

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

UPADACITINIB В РЕАЛНАТА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА: НОВИ ХОРИЗОНТИ
В ЛЕЧЕНИЕТО НА АКСИАЛНИЯ СПОНДИЛОАРТРИТ

Т. Шивачева¹, Ж. Апостолова¹, Д. Симеонова¹, Св. Димитров¹, Цв. Георгиев¹, С. Богданова¹,
Р. Моралийска², Св. Христова³, Г. Герганов⁴

¹Първа катедра по вътрешни болести

²Катедра по обща медицина

³Катедра по клинични медицински науки

⁴Катедра по пропедевтика на вътрешните болести

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

Резюме. Въведение: Аксиалният спондилоартрит (axSpA) е възпалително заболяване на аксиалния скелет, съпроводено от болка, ограничения на движенията и други симптоми. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) е показател, изразяващ активността на заболяването, оценяващ степента на възпаление и симптоми. В клинични проучвания upadacitinib демонстрира намаление на активността на axSpA, но реални данни от практиката не достигат. **Цел:** Да се оцени терапевтичната ефективност на upadacitinib при axSpA чрез анализ на въздействието му върху симптоматиката, активността и възпалителните показатели в реална клинична практика. Допълнителните цели включват сравнение на резултатите между бионаивни и биеонеуспешни пациенти, както и оценка на влиянието на рентгеновия стадий върху терапевтичния отговор на upadacitinib. **Методи:** 64 пациенти с axSpA бяха включени на лечение с upadacitinib. 42 от тях бяха оценени след 6 месеца и 13 след 12 месеца терапия. ASDAS е оценен в различни времеви точки и анализиран според опита с биологични лекарства, както и с рентгеновия стадий на сакроилиит. **Резултати:** Забележително е намалението на средните стойности на ASDAS след 6 месеца лечение с upadacitinib (3.5 срещу 1.9, $p < 0.001$), като това намаление се поддържа след 12 месеца (1.6 срещу 1.9, $p > 0.05$). Голям процент от пациентите (80.9%) достигат стойност на ASDAS под 2.1 след 6 месеца, като този успех се поддържа след 12 месеца (84.6%, $p > 0.05$). Няма значими разлики между бионаивни и биеонеуспешни пациентски подгрупи (84.2% срещу 78.3%, $p > 0.05$). Сходни тенденции се наблюдават и при анализ на други параметри, като BASDAI, умора, болка, CRP, хемоглобин и СУЕ. Upadacitinib увеличава броя на пациентите с ниска активност, независимо от рентгеновия стадий, след 6 и 12 месеца (23.7 vs 83.3% и 5.7 vs 85.3%, $p < 0.001$). **Заключение:** Upadacitinib е ефективен при лечението на axSpA. Независимо от демографските, клиничните и рентгеновите характеристики на заболяването, както и от статуса „bionative/biofailure“, upadacitinib довежда до подобрение на ASDAS след 6- и 12-месечно лечение. Този медикамент представлява ефективен инструмент в реалната клинична практика за контрол на активността на axSpA.

Ключови думи: спондилоартрит, upadacitinib, лечение, клинична практика

Аксиалният спондилоартрит (axSpA) обхваща както рентгенографски, така и нерадиографски axSpA. Това е хронично възпалително заболяване с предразположеност към засягане на аксиалния скелет. Най-често срещаните симптоми са хронична болка в гърба и скованост на гръбначния стълб, но често се появяват и периферни и извън мускулно-скелетни прояви [1]. Ле-

чението на axSpA представлява предизвикателство поради сложната природа на заболяванията и разнообразието на симптомите, които могат да се проявят.

През последните години новите биологични и таргет-синтетични DMARDs се свързват със значителен напредък в лечението на axSpA, предоставяйки алтернативи за пациентите, които не ре-

агират задоволително на стандартните терапии. Сред тези нови лекарства се откроява upadacitinib, инхибитор на Janus киназа (JAK). Този медикамент е доказал ефективността си в няколко клинични изпитвания за лечение на различни форми на възпалителни заболявания на ставите [2]. От друга страна, реалната клинична практика предоставя информация за същинския опит на болните с upadacitinib в ежедневната медицинска практика. Тя включва пациенти с различни характеристики и обстоятелства, които могат да отразят реалното разнообразие на пациентската популация. В действителния клиничен контекст могат да влизат различни външни фактори, които да повлияят резултатите, и в този смисъл данните са по-репрезентативни за практическата реалност.

Към момента според нашата информация няма публикувани данни от реалната клинична практика, които да се отнасят до оценката на терапевтичната ефективност на upadacitinib за индикация спондилоартрит.

Цел

Целта на изследването е да се оцени терапевтичната ефективност на upadacitinib при пациенти със спондилоартрит чрез анализ на неговото въздействие върху симптоматиката, активността на заболяването и възпалителните показатели в реални клинични условия. Допълнителните цели включват сравнение между резултатите при пациенти без предишен опит с биологични медикаменти (bionaive) и тези, които са имали неуспешен опит с такива (biofailure), както и оценка на влиянието на рентгеновите промени върху терапевтичния отговор на upadacitinib.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Избор на пациенти: В изследването са включени болни от axSpA, на възраст над 18 год., при които е започнато лечение с upadacitinib след прецизна клинична оценка, с изключване на други подобни заболявания, както и съгласно настоящите изисквания на H3OK.

Диагнозата axSpA е поставена въз основа на критерии от 2009 год. [3]. Пациенти с axSpA, които имат структурни промени на рентгенови снимки на сакроилиачни стави, показващи сакроилиит, са класифицирани като притежаващи радиографски axSpA (raxSpA), което за всички практически цели е същото като анкилозиращ спондилит (AS), а тази без такива промени – като нерадиографски axSpA (nr-axSpA).

Дизайн на изследването: Изследването е ретроспективно, обхващащо данни от медицинския архив на Клиниката по ревматология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Данните са събрани през определен период, съответстващ на времеви интервал на приложение на upadacitinib (от май 2022 год. до юли 2023).

Измервания и проследяване: За всеки пациент са анализирани: демографски показатели, начални и последващи стойности на ASDAS, BASDAI, болка, умора, CRP, CYE и хемоглобин, както и рентгеновите стадии на сакроилиит.

Стойностите на ASDAS и BASDAI са изчислени чрез прилагане на общоизвестни формули. ASDAS и BASDAI са категоризирани в съответствие с общоприетите прагове за активност – ремисия, ниска, умерена и висока активност на заболяването. Това позволява по-детайлно и обективно да се оцени въздействието на upadacitinib върху активността на axSpA и да се определи как лечението допринася за подобрене или са необходими допълнителни мерки за контрол на активността на заболяването. Улеснява се и интерпретацията на резултатите, позволяваща адекватно сравнение между различни групи пациенти и различни времеви точки на наблюдение.

За да се проучи динамиката на умора и болка при лечение с upadacitinib, са използвани първият и вторият въпрос от валидираната скала BASDAI:

1. Как бихте описали общото ниво на умора/изтощение, което сте изпитвали?
2. Как бихте описали общото ниво на болка в шията, гърба или ханша, свързано с анкилозиращия спондилит (AS), която сте изпитвали?

Чрез Визуална аналогова скала (VAS) се събират стойности, които варират от 0 до 10 за всеки въпрос. За да се даде обективна оценка на влиянието на upadacitinib, се използват средни стойности за умора и болка в гърба.

Скорост на утаяване на еритроцити (CYE) в мм/ч, С-реактивен протеин (CRP) в мг/л и хемоглобин (Hb) в г/л бяха анализирани чрез стандартни лабораторни тестове с обичайни референтни стойности преди началото на лечението, след 6 и 12 месеца.

За нуждите на проучването беше извършен анализ на конвенционалната рентгенография на сакроилиачни стави за всеки пациент, при която се използва широкопозната в ревматологичната практика класификация за стадиране на сакроилиит.

Групи на изследване: Пациентите са категоризирани в две групи според техния опит с биологични медикаменти: без предишен опит (bionaive) и които са имали неуспешни опити (bioexperience). Извършен е сравнителен анализ както за цялата група в три времеви точки – преди началото на лечението, след 6 и след 12 месеца от терапията с uradacitinib – така и между двете групи в същите времеви точки: в началото на лечението, след шестия и дванадесетия месец. През целия период всички пациенти са получавали дневна доза от 15 мг uradacitinib.

Анализ на данните: Статистически анализ беше извършен чрез използване на SPSS v23 за Windows. За качествени променливи бяха използвани дескриптивна статистика, chi-square тест и други непараметрични тестове, където е необходимо. За количествени променливи бяха изчислени средни стойности и стандартни отклонения, като се приложиха Student t-тест и анализ на дисперсия, с цел да се определи статистическата значимост на разликите между групите и времевите точки на измерване. За анализиране на връзките

и влиянието между различните променливи бяха използвани корелационен анализ и биноминална логистична регресия. Нивото на статистическа значимост беше зададено на $p < 0.05$.

Резултатите са представени чрез таблични и графични методи.

Изследването е изпълнено в съответствие с етичните стандарти, залегнали в Декларацията от Хелзинки.

РЕЗУЛТАТИ

В проучването са включени 64 болни от axSpA, разпределени в две групи – без опит с биологични препарати (bionaive) и с неуспех от bDMARDs (biofailure). Групите са сравними според възраст, пол, BMI, болни със затлъстяване, давност на axSpA, HLA-B27 носителство (табл. 1). Средната възраст при поставяне на диагнозата (44,8 vs 40.4, $p > 0.05$) и средната давност на axSpA до включване на терапия (6,5 vs 7,4 $p > 0.05$) е сравнима между двете групи. HLA-B27 позитивен ген се среща с еднаква честота при bionaive и biofailure (66.7 vs 85.7%, $p > 0.05$).

Таблица 1. Клинико-демографска характеристика на болните

	BIONAIVE	BIOFAILURE	P VALUE
Брой (%)	25 (39.1)	39 (60.9)	NS
Възраст (yrs.) mean $\pm$ SD	52.7 $\pm$ 8.2	51.8 $\pm$ 12.0	NS
Пол мъже (n, %)	14 (56.0)	24 (61.5)	NS
BMI kg/m ² (mean $\pm$ SD)	26.8 $\pm$ 5.6	29.1 $\pm$ 6.0	NS
BMI > 30 kg/m ²	5 (20.0)	15 (38.7)	NS
Years at AS (mean $\pm$ SD)	44.8 $\pm$ 10.1	40.4 $\pm$ 12.1	NS
Duration of AS-yrs (mean $\pm$ SD)	9.6 $\pm$ 9.9	10.8 $\pm$ 12.5	NS
Duration of AS before treatment- yrs (mean $\pm$ SD)	6.5 $\pm$ 9.8	7.4 $\pm$ 12.3	NS
Duration of AS before bDMARDs - yrs (mean $\pm$ SD)	NA	6.6 $\pm$ 11.9	NA
Time of bDMARDs-yrs (mean $\pm$ SD)	NA	4.5 $\pm$ 3.6	NA
HLA B27 positive (n/N, %)	12/18 (66.7)	18/23 (85.7)	NS
X ray stage sacroiliitis (n, %)			
nr-AxSpA	0	7 (17.9)	0.002
II	1 (4)	3 (7.7)	NS
III	12 (48.0)	9 (23.1)	0.040
IV	12 (48.0)	20 (51.3)	NS
AH (n, %)	14 (56)	11 (28.2)	0.026
Fatigue (Question 1)	6.5 $\pm$ 1.9	5.1 $\pm$ 2.6	0.025
Pain (Question 2)	8.0 $\pm$ 0.9	5.8 $\pm$ 2.1	< 0.001
BASDAI	6.5 $\pm$ 0.9	4.8 $\pm$ 2.1	< 0.001
ASDAS	3.7 $\pm$ 0.7	3.4 $\pm$ 1.2	NS

Съкращения: Bionaive – без предишен опит с биологични медикаменти, Biofailure – вторични нонреспондери към биологични медикаменти, SD – стандартно отклонение, BMI – индекс на телесна маса, AS – анкилозираш спондилит, bDMARDs – биологични болестопроменящи медикаменти, HLA – човешки левкоцитни антигени, nr-AxSpA – нерентгенографски аксиален спондилоартрит, AH – артериална хипертония, BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, NS – разликите в данните, получени за извадките са незначими

Подгрупата, наречена "biofailure", включва пациенти на предишна терапия предимно с TNFi (94.9%). Терапия с анти-IL17 е използвана само при 5.1% от случаите ($p < 0.001$). Средната продължителност на прилагане на bDMARDs е 4.5 години, преди да се установи вторичен незадоволителен отговор.

Значително повече пациенти от подгрупата "bionaive" в сравнение с "biofailure" имат III и IV рентгенов стадий на сакроилиит (96.0% спрямо 74.4%). Тази разлика е статистически значима ($p = 0.026$). Между 8.9% и 14.5% от промените в рентгеновия стадий на сакроилиит се обясняват с предишния опит с биологични медикаменти в цялата изследвана група. Лечението с биологични медикаменти (TNFi) се определя като проактивен фактор за вероятността пациентите да имат III/IV рентгенов стадий на сакроилиит (OR 0.121, 95%CI 0.014-1.012, $p = 0.051$).

Значително по-голяма част от bionaive в сравнение с biofailure болните имат AX (56,0% vs 28.2%, $p = 0.026$).

От всички 62 болни с axSpA, 42-ма са завършили шестмесечно лечение, а 13 болни са завършили 12-месечен период на лечение.

ASDAS-CRP

Средната стойност на ASDAS значително намалява от 3.5 до 1.9 след 6 месеца при приложение на upadacitinib ($p < 0.001$) и продължава да намалява до 12-ия месец (1.9 срещу 1.6, $p = 0.02$). Upadacitinib проявява подобна ефективност както при бионаивни, така и при пациенти с бионеуспех (табл. 2). Значителен процент от пациентите успешно постигат стойност на ASDAS под 2.1 след 6-ия месец; тези резултати запазват своята последователност към 12-ия месец (80.9% срещу 84.6%, съответно, $p > 0.05$), без да се наблюдава значима разлика между бионаивни и бионеуспешни пациентски подгрупи (84.2% срещу 78.3%, $p > 0.05$) (табл. 1, фиг. 1).

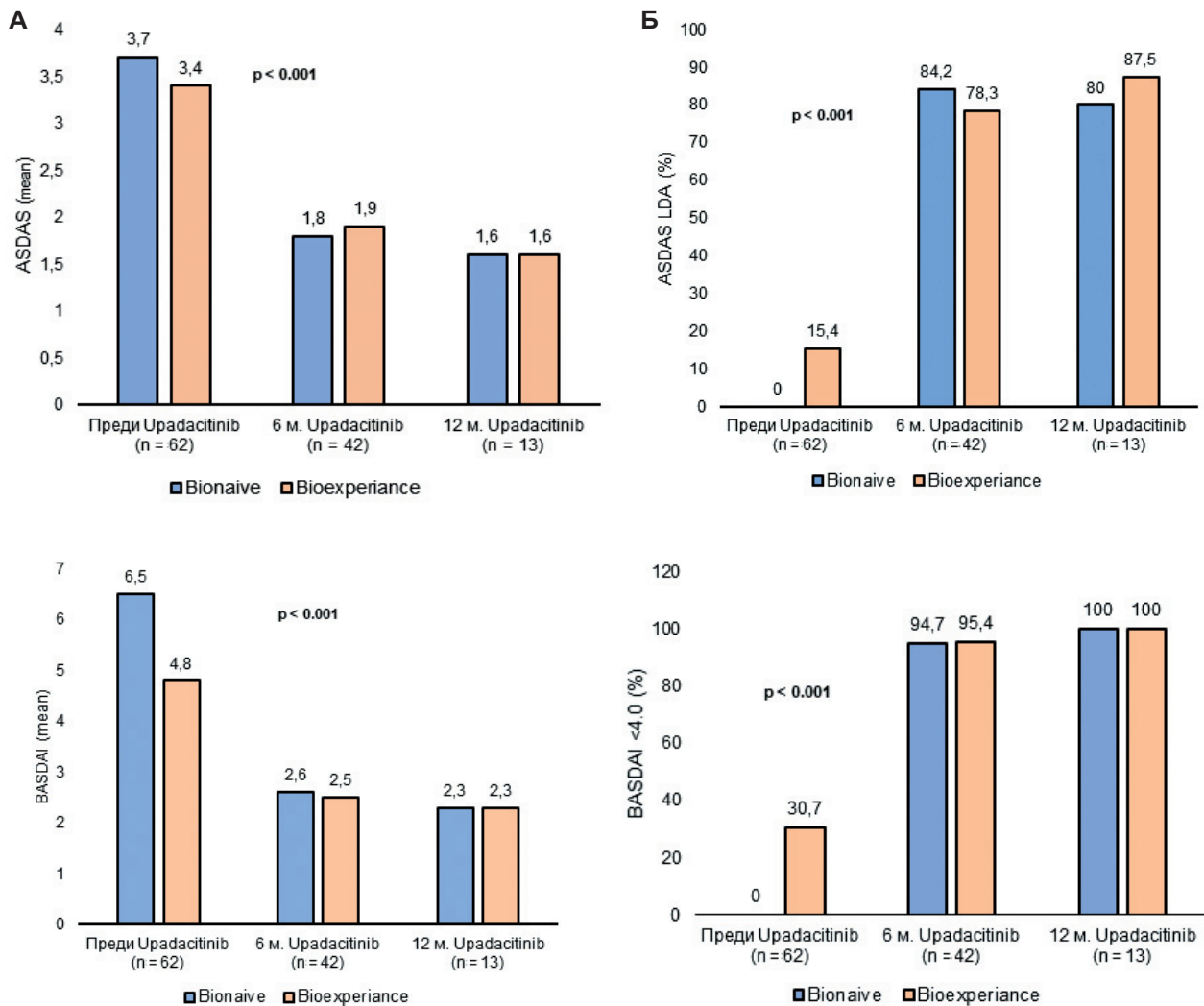
BASDAI

Средната стойност на BASDAI значително намалява от 5.5 до 2.5 след 6 месеца на прило-

Таблица 2. Показатели за активност на axSpA при изследваните групи по време на едногодишен период на лечение с 15 мг/дн. upadacitinib

Анализ на терапевтичната ефективност	Преди upadacitinib (n = 64)			На 6-и месец от upadacitinib (n = 42)			p-value 0-6 m	На 12-и месец от upadacitinib (n = 13)			p-value 6-12 m
	Bionaive n = 25	Biofailure (n = 39)	p-value	Bionaive (n = 19)	Biofailure (n = 23)	p-value		Bionaive (n = 5)	Biofailure (n = 8)	p-value	
ASDAS-CRP (mean $\pm$ SD)	3.5 $\pm$ 1.0			1.9 $\pm$ 0.6			< 0.001	1.6 $\pm$ 1.2			0.02
	3.7 $\pm$ 0.7	3.4 $\pm$ 1.1	NS	1.8 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.5	NS		1.6 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.2	NS	
ASDAS-CRP < 2.1 (n, %)	6 (9.4)			34 (80.9)			< 0.001	11 (84.6)			NS
	0 (0)	6 (15.4)	0.04	16 (84.2)	18 (78.3)	0.72		4 (80.0)	7 (87.5)	NS	
BASDAI (mean $\pm$ SD)	5.54 $\pm$ 1.8			2.58 $\pm$ 1.1			< 0.001	2.25 $\pm$ 0.6			NS
	6.5 $\pm$ 0.9	4.8 $\pm$ 2.1	< 0.001	2.6 $\pm$ 0.7	2.5 $\pm$ 1.4	NS		2.3 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.6	NS	
BASDAI < 4.0 (n, %)	12 (18.8)			38 (90.4)			< 0.001	13 (100)			< 0.001*
	0 (0.0)	12 (30.7)	0.002	18 (94.7)	22 (95.4)	NS		5 (100)	8 (100)	NS	
Умора (mean $\pm$ SD)	5.6 $\pm$ 2.5			2.5 $\pm$ 1.3			< 0.001	2.5 $\pm$ 0.9			NS
	6.5 $\pm$ 1.8	5.1 $\pm$ 2.6	0.025	2.6 $\pm$ 1.4	2.3 $\pm$ 1.3	NS		2.4 $\pm$ 1.5	2.6 $\pm$ 0.5	NS	
Болка (mean $\pm$ SD)	6.7 $\pm$ 2.1			3.4 $\pm$ 0.8			< 0.001	2.9 $\pm$ 0.9			NS
	8.0 $\pm$ 0.9	5.8 $\pm$ 2.1	< 0.001	3.6 $\pm$ 0.9	3.1 $\pm$ 0.7	NS		3.6 $\pm$ 0.8	2.5 $\pm$ 0.7	0.036	
CRP - mg/L (mean $\pm$ SD)	14.8 $\pm$ 23.0			6.0 $\pm$ 14.1			0.009	2.8 $\pm$ 4.0			NS
	9.3 $\pm$ 14.2	14.9 $\pm$ 21.7	NS	4.0 $\pm$ 9.8	7.5 $\pm$ 16.5	NS		1.5 $\pm$ 2.4	3.0 $\pm$ 4.4	NS	
Хемоглобин -g/L (mean $\pm$ SD)	137.4 $\pm$ 16.2			135.5 $\pm$ 12.9			NS	137.0 $\pm$ 11.2			NS
	139.8 $\pm$ 12.8	137.1 $\pm$ 17.4	NS	136.7 $\pm$ 11.7	134.2 $\pm$ 13.6	NS		142.6 $\pm$ 11.6	131.6 $\pm$ 9.8	NS	
CYE mm/h (mean $\pm$ SD)	30.6 $\pm$ 25.6			20.6 $\pm$ 20.9			0.011	15.1 $\pm$ 22.1			NS
	25.5 $\pm$ 22.6	35.2 $\pm$ 26.1	NS	14.1 $\pm$ 17.5	25.6 $\pm$ 21.7	NS		13.6 $\pm$ 15.5	15.8 $\pm$ 9.9	NS	

Съкращения: ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with CRP, BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, CRP, C-reactive protein, CYE, скорост на утаяване на еритроцитите, p-value 0-6, сравнението е между 6 м. и преди лечение, p-value 6-12 сравнението е между 6 и 12 м. от лечението



Съкращения: Панел А – промяна в средни стойности; Панел В – промяна в пропорцията на болни в LDA, ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, LDA – ниска активност на заболяването, BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Фиг. 1. Влияние на upadacitinib върху активността на ахSpA (ASDAS, BASDAI) – изменения на средните стойности и на пропорцията от болни с ниска активност на заболяването

жение на upadacitinib ($p < 0.001$) и се поддържа на това ниво до 12-ия месец (2.5 срещу 2.25, $p > 0.05$). Значителен брой пациенти постигат стойност на BASDAS под 4 на 6-ия месец, докато всички пациенти достигат това ниво до 12-ия месец (90.4% срещу 100%, $p < 0.001$), без да се установи значима разлика между бионаивни и бионеуспешни пациентски подгрупи (94.7% срещу 95.4%, $p > 0.05$).

Умора

Средната стойност на нивото на умора намалява повече от два пъти след 6 месеца приложение на upadacitinib и се поддържа на това ниво до завършването на изследването (5.6 срещу 2.5 срещу 2.5, $p < 0.001$, $p > 0.05$, съответно). През анализирания период не се установява статисти-

чески значима разлика в терапевтичния отговор към upadacitinib между изследваните групи за този показател (табл. 2).

Болка

Лечението с upadacitinib допринася за забележително намаление на интензивността на болката, като този ефект е ясно видим след 6 месеца и продължава след 12 месеца (6.7 vs 3.4 vs 2.9; $p < 0.001$, $p > 0.05$, съответно), когато за значително повече болка съобщават бionative в сравнение с biofailure болни (3.6 vs 2.5, $p < 0.001$).

Биологичен отговор

Наблюдава се забележително намаление на нивата на CRP след 6 месеца лечение с upadacitinib. Средната стойност намалява от 14.8 до 6.0, $p = 0.009$. Този ефект се поддържа и след

12 месеца, когато средната стойност намалява до 2.8 ($p > 0.05$). Не се установяват значими разлики в средните стойности на CRP според предишен опит с биологични медикаменти (табл. 2).

Лечението с upadacitinib оказва подобно въздействие върху нивата на СУЕ при пациенти с axSpA. Регистрира се статистически значимо намаление след 6 месеца upadacitinib (30.6 vs 20.6, $p = 0.011$), което се запазва и след 12 месеца (20.6 vs 15.1, $p > 0.05$). Не се установяват значими разлики в средните стойности на СУЕ между сравняваните групи по време на лечение (табл. 2).

Средната стойност на хемоглобина преди началото на лечение с upadacitinib е 137.4 g/L. След 6 месеца приложение на upadacitinib средната стойност на хемоглобина намалява до 135.5 g/L, като разликата не е статистически значима, а след 12 месеца е 137.0 g/L ($p > 0.05$). Не се наблюдава значителна разлика в нивата на хемоглобин при лечение с upadacitinib според статус бионаивен/бионеуспешен (табл. 2).

Рентгенов стадий на axSpA и терапевтичен отговор на upadacitinib

Преди започване на терапия с upadacitinib, пациентите с нерентгенографски/II стадий на axSpA проявяват по-ниска активност на заболяването (измерена с ASDAS) в сравнение с пациентите с напреднали структурни промени на заболяването (III/IV стадий на axSpA) (ASDAS = 2.9 срещу 3.6, $p = 0.046$). След 6 месеца терапия с upadacitinib активността на axSpA значително намалява в двете подгрупи, без да се констатира съществена разлика в стойностите на ASDAS между пациентите с нерентгенографски/II стадий сакроилиит и тези с III/IV стадий на сакроилиит

(1.7 срещу 1.9, $p > 0.05$). (фиг. 2 панел А). Подобни са данните и на 12 месец от лечението с upadacitinib.

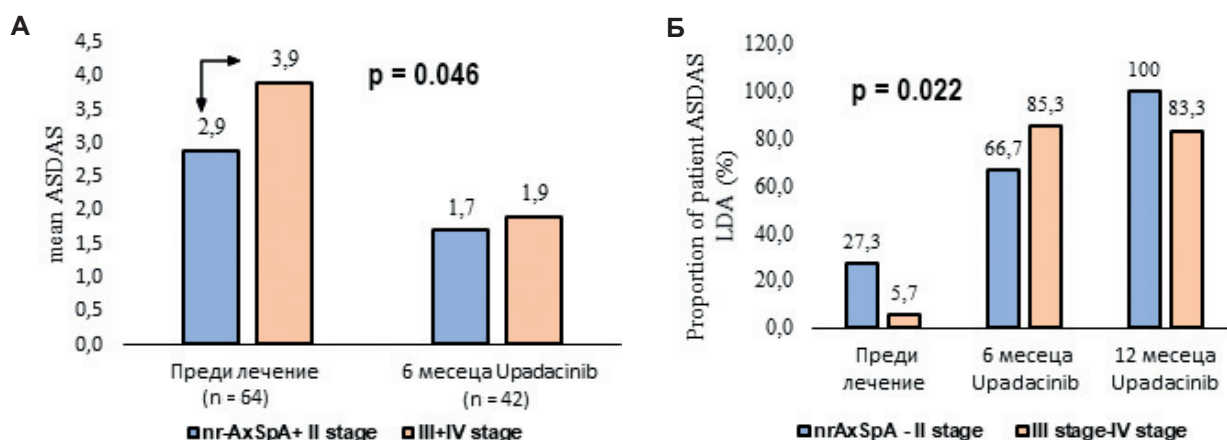
Установява се, че значителна част от пациентите, които преминават 6-месечно лечение с upadacitinib, постигат ниска активност на заболяването (ASDAS < 2.1), като тези резултати са консистентни както при пациенти с нерентгенографски/II стадий axSpA, така и при тези с III/IV рентгенов стадий axSpA (66,7% срещу 85,3%, $p > 0,05$). Резултатите се поддържат сходни през целия период на изследването (фиг. 2, Панел В).

През изследвания период са регистрирани следните нежелани реакции при лечение с upadacitinib: безсимптомни уроинфекции (4.7%), алергични реакции (2.4%). При двама пациенти (4.7%) беше установена липса на ефективност, тъй като те продължиха да имат настоящи болкови симптоми, което доведе до преустановяване на лечението.

ОБСЪЖДАНЕ

Терапевтичната стратегия при axSpA е от съществено значение за подобряване на качеството на живот на пациентите и за намаляване на симптомите, които включват умора, болка, ограничение на движенията и възпаление [4]. Областта на лечението на axSpA се развива бързо, като включва разнообразни терапевтични подходи, както и нови медикаменти [1].

Една от ключовите стратегии за лечение на axSpA е използването на биологични (bDMARDs) и таргетни синтетични лекарства (tsDMARD), които се насочват към конкретни молекули и пътеки в имунната система [5]. Използването на биологични и таргет-синтетични лекарства се базира



Съкращения: Панел А средни стойности, Панел В LDA, nr-axSpa – нерентгенографски аксиален спондилоартрит, II, III, IV stage – x-ray stage sacroiliitis, ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, LDA – ниска активност на заболяването

Фиг. 2. Промяна на ASDAS според рентгеновия стадий на сакроилиит при лечение с upadacitinib

на резултати от клинични изпитвания, които подчертават тяхната ефективност в намаляване на болката, възпалението и подобряване на функционалната способност.

Upadacitinib е добре проучен при аксиален SpA в широка клинична програма SELECT AXIS 1, 2, PsA [6, 7, 8]

В обсъждането на терапевтичната стратегия е важно да се обмисли индивидуалният подход към всеки пациент. Този подход включва оценка на тежестта на заболяването, рентгеновия стадий на сакроилиит, наличието на съпътстващи заболявания и факторите на сърдечно-съдовия риск. Освен това решението за избор на определена терапия трябва да се основава на актуалните национални и международни препоръки, които се актуализират на базата на нови научни открития.

През последните години, освен инхибиторите на TNF и IL-17, инхибиторите на JAK също се разглеждат като потенциални опции за лечение на ахSpA [9]. На настоящия етап препоръките включват приложението на JAKi в лечението, но поради липсата на директни сравнителни изследвания е предизвикателно да се установи приоритетът на тяхната ефикасност спрямо лечението на ахSpA. Текущата практика обикновено предполага започване на лечение с TNFi или IL-17i, но последните препоръки не изключват възможността да се избере JAKi като начален вариант [10].

Резултатите от реалната клинична практика, представени от нас при 62 пациенти с ахSpA, свидетелстват, че в рамките на ежедневната практика ревматолозите, които извършват системно лечение, имат значително по-възрастни пациенти в сравнение с тези от клиничните проучвания [10].

Upadacitinib идва в съображение за лечение на ахSpA в нашите реални клинични условия сравнително късно след поставяне на диагнозата, като закъснението е сходно при bionative и болни с предишен неуспех с bDMARDs. Подобни са резултатите и на други автори, които установяват, че между появата на симптомите и диагнозата ахSpA минава период от 5 до 7 години, а лечението започва още по-късно [11].

В подгрупата с опит – bioexperience, средната продължителност на лечение с биологични средства, преди да се появят и установят признаци за неудовлетворителен отговор, е 4.5 години. Разликата между подгрупите е значителна. В тази подгрупа се наблюдава съществен период на успешно управление на състоянието с биологична терапия, след който се развива вторичен неуспех на терапията [12]. Едва след този период от сред-

но 4.5 години на приложение на bDMARDs, се въвеждат JAKi.

От всички болни, включени в проучването, 60.5% са с bioexperience и подходящи за лечение с upadacitinib. За пациентите, които нямат предишен опит с биологични агенти, upadacitinib се използва като първи DMARD.

Болните, включени в лечението с upadacitinib, са с предимно напреднали структурни промени (82,8% са с III/IV рентгенов стадий на сакроилиит). Сред пациентите с нерентгенографски или II рентгенов стадий на ахSpA основно присъстват тези с предишен опит с биологична терапия (90,9%). Макар че не сме поставили такава цел, може да се предположи, че тези наблюдения са свързани с продължителното прилагане на bDMARDs, преди да се развие вторично нонреспондърство. Подобни резултати вече са публикувани от други автори [13, 14, 15]. Болните с нерентгенографски/II рентгенов стадий ахSpA са изключително малко спрямо общия брой на болните, за да направим категорични изводи за връзката. Важно е да се подчертае, че има голяма вероятност пациентите без предишен опит с лечение ("bionative") да са с по-напреднал стадий на рентгеновите промени.

Тълкувайки данните по-задълбочено, можем да забележим интересен аспект, свързан с наличието на съпътстваща артериална хипертония (AX) в двете различни подгрупи от пациенти. Според данните над половината от пациентите без предишен опит с биологични агенти са с AX, което е почти два пъти повече в сравнение с тези, които са имали предишен опит с биологични препарати. Изводът, който може да се направи, е, че приложението на основния предшестваш биологичен медикамент (TNFi) може да бъде свързано с по-малка вероятност за AX. Такава асоциация вече е намерена и са налични данни за намален сърдечно-съдов риск при лечение с TNFi [16, 17].

Upadacitinib проявява изключителна терапевтична ефективност, която се отразява в показателите ASDAS, BASDAI, степен на умора и болка, намаление на стойностите на CYE и CRP както при пациенти без предишен опит с биологични лекарства, така и при тези с вторично нонреспондърство към биологични медикаменти. Научните ни резултати от това изследване относно терапевтичната ефективност на upadacitinib при пациенти с ахSpA в реалната клинична практика кореспондират със съответните данни, произтичащи от клиничната програма SELECT AXIS. Процентът на пациентите, които постигат неактивност или ниска активност на

axSpA при приложение на 15 мг upadacitinib за 6- и 12-месечни периоди (според ASDAS), съответстват на резултатите, регистрирани в клиничните изпитвания на този медикамент. В рамките на клиничната програма SELECT AXIS, 65% от пациентите, на които е приложен upadacitinib, достигат ASDAS < 2.1, като това напълно съответства на докладваните от нас резултати [18].

Резултатите от изследването за лечение с upadacitinib след 6 и 12 месеца (ASDAS) не показват свързаност с предишната терапия при пациенти с axSpA (бионаивни/опитни с биологични медикаменти) (16 от 19, 84.2% срещу 18 от 23, 78.3%, $p > 0.05$, съответно). Това подчертава, че upadacitinib е равностойно ефективен както при пациенти без предишен опит с лечение, така и при онези с неуспех от предишни биологични медикаменти. Подобни са и данните от напълно субективния композитен показател BASDAI. Средната промяна на BASDAI след 6 месеца терапия с 15 мг upadacitinib е над 50% от началната стойност и се поддържа до края на изследването. Относителният дял на пациенти с BASDAI < 4 е 90.4%, което е впечатляващ резултат. В същото време този резултат е по-добър от известните данни от SELECT AXIS 1 [18]. Възможното обяснение за тази разлика може да се свърже с факта, че над половината от пациентите в настоящото изследване имат предишен опит с биологични медикаменти. Техният начален среден показател BASDAI е значително по-нисък в сравнение с този на бионаивните пациенти (4.8 срещу 6.5, $p < 0.001$, средна разлика 1.68, 95% CI 0.7-2.62). Тези пациенти в началото на изследването показват по-добри начални резултати, което може да бъде причина за по-добрия терапевтичен отговор след приложение на upadacitinib. Степента на умора и интензитетът на болката в гръбначния стълб, които са включени като въпроси 1 и 2 в оценката на BASDAI и ASDAS, демонстрират сходна с тях динамика през анализирания период.

Upadacitinib показва успешни и подобни резултати както при пациенти с нерентгенографски SpA, така и при тези с по-напреднали рентгенови показатели на сакроилиит. Тези наблюдения съответстват на данните от клиничната програма на upadacitinib за индикацията SpA. Доказано е, че той демонстрира ефективност както при случаи на рентгенографски, така и при нерентгенографски SpA [19].

В заключение, терапевтичната стратегия за спондилоартрит включва множество опции, които трябва да се избират индивидуално, въз ос-

нова на тежестта на заболяването, наличието на съпътстващи заболявания и клиничните резултати от предишната терапия. Новите медикаменти и научните открития продължават да променят и да обогатяват подходите към лечението на axSpA, което подчертава необходимостта от непрекъсната актуализация на препоръките и индивидуализиране на подхода към всеки пациент.

Upadacitinib 15 мг дневно при пациенти с axSpA води до съществено намаление на активността на заболяването, оценявана чрез параметрите ASDAS и BASDAI, както в продължение на 6, така и на 12 месеца, в реални клинични условия. Този подход се отразява положително върху интензивността на болката, степента на умората и възпалителните биомаркери. Резултатите ясно показват съществени подобрения в активността на спондилоартрит, които не се различават в зависимост от рентгеновия стадий на сакроилиит, както и от статуса бионаивни или с предишен неуспех от биологични медикаменти. Тези данни са от изключителна важност и подчертават широката област на приложение на upadacitinib в разнообразни клинични сценарии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от нашето изследване подчертават значимата терапевтична ефективност на upadacitinib при пациенти с аксиален спондилоартрит в реални клинични условия. Проявената способност на upadacitinib да намали активността на заболяването, измерена чрез ASDAS и BASDAI, както и положителното влияние върху болката, умората и възпалителните биомаркери, подчертава неговата важна роля в подобряването на качеството на живот на пациентите.

Според доказателствата upadacitinib демонстрира успешни резултати както при пациенти без предишен опит (bionative), така и при тези с предишен неуспешен опит с други биологични медикаменти (biofailure). Този аспект подчертава гъвкавостта и потенциала на upadacitinib да бъде индивидуално преценяван при избора на лечебен режим за различни подгрупи от пациенти.

В съответствие с данните от клиничната програма и въз основа на нашите резултати, може да се заключи, че upadacitinib е ценен инструмент в управлението на аксиалния спондилоартрит. Този лекарствен продукт допринася за значително подобрение на активността на заболяването, независимо от предишния опит, и се очертава като важен принос към оптималната грижа за пациентите с това хронично и инвалидизиращо заболяване.