

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

ЕФЕКТИВНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ НА UPADACITINIB – ДАННИ ОТ РЕАЛНАТА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА В БЪЛГАРИЯ

Р. Моралийска, С. Богданова, Св. Димитров, Г. Герганов, Св. Христова, Цв. Георгиев, Т. Шивачева

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

Резюме. Цел: Да се оцени терапевтичната ефективност и безопасността на upadacitinib при болни с умерено до високоактивен ревматоиден артрит (РА) в реалната клинична практика и да се идентифицират предиктори за терапевтичен успех. **Материал и методи:** Проведено е ретроспективно едноцентрово проучване при болни от РА на лечение с upadacitinib 15 mg дневно. Анализирани са демографски и клинични показатели. Ефективността и безопасността на медикамента са оценени за шестмесечен период. Активността на заболяването е оценена с индекс-базиран скорове. Като първична крайна цел е определена ниска болестна активност за шестмесечен период на лечение с upadacitinib 15 mg дневно ($DAS\ 28\ CRP \leq 3.2$, $CDAI \leq 10$ и $SDAI \leq 11$). **Резултати:** Включени са 41 болни от РА, на средна възраст 56.56 г (± 13.4), с дългогодишен РА (8 г. ± 5.8), предимно жени (80.5%). 19.5% от болните са със затлъстяване ($BMI \geq 30\ kg/m^2$), 80.5% – с остеоартроза и 58.5% – с хипертонична болест. 41.5% са с ерозивен артрит, 61% са в трети функционален клас двигателен дефицит. „Бионаивни“ са 58.5%, останалите са с предшестващ опит с биологичен медикамент. Монотерапия с upadacitinib провеждат 90% от болните, 10% са на комбинирана терапия с Methotrexate. Установява се значима редукция на броя болезнени и оточни стави, VAS и CRP шест месеца след начало на лечение с upadacitinib. Ниска активност на заболяването постигат значителна част от болните ($DAS\ 28\ CRP - 70.7\%$, $CDAI - 60.5\%$, $SDAI - 63.2\%$). Терапевтичният резултат не е детерминиран от демографски, клинични фактори, придружаващи заболявания и предшестващо лечение с биологични медикаменти. Увеличаване на чернодробните ензими ($n = 3$), намаляване на стойностите на хемоглобин ($n = 2$), уроинфекция ($n = 2$) са регистрираните странични явления за шестмесечен период на лечение. Един болен е починал от COVID-19. **Изводи:** При значителна част от болните от РА upadacitinib 15 mg дневно постига таргетни терапевтични резултати в реални клинични условия. Не са намерени предиктори за терапевтична ефективност. Регистрираните странични явления не се различават от профила на безопасност на медикамента.

Ключови думи: upadacitinib, ревматоиден артрит, ефективност, безопасност, реална клинична практика

Увод

Ревматоидният артрит (РА) е хронично, възпалително ставно заболяване, което най-често протича под формата на симетричен ерозивен полиартрит. Установено е, че засяга приблизително от 0,24 до 1% от населението и е два до четири пъти по-често срещан при жените в сравнение с мъжете [1]. В дългосрочен план РА може да доведе до функционална недостатъчност, нарушена работоспособност и намалено качество на живот. Намалената преживяемост при болни от РА в сравнение с общата популация се дъл-

жи на повишения сърдечно-съдов риск [2], както и на увеличената честота на инфекциозни и злокачествени заболявания [3]. Адекватният контрол на активността на болестта е от ключово значение за дългосрочната прогноза при тези болни.

В ежедневната практика основна цел на лечението на РА е постигане на ремисия или ниска болестна активност, дефинирани чрез съответните валидирани инструменти [4, 5]. Възможни терапевтични опции са конвенционалните синтетични болест-променящи антиревматични лекарства (ксБПАРЛ), биологичните/биоподобните болест-

променящи антиревматични лекарства (бБПАРЛ/бпБПАРЛ) и таргетните синтетични болест-променящи антиревматични лекарства (тсБПАРЛ). Над 30-40% от пациентите на терапия с биологичен медикамент не успяват да постигнат задоволителен дългосрочен клиничен отговор [6], което показва необходимостта от нови терапевтични възможности. Относително нов клас перорални медикаменти, инхибиторите на Янус киназите (JAK), се наложиха като ефективна алтернатива при болни от РА и неадекватен отговор или непоносимост към ксБПАРЛ и/или бБПАРЛ. Селективният инхибитор на JAK1 – upadacitinib, маркиран под търговското наименование Rinvoq®, е третият медикамент от групата, одобрен от Европейската агенция по лекарствата за лечение на умерен до тежък активен РА при възрастни пациенти.

Ефикасността на upadacitinib е оценена при голям брой болни от РА в шест глобални рандомизирани проучвания – SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND, SELECT-CHOICE. Медикаментът е демонстрирал ефективност при различни подгрупи болни с РА, включително пациенти, които не са лекувани, и болни с неадекватен отговор към ксБПАРЛ или бБПАРЛ [7, 8, 9, 10]. Наблюдавани са благоприятни резултати в сравнение с активни компаратори като methotrexate (MTX) и adalimumab [7, 8, 11], както и когато е приложен като монотерапия или в комбинация с ксБПАРЛ [7, 8, 9]. Въз основа на тези изпитвания в препоръките на EULAR от 2019 г., upadacitinib е определен като II линия лечение за РА, заедно с бБПАРЛ и останалите тсБПАРЛ.

Дългосрочната безопасност на upadacitinib е изследвана във фаза III интегриран анализ SELECT и е съпоставима с тази на биологичните медикаменти. Честотата на сериозни инфекции, злокачествени заболявания, сериозни сърдечно-съдови събития и венозен тромбоемболизъм са сходни сред пациенти, получаващи upadacitinib, adalimumab и MTX [12]. В сравнение с adalimumab при пациенти на upadacitinib е установен повишен риск от херпес зостер вирусна инфекция и по-често е наблюдавано покачване на креатин фосфокиназата и на чернодробните ензими [12]. През юли 2021 г. upadacitinib е реимбурсиран от НЗОК за лечение на болни от РА в България.

Данните от реалната клинична практика са от съществено значение за оценката на постмаркетинговата ефективност и безопасност на медикаментите при пациенти с РА, тъй като те отразяват

разнообразни пациентски групи и клинични похвати, срещани в рутинната клинична практика. Те могат да предложат дългосрочно проследяване и обхващат пациенти, които обичайно не намират място в клиничните изпитвания на медикаменти. Ето защо от съществено значение е да се оцени шестмесечната ефективност и безопасност на upadacitinib 15 mg дневно при болни с умерено до високоактивен РА в реалната клинична практика и да се идентифицират предиктори за терапевтична ефективност.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В условията на ретроспективно едноцентрово проучване са включени болни от РА на възраст над 18 години, с диагноза РА, поставена въз основа на ACR 1987 класификационните критерии [14], и с установен положителен ревматоиден фактор (изследван по метода на количествената имунотурбидиметрия, с граница на нормата < 12). Проведено е шестмесечно лечение с upadacitinib, маркиран в Р. България под търговското наименование Rinvoq®. Всички болни са лекувани с ксБПАРЛ и/или бБПАРЛ преди започване на терапията с JAK1 инхибитор.

Като изключващи критерии за терапия с upadacitinib са дефинирани: бременност и кърмене, съпътстваща активна инфекция, нарушение на чернодробна функция – изходно повишение на АЛАТ и АСАТ над референтните стойности, хематологични отклонения – стойности на хемоглобина под 90 g/l, на левкоцитите под 4000, тромбоцити под 100 000, анамнеза за неопластични заболявания. При всички болни са изследвани хепатит В-вирусен повърхностен антиген (HBsAg), антитела срещу хепатитен вирус С (Anti-HCV) и IFN-γ-базирани тестове (Interferon-Gamma Release Assays – IGRAs) или проба на Манту с оглед изключване на активна или латентна инфекция.

Болните са преминавали през Диагностично-консултативния кабинет на Клиниката по ревматология, УМБАЛ „Св. Марина“, за периода май 2021 г. – април 2022 г. Осъществена е амбулаторна процедура № 42, която включва: интервю, физикален преглед от ревматолог, лабораторни, образни изследвания и оценка на активността на РА с помощта на композитни индекси.

Административна база данни е анализирана за демографски и клинични показатели: възраст, пол, индекс на телесна маса (BMI), придружаващи заболявания, рентгенов стадий (определен

въз основа на ACR класификационните критерии за прогресия на РА), функционален клас двигателна недостатъчност (според класификацията на Steinbrocker за оценка на функционален капацитет) [13]. Ефективността и безопасността на upadacitinib са изследвани за период от 6 месеца.

Терапевтичната ефективност на медикамента е оценена чрез определяне на брой болезнени стави (ББС), брой оточни стави (БОС), сила на болката (VAS 100 mm), стойност на CRP, Глобална оценка на пациента (PGA, VAS 10 mm), Глобална оценка на лекаря (EGA, VAS 10 mm). За представяне на резултатите са използвани три валидирани композитни показателя – Disease activity score 28 CRP (DAS 28 CRP), Clinical disease activity index (CDAI) и Simplified Disease Activity Index (SDAI), с общоприети прагове.

Като терапевтична цел е определена ниска активност на шести месец от лечението, представена едновременно с всеки от посочените три композитни индекса. Проследени и описани са всички проявени нежелани лекарствени реакции в рамките на 6-месечния период на лечение.

Статистическата обработка на данните е осъществена със софтуер SPSS v23 за Windows. Използвани са дескриптивна статис-

тика, непараметрични тестове за количествени променливи, student T-test, бинарна логистична регресия. За ниво на значимост е приета стойност на $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

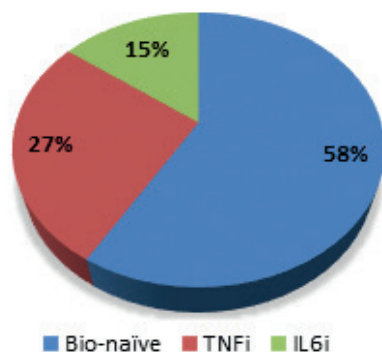
В проучването са включени 41 болни от РА, на средна възраст 56.5 год. (± 13.4), с дългогодишна давност на РА – 8 г. (± 5.81), предимно жени (80.5%). С ерозивно заболяване са 41.5% от болните, в III функционален клас двигателен дефицит – 61%. Средният BMI е 25.4 kg/m^2 (± 4.96), 19.5% са със затлъстяване ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$). Най-честите придружаващи заболявания, регистрирани в медицинската документация на пациентите, са остеоартроза (ОА) – 80.5%, артериална хипертония (АХ) – 58.5%, и захарен диабет тип 2 (ЗД) – 9.5%. Клинико-демографската характеристика на болните е представена в табл. 1.

Според предходната терапия пропорциите на болни – бионаивни и с предишен опит с биологични медикаменти, са сходни (58.5% vs 41.5%, $p > 0.05$). От тези с предшествващ опит с биологичен медикамент значително повече болни са били на лечение с TNF инхибитор в сравнение с IL6 инхибитор (26.8% 14.7%, $p < 0.05$) (фиг. 1).

Таблица 1. Клинико-демографска характеристика на болните

Показател	Стойност
Възраст mean ($\pm$ SD)	56.5 (± 13.4)
Пол (жени), n (%)	33 (80.5)
BMI (kg/m^2) mean ($\pm$ SD)	25.43 (± 4.96)
BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, n (%)	8 (19.5%)
Давност на РА (год.) mean ($\pm$ SD)	8.0 (± 5.81)
Ерозивно заболяване, n (%)	17 (41.5)
Функционален клас двигателен дефицит $\geq$ III, n (%)	25 (61)
Придружаващи заболявания	
Артериална хипертония, n (%)	24 (58.5)
Захарен диабет, n (%)	4 (9.8)
Остеоартроза, n (%)	33 (80.5)
Предшестваща терапия	
Нелекувани с биологична терапия, n (%)	24 (58.5)
Лекувани с биологична терапия, n (%)	17 (41.5)
TNFi, n (%)	11 (26.8)
IL6i, n (%)	6 (14.7)
Съпътстваща терапия	
НСПВС, n (%)	20 (48.8)
Метотрексат, n (%)	10 (24.4)
Кортикостероиди, n (%)	15 (36.6)

Легенда: SD – Standard deviation; n – number. BMI – Body mass index. TNFi – Tumor necrosis factor inhibitor; IL6i – Interleukin 6 inhibitor; НСПВС – Нестероидни противовъзпалителни средства



Легенда: Bio-naïve – пациенти без предшестващ опит с биологичен медикамент; TNFi – Tumor necrosis factor inhibitor; IL6i – Interleukin 6 inhibitor

Фиг. 1. Разпределение на болните според предходната терапия

При сигнификантно повече болни upadacitinib е приложен като монотерапия (90%), в сравнение с тези на комбинирана терапия с methotrexate (90% vs 10%, $p = 0,001$).

Средните стойности на показателите, участващи във формирането на композитните индекси, показват значително подобрение в рамките на шестмесечно лечение с Rinvoq. Субективните показатели (сила на болката и ББС) намаляват

повече от два пъти в сравнение с изходните (72.5 vs 30.3 и 11.8 vs 3.1, $p < 0,001$). Средният брой оточни стави в края на периода е 1.1, което е 7 пъти по-малко в сравнение с началото (7.8 vs 1.1, $p < 0,001$). Средните стойности на CRP в края на анализирания период са значително по-ниски, в сравнение с началото (15.8 vs 7.2; $p < 0,001$).

Средните стойности на DAS 28 CRP, SDAI, CDAI преди и след шестмесечно лечение с upadacitinib отразяват статистически значимо намаление на активността на РА (табл. 2).

На шестия месец DAS 28 CRP ≤ 3.2 (ниска активност) имат значително голяма част от болните (70.7% 95% CI 53.7%-84.3%, $p = 0,0107$), докато DAS 28 CRP ≤ 2.6 (ремисия) имат малък дял от тях (39.5%, 95% CI 24.1% – 56.6%, $p > 0,05$).

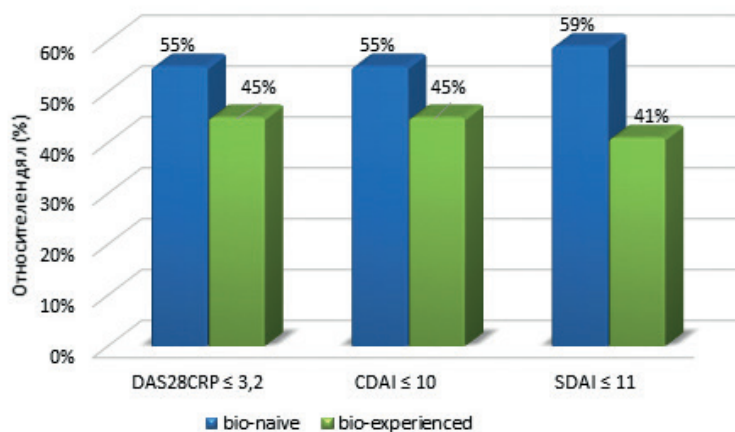
Композитните индекси CDAI и SDAI представят численото превъзходство на болните в ниска активност в сравнение с останалите, което не достига статистическа значимост (60.5% и 63.2% съответно, $p > 0,05$).

Пропорцията на болни в ниска активност на РА след 6-месечно лечение с upadacitinib не се различава според предишния опит с биологични медикаменти ($p > 0.05$) фиг. 2.

Таблица 2. Средна промяна в индексите за активност на РА във VAS за болка, CRP, брой оточни и болезнени стави на шестия месец от лечението

Клинични показатели	Преди лечение	След шестмесечно лечение	P value*
VAS/mm (mean $\pm$ SD)	72.55 $\pm$ 17.9	30.34 $\pm$ 15.5	< 0.001
Болезнени стави – брой (mean $\pm$ SD)	11.8 $\pm$ 6.4	3.1 $\pm$ 2.0	< 0.001
Оточни стави – брой (mean $\pm$ SD)	7.8 $\pm$ 5.2	1.1 $\pm$ 1.9	< 0.001
CRP mg/L (mean $\pm$ SD)	15.79 $\pm$ 19.7	7.2 $\pm$ 11.4	< 0.001
SDAI (mean $\pm$ SD)	35.7 $\pm$ 12.1	10.8 $\pm$ 6.1	< 0.001
CDAI (mean $\pm$ SD)	34.2 $\pm$ 11.3	10.1 $\pm$ 5.6	< 0.001
DAS28 CRP (mean $\pm$ SD)	5.62 $\pm$ 0.97	2.93 $\pm$ 0.85	< 0.001

Легенда: SD – Standard deviation; VAS pain – Visual Analogue Scale for pain (100 mm); CRP – C-reactive protein; SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; DAS 28 CRP – Disease Activity Score in 28 joints using the C-reactive protein level, *- Student T-test



Легенда: Bio-naïve – пациенти без предшестващ опит с биологичен медикамент, Bio-experienced – болни с предшестващ опит с биологичен медикамент. SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; DAS 28 CRP – Disease Activity Score in 28 joints using the C-reactive protein level

Фиг. 2. Терапевтична ефективност на upadacitinib според комбинираните показатели и предшестващия опит с биологични средства

BMI ≥ 30 kg/m², рентгенов стадий, функционален капацитет, комбинация с MTX и статус „био-наивен“ не се определят като фактори, които оказват влияние на терапевтичния резултат при лечение с upadacitinib, изразен с CDAI ≤ 10 , SDAI ≤ 11 и DAS 28 CRP ≤ 3.2 (табл. 3).

При изследване на зависимостта на средните стойностите на субективните и обективните показатели (VAS, CRP, ББС, БОС) на шестия месец от лечението с upadacitinib и придружаващите заболявания: АХ, ЗД и ОА, се установи, че средният ББС и БОС са статистически значимо по-високи при лица с хипертонична болест (табл. 4).

Сериозни нежелани събития са установени при един болен – смърт, поради инфекция със SARS-CoV-19. Най-честите регистрирани странични явления от лечение с upadacitinib са увеличаване на чернодробните ензими при трима болни (преходно и не налага отмяна на лечението). При двама се установява намаляване на стойностите на хемоглобин (без връзка с активността на РА), а при други двама болни – уроинфекция.

ОБСЪЖДАНЕ

Добрият контрол на активността на болестта е водещ за качеството на живот, работоспособността и дългосрочната прогноза при болните от РА. Приблизително при 30-50% персистира умерена активност на заболяването след лечение с първото ББПАРЛ [15]. Въз основа на резултатите от програмата SELECT фаза III селективният JAK1 инхибитор upadacitinib е една обещаваща нова терапевтична възможност.

Това ретроспективно проучване на терапевтичната ефективност и безопасност на upadacitinib при болни от РА в реалната клинична практика е първото по рода си в България. Силните страни на изследването са, че представя данни от живия живот, не е едномоментно, а с продължителност на периода от шест месеца, включва както клинични показатели за активност на РА, така и комбиниран показател (DAS 28 CRP) и композитни индекси (CDAI и SDAI). Терапевтичната ефективност се разглежда в светлината на предшестваща терапия, рентгенов

Таблица 3. Ниска активност на РА при лечение с upadacitinib и асоциация с клинични и демографски характеристики

Variables not in the equation											
			SDAI ≤ 11			CDAI ≤ 10			DAS28 CRP ≤ 3.2		
			SCORE	DF	p-value	SCORE	DF	p-value	SCORE	DF	p-value
Step 0	Variables	BMI ≥ 30 kg/m ²	2.867	1	0.09	.134	1	.134	1.591	1	0.207
		Рентгенов стадий	1.028	1	0.31	.158	1	.158	.035	1	0.850
		Функционален клас	1.103	1	0.294	.192	1	.192	.001	1	0.970
		Бионаивни	0.131	1	0.717	.192	1	.192	.277	1	0.599
		Комбинирано лечение с MTX	1.775	1	0.183	.056	1	.056	.903	1	0.342
	Overall Statistics		8,936	8,936	6	.177	.068	6	3.297	5	0.654

Легенда: SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; DAS28 CRP – Disease Activity Score in 28 joints using the C-reactive protein level

Таблица 4. Резултати на субективните и обективните показатели на шестия месец от лечението в зависимост от придружаващите заболявания

		VAS/mm (mean)	p-value	ББС Count (mean)	p-value	БОС Count (mean)	p-value	CRP mg/L (mean)	p-value
АХ	не	26,20	0,188	2,13	0,005	0,20	0,009	8,5007	,542
	да	33,04		3,74		1,65		6,1691	
ЗД	не	31,37	0,166	3,09	0,842	1,17	0,332	7,1337	,936
	да	18,33		3,33		0,00		6,5733	
ОА	не	28,50	,0711	2,63	0,458	0,38	0,263	2,7925	,231
	да	30,83		3,23		1,27		8,2353	

Легенда: VAS – Визуална аналогова скала за болка; ББС – брой болезнени стави, БОС – Брой оточни стави; CRP – C-reactive protein; АХ – Артериална хипертония; ЗД – Захарен диабет; ОА – Остеоартроза

стадий, функционален клас двигателен дефицит и придружаваща патология.

Включените в анализа болни от РА са с дългогодишно заболяване (8.0 год. $\pm$ 5.81), придружено в голяма част от тях (80.5%) с вторична остеоартроза. Разпространението на артериална хипертония сред изследвана група болни отговаря на общоизвестното сред тази популация, но поради малката извадка, не достига статистически значими стойности (58.5%, $p > 0.05$) [16, 17].

За шест месеца upadacitinib 15 mg дневно води до значително подобрение както на субективните, така и на обективните показатели за активност на РА, което се отразява и в подобрение на комбинираните показатели. Наблюдава се числено превъзходство на болните в ниска активност на болестта според трите комбинирани показателя, като тези резултати не зависят от предишния опит с биологични медикаменти. Подобни резултати се съобщават в клиничната програма SELECT фаза III на upadacitinib и от други автори по данни от реалната клинична практика.

В проучванията SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT и SELECT-BEYOND ниска болестна активност (DAS 28 CRP $\leq$ 3.2) на седмица 12 от лечението постигат съответно 45%, 48% и 43% от пациентите [8, 9, 10]. По-малкият дял болни с ниска болестна активност можем да обясним с ранния период на оценка – дванадесета седмица. В проучването SELECT-COMPARE в края на 26-седмичния обсервационен период SDAI $\leq$ 11 е установен при 54% от пациентите [11].

Първите данни за терапевтична ефективност на upadacitinib 15 mg дн. в реални клинични условия са от Германия. На шестия месец от лечението процентът от болните, постигнали ниска болестна активност, дефинирана с DAS 28 CRP $\leq$ 3.2, CDAI $\leq$ 10 и SDAI $\leq$ 11, е съответно 79.1%, 74.6%, 73.6% [18]. Анализ, основан на база данни UR-NICE, показва, че болните с DAS 28 CRP $\leq$ 3.2 и CDAI $\leq$ 10 на шестия месец от таргетната терапия са съответно 91% и 60% [19].

Докладваните от нас резултати в настоящото проучване за терапевтична ефективност на upadacitinib съответстват на тези от клиничните проучвания и от регистрите. Наблюдаваната статистически значима редукция в силата на болката, БОС, ББС и ниво на CRP естествено се отразява в значително намаляване на стойностите на комбинираните показатели (DAS 28 CRP, CDAI, SDAI). В реални клинични условия шестмесечен период на лечение с медикамента води до ниска активност при 70.7% от болните според DAS 28

CRP. По-рестриктивните CDAI и SDAI също показват, че приблизително две трети от болните са в ниска активност след 6-месечна терапия (60.5% и 63.2%). Тези резултати са константни, независимо дали е провеждана предхождаща терапия с биологичен медикамент и дали лечението е приложено като монотерапия или в комбинация с MTX.

Определянето на предиктивни фактори за благоприятен клиничен отговор към провежданото лечение е важно за прецизиране подбора на пациентите, подходящи за даден медикамент, и цели персонализиране и индивидуализиране на терапевтичния подход. По данни от проведения от нас анализ не се установяват асоциации между степента на повлияване на показателите за активност, от една страна, и рентгенов стадий, функционален клас двигателна недостатъчност, комбинирана терапия с MTX или предшестваш опит с биологични медикаменти – от друга. Терапевтичният успех на upadacitinib не се детерминира от демографски (BMI) и клинични фактори (рентгенов стадий, функционален капацитет), предшестващо лечение с биологични медикаменти и придружаващи заболявания като ОА и ЗД. Установен е значимо по-висок среден брой оточни и болезнени стави на шести месец от лечението при пациентите с АХ в сравнение с тези без. Хипертоничната болест се свързва с повишена сърдечно-съдова заболяемост при болните с РА [20]. Като се има предвид корелацията между активността на РА и сърдечно-съдовия риск, не е изненадващо, че при пациентите с АХ са наблюдавани по-високи показатели за болестна активност [21].

Установените от нас странични явления в продължение на шест месеца при 41 болни на 15 mg дн. upadacitinib по вид и честота не се различават от известните до момента.

За шест месеца не е регистриран нито един случай на херпес зостер – клас специфично нежелано събитие. Рискът от активиране на херпес зостер инфекция е леко повишен при болни от имуномедиирани ревматични мускулно-скелетни заболявания като РА. Освен това рискът от инфекция при тези болни допълнително се повишава във връзка с имunosупресивно лечение, особено при приложение на кортикостероиди, както и зависи от фактори като възраст, етническа принадлежност, диабет, тютюнопушене и др. [22]. Лечението с upadacitinib повишава още повече този риск. В голямо клинично изпитване, оценяващо ефективността на упадациитиниб 15

mg при болни от РА с неадекватен отговор към биологични лекарства, нивата на реактивиране на херпес зостер са били 1% на 24 седмица [10]. В светлината на тези данни нашите резултати са разбираеми – малък брой включени болни и наблюдавани за сравнително кратък срок.

В клиничните изпитвания на upadacitinib при РА отклоненията в чернодробните тестове са чести, макар и обикновено леки. Известна степен на повишение на ALT е наблюдавана при до 11% от пациентите, лекувани с upadacitinib, в сравнение със 7%, лекувани с плацебо. Стойности над 3 пъти над горната граница на нормата се установяват при 2% или по-малко. Освен това подобни честоти на повишаване на ALT са възникнали при пациенти, лекувани с MTX или ББПАРЛ [23]. В проведеното проучване при двама от изследваните болни са регистрирани завишени стойности на чернодробните ензими. Нивото на увеличение не е надвишавало три пъти горната граница на нормата и лечението не е преустановено.

Сърдечно-съдови инциденти или венозен тромбоемболизъм не са установени. Регистрираният смъртен случай е вследствие на тежко протекла SARS-COV-2 вирусна инфекция.

Потвърждава се необходимостта от индивидуализиране на терапевтичния подход при всеки болен и внимателна оценка на съотношението риск-полза преди инициране на лечението. Поради ограничения брой пациенти, включени в проучването, не може да се направи окончателно заключение за профила на безопасност на медикамента.

Проучването има и своите недостатъци: малък брой болни, ретроспективен дизайн, кратък период на изследване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Upadacitinib, приложен като монотерапия или в комбинация с MTX, е ефективен при лечение на болни от РА с неадекватен отговор към конвенционална и/или биологична терапия в реални клинични условия. Установеният от нас профил на безопасност на медикамента е в съответствие с общоизвестния. Необходими са по-мощни дългосрочни проучвания потвърждаващи ефективността и устойчивостта на постигнатите резултати и безопасността на upadacitinib в реалната клинична практика.