Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Оценка эффективности нетакимаба при лечении псориаза

Л.А. Новикова, д.м.н., проф., Е.В. Донцова, д.м.н., А.А. Бахметьев, к.м.н.

Адрес для переписки: Елана Владимировна Донцова, Ledn89@mail.ru

Для цитирования: Новикова Л.А., Донцова Е.В., Бахметьев А.А. Оценка эффективности нетакимаба при лечении псориаза. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 28–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-28-32

Псориаз – хроническое воспалительное заболевание кожи, которым страдает 1–2% населения мира.
***Целью исследования** была оценка эффективности и переносимости препарата нетакимаб в терапии псориаза.*
***Материал и методы.** Под наблюдением находилось 12 пациентов (семь мужчин, пять женщин) в возрасте от 22 до 56 лет с тяжелой формой бляшечного псориаза. Пациенты получали препарат нетакимаб в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций на неделях 0, 1, 2, а затем один раз в четыре недели. Эффективность терапии оценивали по динамике индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), индекса тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) и дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) на второй, четвертой, 12-й неделях лечения. Длительность наблюдения составила один год.*
***Результаты.** На второй неделе у больных псориазом было достигнуто клиническое улучшение – снижение PASI на 29,5%, на четвертой неделе наблюдалось выраженное улучшение – снижение PASI на 56,3%, на 12-й неделе была достигнута клиническая ремиссия – снижение PASI на 93,8%. Важным аспектом достижения высокой эффективности лечения явилось повышение качества жизни пациентов. Нежелательных явлений при проведении терапии нетакимабом не наблюдалось.*
***Заключение.** Препарат нетакимаб показал высокую эффективность в лечении распространенного бляшечного псориаза и хорошую переносимость, что позволяет рекомендовать нетакимаб для лечения этого заболевания.*

***Ключевые слова:** псориаз, нетакимаб, PASI, NAPSI, DLQI*

Псориаз – хроническое воспалительное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки; иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках; дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1]. Распространенность заболевания в европеоидной популяции составляет 2–3% [2], в Российской Федерации – 2% [3, 4].

Совершенствование лечения псориаза – одно из приоритетных направлений дерматовенерологии в связи с хроническим рецидивирующим течением заболевания, значительным снижением качества жизни, психологической и социальной дезадаптацией [5]. За последнее десятилетие возможности лечения больных псориазом значительно расширились благодаря разработке новых препаратов, которые селективно блокируют продукцию провоспалительных медиаторов, играющих ключевую роль в развитии псориатической болезни. К ним относятся и различные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина (ИЛ) 12, ИЛ-23, ИЛ-17 [6, 7].

Лечение ингибиторами ФНО-α может сопровождаться образованием антител с нейтрализующей активностью [8, 9], которые могут снижать эффективность лечения препаратами этой группы, а также увеличи-

вать риск некоторых побочных реакций. Кроме того, ингибиторы ФНО-α повышают риск реактивации латентного туберкулеза, развития инфекций [10, 11], базальной плоскоклеточной карциномы [12], демиелинизирующих заболеваний нервной системы [13], HBV-инфекции [14]. Поэтому оправданной терапевтической тактикой является назначение ГИБП с меньшим риском осложнений, в частности ингибиторов ИЛ-17, что отражается в особенностях механизма действия и строении молекулы препарата [15, 16].

Цель – оценка эффективности и переносимости препарата нетакимаб в терапии псориаза.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 12 пациентов в возрасте от 22 до 56 лет с установленным диагнозом «псориаз» с тяжелой формой выраженности. Для определения степени тяжести патологического процесса учитывали следующие критерии: распространенность, выраженность клинических проявлений, влияние на качество жизни. Клинические проявления заболевания оценивали с определением индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) [17]. Тяжесть поражения ногтевых пластинок изучали с помощью индекса тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) [18]. Влияние заболевания на качество жизни определяли путем расчета дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) [19].

Все пациенты получали препарат нетакимаб (Эфлейра), отечественный оригинальный ингибитор ИЛ-17, позволяющий проводить доступную терапию псориаза. Нетакимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим ИЛ-17А, находящийся непосредственно в тканях или в крови и других биологических жидкостях [20]. ИЛ-17А – провоспалительный цитокин, гиперпродукция которого преимущественно обусловлена активацией Th17-лимфоцитов. В рамках врожденного иммунитета ИЛ-17А выполняет защитную роль. При хронических иммуновоспалительных заболеваниях патологическая активация Th17-лимфоцитов и гиперпродукция ИЛ-17 стимулируют Т-клеточный ответ и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, факторов роста (Г-КСФ, ГМ-КСФ) и различных хемокинов. Нетакимаб обладает высокой термодинамической константой специфического связывания с ИЛ-17А человека. По данным доклинических исследований, специфическое связывание нетакимаба в нормальных тканях человека ограничено тканями легкого, тимуса, лимфатического узла, миндалин, что согласуется с данными об экспрессии ИЛ-17 клетками этих тканей.

Применение нетакимаба не сопровождается статистически значимым изменением уровня Т-лимфоцитов и не влияет на уровень и соотношение иммуноглобулинов классов A, G и M.

Специфическая противовоспалительная активность нетакимаба продемонстрирована в тестах *in vitro* и *in vivo*. Нетакимаб дозозависимо ингибирует ИЛ-17 и ФНО-α-зависимую продукцию ИЛ-6 на культуре клеток при IC50 40 pM. На модели коллаген-индуцированного артрита у яванских макак (*Macaca fascicularis*) многократное (один раз в неделю в течение четырех недель) подкожное введение нетакимаба сопровождается снижением выраженности воспалительной реакции в суставах, что подтверждено результатами гистологического исследования (суставной хрящ остается интактным, синовиальные оболочки – без признаков поражения и воспалительной реакции, пролиферации синовиоцитов не отмечено). Изменение концентрации нетакимаба после его подкожного введения является дозозависимым (значения C_{max}, $C_{max\text{-}mult}$, $AUC_{0\text{-}t}$ находятся в прямой зависимости от дозы). Препарат характеризуется медленной фазой абсорбции с постепенным линейным нарастанием концентрации в сыворотке крови.

При однократном подкожном введении нетакимаба в дозе 120 мг пациентам с бляшечным псориазом препарат начинал обнаруживаться в сыворотке крови в течение 0,5–4 часов после введения; максимальная концентрация нетакимаба (C_{max}) составляла 15,1 [7,7–19,3] мкг/мл, время ее достижения – 144 [72–168] часа, $AUC_{0\text{-}168}$ – 1667,8 [932,2–2270,8] мкг/мл × ч.

При повторных введениях отмечено накопление препарата в сыворотке крови с ростом концентрации в 1,8–3,6 раза. Максимальная концентрация при многократном введении ($C_{max\text{-}mult}$) составляла 33,0 [23,1–44,0] мкг/мл и достигалась ($T_{max\text{-}mult}$) через 1680 [672–2016] часов. Характеристики выведения нетакимаба являются типичными для препаратов на основе моноклональных антител: показатели Kel, $T_{1/2}$, MRT, Cl не зависят от дозы вводимого препарата, период полувыведения после однократного введения составляет около 16 суток. Средний клиренс нетакимаба при однократном введении в дозе 120 мг пациентам с бляшечным псориазом составил 1,8 л в сутки.

Препарат выпускается в форме раствора для подкожного введения 60 мг/мл в виде шприца в автоинжекторе объемом 1 мл (№ 2). Нетакимаб вводили в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл препарата с концентрацией 60 мг/мл. Каждую инъекцию вводили один раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем один раз каждые четыре недели. До начала терапии все пациенты подписали информированное добровольное согласие на проведении терапии препаратом нетакимаб. Всем пациентам проведены общие клинические исследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением показателей АЛТ, АСТ, холестерина, креатинина. Проведен скрининг для выявления ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита B, C, латентной формы туберкулезной инфекции.

У пациентов, получавших лечение препаратом нетакимаб, эффект от проводимой терапии (улучшение) был отмечен через две недели лечения, что подтверждалось редукцией индекса PASI (21,82 ± 3,41 балла) в среднем на 29,5%.
В процессе лечения значительное улучшение – снижение PASI (13,51 ± 2,1 балла) в среднем на 56,3% – отмечалось уже на четвертой неделе лечения. К 12-й неделе лечения высыпания на коже регрессировали: все пациенты отметили полное исчезновение воспалительных проявлений псориаза – снижение PASI в среднем на 93,8%, отсутствовали новые высыпания, что соответствовало клинической ремиссии

Рис. 1. Пациентка Р., 37 лет: А – до лечения; Б – четвертая неделя лечения; В – 12-я неделя лечения

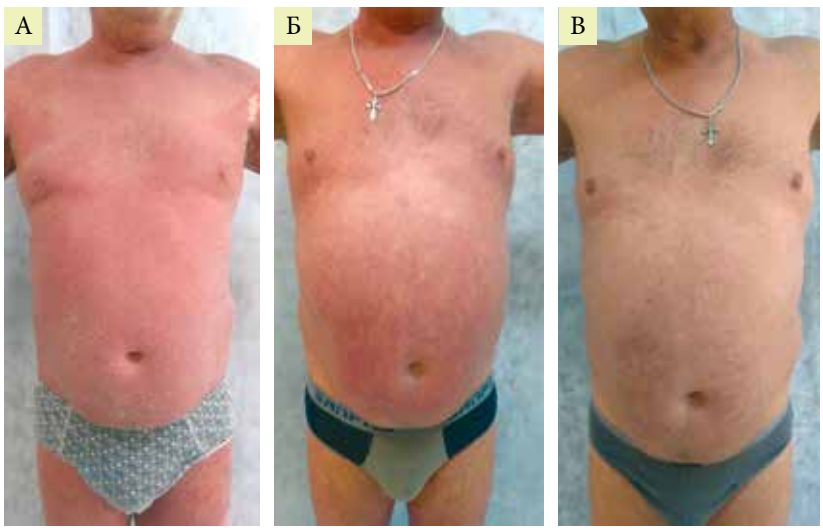

Рис. 2. Пациент Ш., 56 лет: А – до лечения; Б – четвертая неделя лечения; В – 12-я неделя лечения

Клиническую оценку эффективности лечения изучали по динамике PASI, NAPSI, DLQI на второй, четвертой, 12-й неделях лечения. В соответствии с процентным изменением показателя PASI эффективность проводимого лечения определяли следующим образом: изменение показателя индекса от исходного уровня менее чем на 20% – отсутствие эффекта, на 20–50% – улучшение, на 50–70% – значительное улучшение, на 75% и более – клиническая ремиссия. Безопасность применения препарата оценивали на основании регистрации нежелательных явлений, данных физикального обследования. При проведении терапии проводили анкетирование пациентов с целью определения отношения больных к проводимой терапии по следующим параметрам: эффективность, комфортность, возможность длительного применения препарата. Длительность наблюдения составила один год.

Результаты

У 12 исследуемых пациентов (7 (58,3%) мужчин, 5 (41,7 %) женщин) получены следующие клинико-анамнестические данные. У всех пациентов диагностирована тяжелая форма псориаза (PASI 35,4 ± 4,17 балла), из них у четверых пациентов наблюдались проявления псориатического артрита и поражение ногтевых пластин, у троих – ладонно-подошвенная локализация заболевания. У троих больных псориатическое поражение кожи появилось раньше поражения суставов, у одного – одновременно.
Наибольшее количество пациентов – 7 (58,3%) человек находилось в возрастной группе от 40 до 49 лет, в возрасте 30–39 лет было 3 (25%) пациента, 50–59 лет – 2 (16,7%) пациента. Продолжительность заболевания от одного года до четырех лет установлена у 2 (16,7%) пациентов, от 5 до 10 лет – у 3 (25%), свыше 10 лет – у 7 (58,3%) пациентов. Средняя длительность заболевания составила 10,9 ± 4,6 года. Наиболее значимыми триггерными факторами в возникновении и течении заболевания являлись стресс, прием алкоголя, курение. Предшествующее лечение пациентов, проводимое препаратами метотрексат, ацитретин, циклоспорин, кортикостероидными гормонами и системной фототерапией, не достигло стойкого эффекта, после проводимой терапии возникли рецидивы. У пациентов, получавших лечение препаратом нетакимаб, эффект от проводимой терапии (улучшение) был отмечен через две недели лечения, что подтверждалось редукцией индекса PASI (21,82 ± 3,41 балла) в среднем на 29,5%. В процессе лечения значительное улучшение – снижение PASI (13,51 ± 2,1 балла) в среднем на 56,3% – отмечалось уже на четвертой неделе лечения. К 12-й неделе лечения высыпания на коже регрессировали: все пациенты отметили полное исчезновение воспалительных проявлений псориаза – снижение PASI в среднем на 93,8%, отсутствовали новые высыпания, что

соответствовало клинической ремиссии. Препарат способствовал очищению кожи, снижению проявлений псориатического артрита, восстановлению ногтей: индекс NAPSI до лечения составил 76,9 балла, на второй неделе лечения – 60,4 балла (снижение на 21,5%), на четвертой неделе – 45,4 балла (снижение на 41,0%) и на 12-й неделе – 12,4 балла (снижение на 83,9%).

В качестве поддерживающей терапии пациентам проводили дальнейшее лечение препаратом. Спустя 12 месяцев при продолжении лечения ни один пациент не обратился с рецидивом заболевания. Все пациенты эффективностью проводимой терапии были удовлетворены, что отразилось на положительной результативности индекса качества жизни (усредненные показатели DLQI составили до лечения 27,31 + 5,43 балла, на второй, четвертой, 12-й неделях лечения – 15,2 + 3,6, 8,13 ± 2,77 (70,2%), 2,85 ± 2,51 (89,6%) балла соответственно). Пациенты хорошо переносили лечение, побочных и нежелательных явлений не отмечено. Результаты анкетирования пациентов подтвердили высокую удовлетворенность лечением нетакимабом. На рисунках 1–5 продемонстрированы результаты проведенного исследования.

Рис. 3. Пациент В., 37 лет: А – до лечения; Б – четвертая неделя лечения; В – 12-я неделя лечения

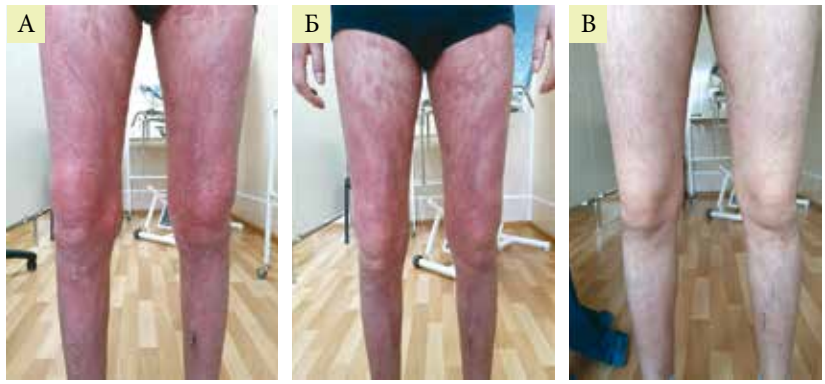

Рис. 4. Пациент М., 22 года: А – до лечения; Б – четвертая неделя лечения; В – 12-я неделя лечения

Рис. 5. Пациент А., 30 лет: А – до лечения; Б – четвертая неделя лечения; В – 12-я неделя лечения

Заключение

Значительное улучшение индекса PASI с достижением клинической ремиссии (PASI 90 на 12-й неделе лечения) продемонстрировало правильный выбор терапевтической тактики у всех наблюдаемых в данном исследовании пациентов. Применение нетакимаба у больных псориазом сопровождалось повышением качества жизни, показало хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов, инфекционных осложнений, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности исследуемого препарата. Результаты настоящего клинического наблюдения соответствуют имеющимся ретроспективным и клиническим данным о меньшей степени влияния ингибиторов ИЛ-17 на частоту развития осложнений [21–23]. Опрос пациентов подтвердил высокую оценку эффективности, переносимости и удобство использования нетакимаба, что в значительной степени повышает приверженность больных к терапии. Нетакимаб может быть терапией первой линии тяжелого псориаза, псориаза с ладонно-подошвенной локализацией, системными проявлениями (псориатический артрит), поражением ногтевых пластин. Назначение препарата показано у пациентов, не отвечающих на стандартные базовые противовоспалительные препараты, фототерапию или при наличии противопоказаний к их назначению.

Препарат нетакимаб показал высокую эффективность и хорошую переносимость в лечении псориаза.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. М., 2015.
2. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. N. Engl. J. Med. 2009; 361 (5): 496–509.
3. Знаменская Л.Ф., Мелехина Е.Л., Богданова Е.В., Минеева А.А. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2012; 88 (5): 20–29.
4. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля, достигнутые в 2016 г. Вестник дерматологии и венерологии. 2017; 93 (4): 12–27.

5. Бакулев А.Л., Фитилева Т.В., Новодережкина Е.А. и др. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94 (3): 67–76.
6. Хобейш М.М., Соколовский Е.В., Разнатовский К.И. Применение препарата ремикейд (инфликсимаб) в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза. СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013.
7. Жуков А.С., Хотко А.А., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Профили больных псориазом для назначения генно-инженерной биологической терапии – клиническое обоснование. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 58–66.
8. Новиков П.И., Моисеев С.В. Влияние аспектов безопасности на выбор терапии у пациентов с псориазом и псориатическим артритом. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 1: 59–65.
9. Thomas S.S., Borazan N., Barroso N., et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. BioDrugs. 2015; 29 (4): 241–258.
10. Новиков П.И., Моисеев С.В. Этанерцепт: безопасность при HCV- и HBV-инфекции и латентном туберкулезе, риск бактериальных инфекций и вакцинации (часть 2). Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25 (2): 85–91.
11. Xie X., Li F., Chen J.W., Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF biological therapy: from bench to bedside. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2014; 47 (4): 268–274.
12. Asgari M.M., Ray G.T., Geier J.L., Quesenberry C.P. Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. J. Am. Acad. Dermatol. 2017; 76 (4): 632–638.
13. Zhu T.H., Nakamura M., Abrouk M., et al. Demyelinating disorders secondary to TNF-inhibitor therapy for the treatment of psoriasis: a review. J. Dermatolog. Treat. 2016; 27 (5): 406–413.
14. Perez-Alvarez R., Diaz-Lagares C., Garcia-Hernandez F., et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. Medicine (Baltimore). 2011; 90 (6): 359–371.
15. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокатор ИЛ-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. Клиническая фармакология и терапия. 2017; 26 (2): 5–12.
16. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Устекинумаб в лечении псориаза и псориатического артрита. Клиническая фармакология и терапия. 2017; 26 (5): 80–86.
17. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978; 157 (4): 238–244.
18. Augustin M., Ogilvie A. Methods of outcomes measurement in nail psoriasis. Dermatology. 2010; 221 (Suppl. 1): 23–28.
19. Finlay A.Y. Quality of Life Survey. Exchange. 1994; 22–73.
20. Эфлейра. Инструкция по медицинскому применению препарата. https://www.vidal.ru/drugs/efleira.
21. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В. и др. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (2): 15–28.
22. Круглова Л.С., Хотко А.А. Выбор биологических генно-инженерных препаратов первой линии при средней и тяжелой степени тяжести псориаза у пациентов с коморбидной патологией. Медицинский алфавит. 2020; 24: 18–22.
23. Саввина Н.А., Слепцова Н.П., Стешенко И.Г. Опыт применения отечественного ингибитора IL-17A (anti-IL-17A) в терапии среднетяжелого псориаза. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19 (5): 739–748.

Evaluation of Netakimab Effectiveness in the Treatment of Psoriasis

L.A. Novikova, PhD, Prof., E.V. Dontsova, PhD, A.A. Bakhmetiev, PhD

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

Contact person: Elana V. Dontsova, Ledn89@mail.ru

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that affects 1-2% of the world's population.
The aim of the study *was to evaluate the efficacy and tolerability of the drug Netakimab in the treatment of psoriasis.*
Material and methods. *12 patients (seven men, five women) aged 22 to 56 years with a severe form of plaque psoriasis were under observation. Patients received the drug Netakimab at a dose of 120 mg in the form of two subcutaneous injections at weeks 0, 1, 2, and then once every four weeks. The effectiveness of therapy was assessed by the dynamics of PASI, NAPSI and DLQI (dermatological quality of life index) at the second, fourth, and 12th weeks of treatment. The duration of observation was 1 year.*
Results. *In the second week, clinical improvement was achieved in patients with psoriasis – a decrease in PASI by 29.5%, in the fourth week there was a marked improvement – a decrease in PASI by 56.3%. In the 12th week, clinical remission was achieved – a decrease in PASI by 93.8%. An important aspect of treatment achieving high efficiency was to improve the quality of life of patients. No adverse events were observed during Netakimab therapy.*
Conclusion. *The drug Netakimab has shown high efficacy in the treatment of common plaque psoriasis and good tolerability, which makes it possible to recommend Netakimab for the treatment of this disease.*

Key words: *psoriasis, Netakimab, PASI, NAPSI, DLQI*

ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

СВОБОДА БЫТЬ СОБОЙ!
ТЕПЕРЬ ЕЩЕ ПРОЩЕ!

Форма выпуска Эфлейры® — преднаполненные шприцы с готовым раствором для подкожного введения.

ПРЕИМУЩЕСТВА НОВОЙ ФОРМЫ ВЫПУСКА:

- Простая и знакомая технология проведения подкожной инъекции препарата
- Минимальное время для обучения пациентов самостоятельному применению препарата
- Способ введения препарата, доступный для понимания любым пациентом
- Уверенность в успешной инъекции препарата
- Удобный формат хранения препарата

Реклама

198515, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89
8 (812) 380-49-33

RU.EFLP.00148_10.08.2022_v1

BIOCAD
Biotechnology Company