



¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

² ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург

Влияние терапии нетакимабом на качество жизни пациентов с бляшечным псориазом

А.С. Жуков, к.м.н.¹, В.Р. Хайрутдинов, д.м.н.¹, А.В. Самцов, д.м.н., проф.¹, Р.А. Иванов, к.м.н.²

Адрес для переписки: Александр Сергеевич Жуков, doctor-vma@mail.ru

Для цитирования: Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Иванов Р.А. Влияние терапии нетакимабом на качество жизни пациентов с бляшечным псориазом // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 35. С. 8–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-35-8-12

Хроническое течение псориаза, недостаточная эффективность наружной и системной терапии обуславливают значительное снижение качества жизни пациентов. Генно-инженерные биологические препараты благодаря таргетному воздействию на ключевые звенья патогенеза псориаза позволяют добиться быстрого разрешения высыпаний на коже и таким образом улучшить качество жизни больных. К таковым препаратам относится нетакимаб – моноклональное антитело к интерлейкину 17.

Цель исследования: оценить эффективность разных режимов введения нетакимаба у пациентов с бляшечным псориазом.

Материал и методы. Исследование выполнено в соответствии с дизайном международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования эффективности и профиля безопасности многократного подкожного введения разных доз нетакимаба у больных со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом (BCD-085-2, NCT02762994). Пациенты были рандомизированы на четыре группы в соотношении 1:1:1:1. Первая группа получала препарат в дозе 40 мг, вторая – в дозе 80 мг, третья – в дозе 120 мг, четвертая – плацебо. Нетакимаб/плацебо вводили подкожно один раз в день на нулевой, 1, 2, 4, 6, 8 и 10-й неделях. Эффективность терапии оценивали на 12-й неделе по динамике индекса распространенности и тяжести псориазического поражения (PASI), дерматологического индекса качества жизни (DLQI), а также выраженности кожного зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Результаты. Доля пациентов, достигших PASI 75 на 12-й неделе лечения, в первой группе составила 80,00%, во второй – 83,33%, в третьей – 92,68%, в четвертой – 23,08%. Установлено также значительное снижение DLQI: в первой группе на 87%, во второй и третьей группах – на 94% и на 29% в четвертой группе. Кроме того, уменьшилась выраженность кожного зуда по ВАШ: на 91, 93, 98 и 43% соответственно.

Вывод. Применение нетакимаба позволяет добиться значительного очищения кожи от высыпаний и улучшения качества жизни больных бляшечным псориазом.

Ключевые слова: псориаз, биологическая терапия, моноклональное антитело к интерлейкину 17, качество жизни, нетакимаб



Введение

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное заболевание, которое может проявляться поражением кожного покрова, сопровождающимся зудом и шелушением.

Хроническое течение дерматоза, низкая эффективность применяемых методов лечения, выраженный зуд и эстетический дискомфорт значительно снижают качество жизни больных.

Неэффективность лечения псориаза может быть обусловлена рядом причин. Установлено, что от 30 до 50% назначений, включая наружную терапию, пациентами не выполняются. Со временем приверженность к проводимому лечению снижается еще больше. Системные иммуносупрессивные препараты, такие как метотрексат, циклоспорин, ацитретин, неэффективны у трети пациентов. Кроме того, они могут вызывать серьезные нежелательные явления, что ограничивает их назначение [1].

Разработка препаратов системного действия с удобным режимом введения, высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности позволит повысить приверженность пациентов лечению и добиться значимых ре-

зультатов. На сегодняшний день данным требованиям в большей степени соответствуют генно-инженерные биологические препараты [2].

Российские ученые разработали оригинальный инновационный генно-инженерный биологический препарат для лечения псориаза – нетакимаб (Эфлейра®) (ЗАО «БИОКАД») в виде раствора для подкожного введения. Нетакимаб представляет собой высокогуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело иммуноглобулин G1, связывающее интерлейкин 17 [3, 4].

Целью нашего исследования стал анализ терапевтической эффективности разных режимов введения нетакимаба пациентам с бляшечным псориазом.

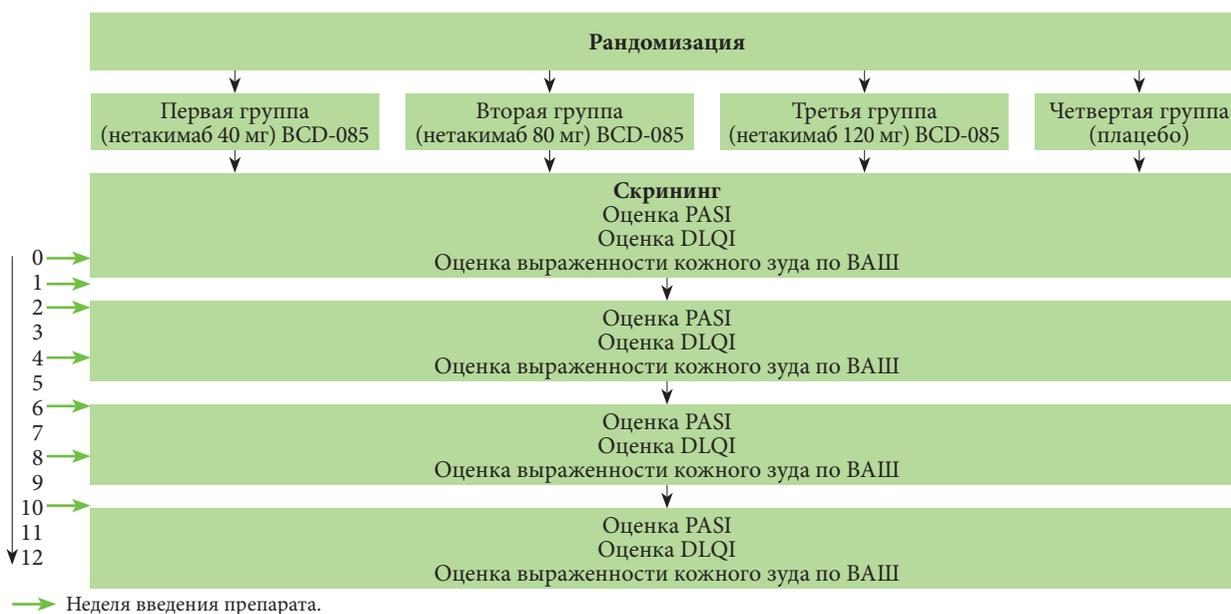
Материал и методы

Проведено клиническое исследование фазы II. Дизайн исследования соответствовал дизайну международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования эффективности и профиля безопасности многократного подкожного введения разных доз нетакимаба больным средне-

тяжелым и тяжелым бляшечным псориазом (BCD-085-2, NCT02762994) [3].

Было рандомизировано 120 человек в соотношении 1:1:1:1. Пациенты первой группы получали нетакимаб в дозе 40 мг, второй – в дозе 80 мг, третьей – в дозе 120 мг, четвертой – плацебо (рис. 1). Схема введения препарата/плацебо – подкожно один раз в день на нулевой, 1, 2, 4, 6, 8, 10-й неделях. Эффективность терапии оценивали на четвертой, восьмой и 12-й неделях по динамике индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index – PASI), дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index – DLQI) и выраженности кожного зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Достижение PASI 75 устанавливали при снижении исходных значений на 75%.

Оценка выраженности зуда осуществлялась пациентами с помощью ВАШ (рис. 2). Ноль баллов означал отсутствие зуда, десять баллов – максимально выраженный зуд. За среднее изменение принимали разницу величин, полученных на этапе скрининга и во время каждого визита.



→ Неделя введения препарата.

Рис. 1. Дизайн исследования

дерматовенерология

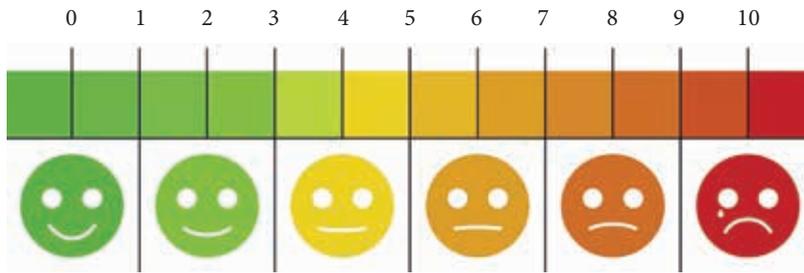


Рис. 2. Визуальная аналоговая шкала

Качество жизни пациентов и их функциональной активности анализировали с помощью DLQI (табл. 1). Пациенты заполняли опросник самостоятельно. Каждый из десяти вопросов оценивали по трехбалльной системе: три балла ставили, если рассматриваемый критерий проявлялся очень сильно (очень часто), два балла – сильно (часто), один балл – несильно, ноль баллов – отсутствовал или больной затруднялся ответить на вопрос. Далее все баллы суммировались. Среднее изменение балла – разность значений

DLQI на этапе скрининга и во время контрольных визитов. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Для проверки на нормальность распределения данных применяли критерий Шапиро – Уилка. При отклонении от нормального распределения для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни, двух зависимых – дисперсионный анализ Фридмана. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Данные представлены в виде медианы (M) и межквартильного размаха (IQR).

Результаты

Оценку клинической эффективности терапии проводили у 114 пациентов, шестеро выбыли из исследования по собственному желанию до начала применения препарата.

Через 12 недель на фоне применения нетакимаба значения PASI снизились многократно относительно полученных при проведении скрининга – с 21,9–25,7 до 0,4–1,5 балла. В первой, второй и третьей группах доля больных, достигших PASI 75, была значительно выше, чем в четвертой группе, – 80–92 против 23%. Статистически значимых различий данного показателя между группами пациентов, получавших нетакимаб, выявлено не было (табл. 2).

При оценке динамики DLQI на 12-й неделе исследования

Таблица 1. Вопросы DLQI

№ п/п	Вопрос
1	Насколько сильно вас беспокоят зуд, боль, жжение, болезненность кожи за последнюю неделю?
2	Насколько неуверенно вы чувствовали себя из-за состояния своей кожи за последнюю неделю?
3	Насколько сильно состояние вашей кожи мешало совершению покупок, выполнению работы по хозяйству за последнюю неделю?
4	Насколько сильно состояние вашей кожи влияло на выбор носимой одежды за последнюю неделю?
5	Насколько сильно состояние вашей кожи мешало контактам с окружающими, активному отдыху за последнюю неделю?
6	Насколько сильно состояние вашей кожи мешало в занятиях физкультурой и спортом за последнюю неделю?
7	Помешало ли вам состояние кожи в работе или учебе за последнюю неделю?
8	Влияло ли состояние вашей кожи на отношения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами за последнюю неделю?
9	Насколько сильно состояние вашей кожи затрудняло интимные отношения за последнюю неделю?
10	Насколько сильно лечение изменило порядок вашей жизни (например, вы потеряли много времени, денег, уделяли меньше внимания работе, семье)?

Таблица 2. Динамика значений PASI и доля пациентов, достигших PASI 75 на 12-й неделе, в разных группах терапии

Показатель	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)	Третья группа (n = 28)	Четвертая группа (n = 26)
PASI, балл:				
■ исходно	25,7 [17,4–30,7]	21,9 [17,4–28,2]	23,5 [16,4–30,6]	26,4 [17,8–31,1]
■ через 12 недель	1,1 [0,0–3,8]*	1,5 [0,0–5,6]*	0,4 [0,0–2,3]*	14,0 [6,0–18,0]
Доля пациентов, достигших PASI 75, абс. (%)	24 (80,00%)*	25 (83,33%)*	26 (92,68%)*	6 (23,08%)

* $p < 0,05$ при сравнении с четвертой группой.



выявлено значительное его снижение: в первой группе – на 87%, во второй – на 94% и третьей – на 94%. В четвертой группе данный показатель уменьшился лишь на 29% (табл. 3). Значения DLQI у получавших натакимаб снизились в 2–2,5 раза уже на четвертой неделе исследования, что свидетельствовало о значимом улучшении качества жизни больных.

К 12-й неделе также зафиксировано снижение выраженности кожного зуда по ВАШ. Так, в первой, второй и третьей группах она уменьшилась на 91, 93 и 98%. Это достоверно отличалось от динамики данного показателя в четвертой группе – -43% ($p < 0,05$) (табл. 4). Необходимо отметить, что у получавших натакимаб выраженность кожного зуда сократилась в 5,4–13,5 раза уже на четвертой неделе.

Установлено, что частота достижения нуля или одного балла по DLQI коррелирует с выраженностью ответа на терапию по PASI. Так, доля достигших указанных показателей среди пациентов с PASI 100 (полное разрешение высыпаний) была выше, чем среди больных с PASI 75, – 78,6 и 64,3% соответственно (рис. 3).

Обсуждение

На сегодняшний день повышение качества жизни пациентов является приоритетным направлением современной медицины. В то же время оценка тяжести поражения кожи, данная врачами, не всегда соответствует таковой больного. Например, консенсус по такому показателю, как тяжесть заболевания, между пациентами и дерматологами достигается только в 58% случаев, а по удовлетворенности общим контролем над болезнью – в 34% случаев. Это обуславливает необходимость уделять особое внимание динамике показателей качества жизни при определении эффективности терапии у больных псориазом [5, 6].

В нашем исследовании эффективность препарата натакимаб оценивали как врачи (PASI), так и пациенты (DLQI, ВАШ).

Установлено, что эффект натакимаба в разных дозах статистически значимо превосходит эффект плацебо у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. PASI 75 достигли более 90% получавших 120 мг препарата и около 80% принимавших его в дозах 40 и 80 мг.

Кроме того, в первой, второй и третьей группах было выявлено значительное снижение значений DLQI и выраженности кожного зуда по ВАШ, что подтверждает улучшение качества жизни больных. Отмечено, что эти показатели многократно снижаются уже на четвертой неделе терапии, что свидетельствует о быстром наступлении

Таблица 3. Динамика значений DLQI, балл

Значения DLQI	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)	Третья группа (n = 28)	Четвертая группа (n = 26)
Исходно	16 [13–22]	16 [10–21]	15 [10–18]	14 [9–19]
Через четыре недели	8 [3–10]*	7 [2–10]*	6 [1–10]*	10 [6–12]
Через восемь недель	5 [0–10]*	3 [0–10]*	2 [0–6]*	10 [5–12]
Через 12 недель	2 [0–5]*	1 [0–8]*	1 [0–10]*	10 [4–11]

* $p < 0,05$ при сравнении с четвертой группой.

Таблица 4. Динамика выраженности кожного зуда по ВАШ, балл

Значения ВАШ	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)	Третья группа (n = 28)	Четвертая группа (n = 26)
Исходно	54 [24–71]	59 [30–78]	41 [7–67]	49 [29–73]
Через четыре недели	10 [0–21]*	8 [0–33]*	3 [0–13]*	25 [9–47]
Через восемь недель	4 [0–14]*	5 [0–30]*	1 [0–6]*	34 [7–51]
Через 12 недель	5 [0–10]*	4 [0–20]*	1 [0–3]*	28 [8–48]

* $p < 0,05$ при сравнении с четвертой группой.

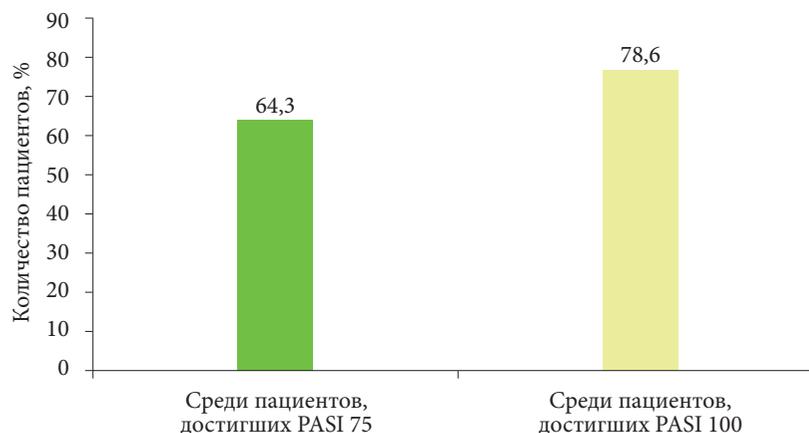


Рис. 3. Доля больных, достигших DLQI 0–1 на 12-й неделе терапии

дерматовенерология



терапевтического эффекта и, как следствие, способствует повышению приверженности пациентов проводимому лечению.

Показано, что частота достижения нуля и одного балла по DLQI коррелирует с выраженностью ответа на терапию по PASI. Уменьшение тяжести и распространенности высыпаний на коже сопровождается

снижением дерматологического индекса качества жизни.

Вывод

Подкожное введение препарата нетакимаб в дозе 120 мг один раз в две недели в течение 12 недель у пациентов с бляшечным псориазом приводит к значительному улучшению состояния

кожи (92,7% больных достигают PASI 75) по сравнению с применением плацебо (23,1% больных достигают PASI 75) ($p < 0,05$).

У больных бляшечным псориазом, применявших препарат нетакимаб в дозе 120 мг в течение 12 недель, значения DLQI снизились на 94%, выраженность зуда по ВАШ – на 98%. ●

Литература

1. Heath M.S., Kolli S.S., Dowling J.R. et al. Pharmacotherapeutic strategies for standard treatment-resistant psoriasis // Expert Opin. Pharmacother. 2019. Vol. 20. № 4. P. 443–454.
2. Monteleone G., Pallone F., MacDonald T.T. et al. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches // Clin. Sci. (Lond.). 2011. Vol. 120. № 1. P. 1–11.
3. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Бакулев А.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-085 – оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы Международного многоцентрового сравнительного
4. Chiricozzi A., Krueger J.G. IL-17 targeted therapies for psoriasis // Expert Opin. Investig. Drugs. 2013. Vol. 22. № 8. P. 993–1005.
5. Бакулев А.Л., Фитилева Т.В., Новодержкина Е.А. и др. Псориаз: клинко-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. Результаты опроса пациентов и врачей, проведенного в медицинских организациях в России // Вестник дерматологии и венерологии. 2018. № 3. С. 67–76.
6. Coates L.C., Murphy R., Helliwell P.S. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation // Br. J. Dermatol. 2016. Vol. 174. № 6. P. 1174–1178.

The Effect of Netakimab Therapy on the Life Quality of Patients with Plaque Psoriasis

A.S. Zhukov, PhD¹, V.R. Khairutdinov, MD, PhD¹, A.V. Samtsov, MD, PhD, Prof.¹, R.A. Ivanov, PhD²

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy

² JSC 'BIOCAD', St.-Petersburg

Contact person: Aleksandr S. Zhukov, doctor-vma@mail.ru

Chronic course of psoriasis as well as insufficient effectiveness of external and systemic therapy cause significant decrease in the quality of patients' life. Genetic engineering biological preparations due to the targeted effect on the key links of psoriasis pathogenesis can achieve rapid resolution of skin rashes and thus improve the quality of patients' life. Those include Netakimab.

Netakimab is a monoclonal antibody with interleukin 17.

The Purpose. To evaluate the effectiveness of different modes of Netakimab introduction in patients with plaque psoriasis.

Material and methods. The study was carried out in accordance with the design of the international multicenter, comparative, randomized, double-blind placebo-controlled clinical study of efficacy and safety profile of repeated subcutaneous administration of different doses of Netakimab in patients with moderate and severe plaque psoriasis (BCD-085-2, NCT02762994).

Patients were randomized into four groups in a 1:1:1:1 ratio. The first group received the drug at a dose of 40 mg, the second – at a dose of 80 mg, the third – at a dose of 120 mg, the fourth – a placebo. Netakimab/placebo was injected subcutaneously once a day at zero, 1, 2, 4, 6, 8 and the 10th weeks. The effectiveness of therapy was evaluated at the 12th week by the dynamics of the prevalence and severity of psoriatic lesions (PASI), dermatological quality of life index (DLQI), as well as the severity of skin itching on a visual analog scale (VAS).

Results. The proportion of patients who reached PASI 75 at the 12th week of treatment in the first group was 80.00%, in the second – 83.33%, in the third – 92.7%, in the fourth – 23.08%. There was also a significant decrease in DLQI: in the first group by 87%, in the second and third groups – by 94% and 29% in the fourth group.

In addition, the severity of itching decreased according to VAS: 91, 93, 98 and 43%, respectively.

Conclusion. Netakimab application allows achieving a significant cleansing from the rashes and improving the quality of life in patients with plaque-type psoriasis.

Key words: psoriasis, biological therapy, monoclonal antibody to IL-17, life quality, Netakimab

СВОБОДА СНОВА БЫТЬ СОБОЙ

**СПОСОБСТВУЕТ ОЧИЩЕНИЮ КОЖИ
И ВОССТАНОВЛЕНИЮ НОГТЕЙ,
ЗНАЧИТЕЛЬНО УЛУЧШАЯ КАЧЕСТВО
ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА**

85%

пациентов достигли
PASI 75 на 12 неделе
терапии

82%

пациентов достигли
почти чистой и чистой
кожи по индексу **sPGA 0/1**

52%

относительное изменение
индекса **NAPSI** на 12-й неделе
в сравнении со скринингом

**БОЛЕЕ 90% ПАЦИЕНТОВ СОХРАНЯЮТ
ОТВЕТ ПО ИНДЕКСУ PASI75
СПУСТЯ 1 ГОД ОТ НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ**

По данным КИ PLANETA (BCD-085-7) Международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности двух режимов введения препарата нетакимаб — BCD-085 (ЗАО «БИОКАД», Россия) у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом на 12-й неделе терапии. Данные в популяции PP (per protocol).

*среднетяжелых и тяжелых форм вульгарного псориаза

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра® Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®.

Краткое описание препарата Эфлейра®:
Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

Показания к применению:

Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия.

Способ применения и дозы: рекомендуемая доза 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая вводится 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели, начиная с недели 6.

Противопоказания:

- Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет.
- Беременность, грудное вскармливание.
- С осторожностью:
- Следует соблюдать осторожность при назначении препарата нетакимаб пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавней проведенной вакцинации живыми вакцинами.
- В связи с отсутствием данных клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы.
- В связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

Особые указания:

- Наличие таких потенциально тяжелых инфекций, как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.
- При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.
- Проведение терапии нетакимабом у пациентов с актуальной алкогольной или наркотической зависимостью, а также психическими заболеваниями ассоциировано со снижением комплаенса и, как следствие, снижением эффективности терапии. Необходим более тщательный мониторинг за пациентами с указанными состояниями.
- Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®. Вакцинация живыми вакцинами до начала терапии препаратом Эфлейра®, а также интервал между вакцинацией и началом терапии должны соответствовать действующим клиническим рекомендациям. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

Побочное действие:

Наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести, носили транзиторный характер и не требовали дополнительной терапии. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, тифоидный лихорадочный синдром, нейтропения, лейкопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ). Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.