL-6 от кератиноцитите<sup>[17]</sup>. Приложими са както за лечение на БП при възрастни, така и в доста от иначе редките случаи на БП у деца<sup>[18,19]</sup>.

#### Имуноадсорбция

Имуноадсорбцията с протеин А обикновено се прилага при пемфигус и рядко при останалите АИБД, макар че бързата редукция на патогенните анти-БП180NC16А антитела я превръща в ефективна адювантна терапия на тежки и/или резистентни случаи на БП<sup>[20]</sup>.

Значителен недостатък на голяма част от тези медикаменти е тяхната токсичност, което ограничава употребата им при възрастни пациенти и налага разработването на нови средства за лечение.

#### НОВИ СРЕДСТВА И МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ

Въпреки че понастоящем няма официално одобрени биологични лекарства за БП, особено за рефрактерните му форми, в последните години се отбелязва значителен напредък в изучаването на редица биомаркери и разработването на биологични продукти, насочени към

прекъсване на съответните патогенни механизми.

## Инхибитори на патогенните антитела

Биологичните продукти, насочени срещу патогенните БП180 IgG и IgE антитела демонстрират значителен успех в контрола на рефрактерните случаи на БП.

**Rituximab** е химерно мишо-човешко анти-CD20 моноклонално IgG1 антитяло, което се свързва специфично с трансмембранен антиген CD20 по повърхността на пре-В и на зрелите В-лимфоцити, като индуцира тяхната клетъчна смърт. По този начин се редуцира броят на циркулиращите В-клетки и се предотвратява превръщането им в антитяло синтезиращи плазмоцити. Прилага се за лечение на неходжкинови лимфоми, левкемии, мултипла склероза, ревматоиден артрит, системен лупус и други аутоимунни заболявания<sup>[21]</sup>. В последните години **rituximab** се препоръчва при резистентни случаи на БП, най-често в комбинация със системни кортикостероиди, което значително увеличава шанса за постигане на пълна ремисия при редуцирани дози на преднизон и намалена честота на нежеланите реакции<sup>[22]</sup>. Дозата на **rituximab** за лечение на БП не е уточнена и се използва препоръчаната схема за неходжкинов лимфом или ревматоиден артрит (Табл. 2)<sup>[23]</sup>. Предвид възрастта и коморбидностите на пациентите с БП може да се очакват свързани с инфузията нежелани реакции и странични ефекти като неутропения, васкулитни промени, синдром на Stevens-Johnson, систем-

таблица 2

НОВИ СРЕДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БП

ГРУПА ЛЕКАРСТВА	ЛЕЧЕБНО СРЕДСТВО	ПРИЛОЖЕНИЕ	ДОЗА
Инхибитори на антителата	Rituximab	i.v.	375 mg/m <sup>2</sup> /седмично, 4 седмици или 1000 mg през 15 дни
	Omalizumab	s.c.	300 mg/ 4 седмици
	Ligelizumab	s.c.	240 mg/ 2 седмици
Инхибитори на комплемента	BIVV009 (sutimlimab)	i.v.	60 mg/kg/4x седмично
	Avdoralimab	s.c.	3 x седмично
	Nomakopan (rVA576)	s.c.	90 mg D1 – 30 mg/ген
Инхибитори на оста Th2	Dupilumab	s.c.	600 mg D1 – 300 mg/ 1 или 2 седмици
Инхибитори на еозинофилите	Bertilimumab	i.v.	10 mg/kg
Инхибитори на IL5	Mepolizumab	s.c.	750 mg 4 пъти за 4 месеца
	Benralizumab	s.c.	Натоварваща и последващи дози
Инхибитори на оста Th17	Ustekinumab	s.c.	90 mg на седмица 0, 4, 16
	Tildrakizumab	s.c.	100 mg на седмица 0, 4, 16
	Risankizumab	s.c.	N/A
	Guselkumab	s.c.	N/A
	Ixekizumab	s.c.	160 mg W0, 80 mg на 2 седмици
	Secukinumab	s.c.	300 mg D1 и D28, 300 mg/месечно
Инхибитори на инфламазома	Inflammasome NLRP3 AC-203	N/A външно	N/A 2 x дневно
Dimethyl Fumarate	DMF	p.o.	120 mg/ 2 x дневно за 7 дни, след което 240 mg/ 2 x дневно
Инхибитори на неонатален Fc рецептор	Efgartigimod	i.v.	10 или 25 mg/kg/седмично

ни инфекции и др.<sup>[24,25]</sup> **Omalizumab** е първото целево лекарство, одобрено за лечение на хронична уртикария, а през 2009 г. за първи път е успешно приложен за лечение на рефрактерен БП<sup>[26]</sup>. Препаратът предотвратява взаимодействието на IgE антителата с FcεR1 върху мастоцитите и други ефекторни клетки, което води до намалено освобождаване на възпалителни медиатори. Клиничният му ефект се състои в редукция на сърбежа, липса

на нови и обратно развитие на съществуващите булозни лезии в рамките на около седмица след началото на лечението, което често се провежда успоредно със системен кортикостероид, чиято доза може съответно да бъде по-бързо редуцирана, средно след 3 месеца. Препоръчителната доза на omalizumab е въз основа на употребата му при астма или хронична уртикария (Табл. 2). В условия на клинични изпитвания се оценява ефикасността и безопас-

ността на omalizumab в комбинация с rituximab<sup>[27]</sup>. **Ligelizumab (QGE031)** е хуманизирано анти-IgE моноклонално антитяло от второ поколение с висок афинитет. В сравнение с omalizumab, ligelizumab инхибира в по-голяма степен IgE свързването с FcεR1, базофилното активиране и производството на IgE от В-клетки. Клиничното изпитване на ефикасността на QGE031, в доза от 240 mg 2 пъти седмично s.c., за момента не дава задоволителни резултати<sup>[28]</sup>.

## Инхибитори на системата на комплемента

Активирането на комплемента е част от патогенезата на БП, свързана с участието на C1, C3, C3d, P, C5 и мембранно атакуващ комплекс (MAC), откривани в зоната на базалната мембрана и мехурната течност при БП<sup>[29]</sup>. C5a представлява силен хемокин за гранулоцитите и медира тъканно възпаление в отговор на отлагане на IgG автоантителата. Левкотриен В4 (LTB4), стимулиран от C5a и неговия рецептор BLT1 играят критична роля в привличането на неутрофили на гермо-епидермалната граница. Повишени нива на C5a и LTB4 са открити и в мехурната течност на пациенти с БП<sup>[30]</sup>. Биологичните продукти, насочени срещу комплемента, могат да бъдат от полза за лечението на заболяването.

BIVV009 (sutimlimab) е хуманизирано моноклонално IgG4 антитяло, което специфично инхибира C1s съставката на комплемента и се намесва с класическия път на комплементната каскада. Безопасността и активността на BIVV009 за лечение на БП, в доза 60 mg/kg инфузия, четири пъти седмично, са проследени в клинични изпитвания.

Регистрирани са само леки до умерени нежелани реакции като главоболие и умора. През август 2017 г. BIVV009 е определено от FDA за лекарство сирак за лечение на БП<sup>[31]</sup>. Avdoralimab е специфично антитяло срещу C5aR1, което се прилага за лечение на солидни тумори и ревматоиден артрит. Специфично блокиране на C5a-C5aR1 оста от avdoralimab се очаква да се използ-

ва в лечението на БП<sup>[32]</sup>. Номакоран (rVA576), рекомбинантен малък протеин, известен преди като коверсин, е инхибитор на C5 и LTB4. Данните от клиничните изпитвания не показват свързани с лечението нежелани реакции. Регистрирано е значително намаляване на активността на заболяването и подобряване на качество на живот<sup>[33]</sup>.

## Инхибитори на оста на Th2

**Dupilumab** е моноклонално антитяло срещу IL-4Ra, одобрено за лечение на atopичен дерматит, хроничен риносинусит, с умерена до тежка астма и назална полипоза. Лекарството блокира медиацията на IL-4 и IL-13, които са повишени при БП, и инхибира секрецията на IL-31 от еозинофили. Наред с това, инхибира Th2-свързани хемокини CCL17, CCL18, CCL22 и CCL26, което би могло да обясни приложението му при БП. През 2018 г. за първи път се прилага успешно монотерапия с dupilumab при рефрактерен БП<sup>[34]</sup>. По-късно данните от мултицентрово проучване върху рефрактерни случаи на БП, третирани с различни дозови режими на dupilumab, самостоятелно или в комбинация с кортикостероид или метотрексат, отчитат постигане на ремисия на заболяването при 84.6% от пациентите, без да са регистрирани неблагоприятни ефекти<sup>[35]</sup>. В ход е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово, плацебо-контролирано клинично изпитване за оценка на ефикасността и безопасността на Dupilumab при възрастни пациенти с БП<sup>[36]</sup>.

## Инхибитори на еозинофилите

Еозинофилите участват в патогенезата на БП и тяхното блокиране е вариант на терапевтична стратегия. Те са основни инфилтриращи клетки на кожните лезии, както и главни ефекторни клетки по отношение образуването на мехурите. Привличат се в лезиите под действието на eotaxin-1 (CCL11), ключов хемокин, откриващ се в мехурната течност, в серума и в перилезионалната кожа<sup>[37]</sup>.

**Bertilimumab** е изцяло човешко моноклонално антитяло срещу eotaxin-1 (CCL11), чиято употреба има за цел да намали еозинофилната инфилтрация в лезиите на БП. Безопасността, ефикасността и фармакодинамиката на bertilimumab при пациенти с новодиагностициран умерен до генерализиран БП е проучена в рамките на клинично изпитване. Данните от клинични проучвания показват, че bertilimumab се понася добре и се отчита значително подобрене на състоянието при липса на сериозни нежелани реакции, свързани с лекарството. Въз основа на тези резултати FDA определя bertilimumab като лекарство сирак за БП<sup>[38]</sup>.

## Инхибитори на IL-5

IL-5 е Th2-индуциран цитокин – хемотрактант, който участва в активиране на еозинофилите. Той се открива в кожни лезии на БП и нивото му корелира с активността на заболяването<sup>[39]</sup>.

**Mepolizumab** е хуманизирано IgG1k моноклонално антитяло, което се свързва с IL-5 и предотвратява взаимодействието му със съответен

рецептор на повърхността на еозинофилията. Използва се за лечение на астма. В условия на клинични изпитвания се установява, че **terolizumab** значително редуцира периферната еозинофилия, но не повлиява достатъчно тъканната еозинофилия, поради което препаратът не е проучван допълнително<sup>[40]</sup>. **Benralizumab** е хуманизирано IgG1k-моноклонално антитяло срещу IL-5R субединицата, която действа чрез блокиране на IL-5 и намаляване на еозинофили и базофили в циркулацията. Ефективността на **benralizumab** за лечение на БП се проследява в условия на клинично изпитване фаза 3<sup>[41]</sup>.

## Инхибитори на оста Th17

Пациентите с БП, склонни към рецидиви, са подходящи за лечение с инхибитори на IL-23 и IL-17, блокиращи оста Th17, която участва във формирането на мехури и лекарствена резистентност на БП.

## Инхибитори на IL-23

**Ustekinumab** е хуманизирано моноклонално антитяло, насочено към p40 субединицата, която е обща за IL-23 и IL-12. IL-23 често има синергичен ефект с IL-17 при рецидив на БП.

Ефикасността и безопасността на **ustekinumab**, комбиниран с локални кортикостероиди за лечение на БП, е оценявана в рамките на клинични изпитвания, макар че в литературата са описани и случаи на БП, индуциран от **ustekinumab**<sup>[42-43]</sup>.

**Tildrakizumab**, хуманизирано IgG1/k-моноклонално антитяло за лечение на плакетен псориазис при възрастни, специфично инхибира p19 субединицата на IL-23 и намалява неговата активност. В ход са клинични изпитвания във фаза 1 за оценка ефикасността на **tildrakizumab** за БП.

**Risankizumab**, **guselkumab** и други инхибитори на IL-23 също биха могли да имат ефект при рефрактерни случаи на БП<sup>[44]</sup>.

## Инхибитори на IL-17

**Ixekizumab**, рекомбинантно изцяло човешко моноклонално антитяло – инхибитор на IL-17A, е прилаган в условия на клинични изпитвания с цел преустановяване образуването на мехури без необходимия ефект<sup>[45]</sup>.

**Secukinumab**, хуманизирано моноклонално анти-IL-17A антитяло, е успешно прилаган за лечение на БП в изолирани случаи. Като възможен механизъм се обсъжда намаляване на анти-БП180 NC16A антителата в циркулацията на пациента<sup>[46,47]</sup>.

## Инхибитори на Inflammasome

**Inflammasome NLRP3** е мултимерен протеинов комплекс, който контролира каспаза-1 и подпомага освобождаването на провъзпалителни цитокини. Установена е повишена експресия на компоненти на NLRP3 инфламазома в мононуклеарните клетки на периферната кръв на пациенти с БП<sup>[48]</sup>. Активирането на инфламазома от провъзпалителни цитокини (IL-1 $\beta$ , IL-17 и IL-23) и фармакологичната му модуляция биха

могли да са от интерес в лечението на БП<sup>[49]</sup>. **AC-203**, прилаган под форма на мехлем, е модулатор на възпалението и IL-1 $\beta$ , чиято активност е проследявана сравнително с локални кортикостероиди. Доказано е, че приложението на AC-203 намалява секрецията на IL-6 и IL-8<sup>[50]</sup>.

**Dimethyl Fumarate (DMF)**, производно на междинния фумарат от цикъла на Кребс, е перорален имуномодулатор, одобрен за лечение на множествена склероза и умерен до тежък плакетен псориазис. В литературата е описан случай на 69-годишна жена, страдаща от множествена склероза, която развива БП и е лекувана успешно с DMF до пълна ремисия на БП след 1 година терапия<sup>[51]</sup>.

## Инхибитори на неонатален Fc рецептор

**Efgartigimod (efgartigimod alfa-fcab, Vyvgart™)** е Fc фрагмент на човешки рекомбинантен IgG1, който действа като антагонист на неонаталния Fc рецептор и е одобрен за първи път през 2021 г. за лечение на *myasthenia gravis*. В ход са няколко клинични протокола за лечение на други аутоимунни заболявания, в т.ч. аутоимунна тромбоцитопения, пемфигус, булозен пемфигоид и др.<sup>[52,53]</sup>

## Преустановяване на лечението

Оптималната продължителност на лечението не е дефинирана, но въз основа на клиничния опит се препоръчва лечение между 9 и 12 месеца в зависимост от тежестта на заболяването,

