

Опыт применения нетакимаба для лечения спондилоартритов в реальной клинической практике

А.Д. Мешков[✉], Н.М. Воробьева, В.С. Остапенко, В.С. Пыхтина, В.И. Рузанова, О.А. Перлова, И.С. Кордюкова, А.В. Наумов, Н.О. Ховасова, О.Н. Ткачева

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита (АС) и псориатического артрита (ПсА) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включили 23 пациента (13 мужчин; 56,5% и 10 женщин; 43,5%) в возрасте от 23 до 73 лет (медиана 42, интерквартильный размах от 28 до 52 лет) с АС ($n=12$) или ПсА ($n=11$), которые получали терапию нетакимабом с февраля 2021 г. по апрель 2023 г. Активность заболеваний оценивали 1 раз в 3–6 мес по уровню С-реактивного белка (СРБ) для всех пациентов по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ – для АС, DAPSA и PASI – для ПсА. Для оценки эффективности лечения проанализировали значения данных показателей до начала терапии и на последнем визите. Результаты представлены как медиана (интерквартильный размах).

Результаты. У всех пациентов на фоне терапии нетакимабом (медиана длительности лечения 11 мес) содержание СРБ снизилось с 10,6 (3,1; 17,3) до 3,1 (1,9; 8,9) мг/л (абсолютная разница -7,5 мг/л, медиана степени снижения -60%; $p=0,008$), а доля пациентов с его повышенным уровнем уменьшилась с 70 до 41%; $p=0,039$. У пациентов с АС (медиана длительности лечения 9 мес) снизились значения индексов BASDAI – с 5,8 (4,7; 6,5) до 3,0 (1,9; 3,8) балла (абсолютная разница -2,8 балла, медиана степени снижения -45%; $p=0,008$) и ASDAS-СРБ – с 2,8 (1,9; 3,9) до 1,9 (1,7; 2,6) балла (абсолютная разница -0,9 балла, медиана степени снижения -21%; $p=0,007$). Уменьшилась доля пациентов с высокой активностью АС ($BASDAI \geq 4$) с 90 до 20% ($p=0,031$), тогда как значимой динамики уровня СРБ не отмечено (абсолютная разница -4,9 мг/л, медиана степени снижения -57%; $p=0,110$). У пациентов с ПсА (медиана длительности лечения 18 мес) уровень СРБ снизился с 12,0 (4,5; 17,3) до 3,3 (2,0; 7,8) мг/л (абсолютная разница -8,7 мг/л, медиана степени снижения -80%; $p=0,041$), индекс DAPSA – с 23,0 (19,0; 30,5) до 6,3 (5,2; 13,5) балла (абсолютная разница -16,7 балла, медиана степени снижения -69%; $p=0,018$). Среди всех пациентов зарегистрировано 3 (13%) нежелательных явления легкой и средней тяжести.

Заключение. Полученные данные подтверждают эффективность и безопасность нетакимаба при лечении АС и ПсА в реальной клинической практике.

Ключевые слова: нетакимаб, ингибитор интерлейкина-17А, спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, реальная клиническая практика

Для цитирования: Мешков А.Д., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Пыхтина В.С., Рузанова В.И., Перлова О.А., Кордюкова И.С., Наумов А.В., Ховасова Н.О., Ткачева О.Н. Опыт применения нетакимаба для лечения спондилоартритов в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2023;95(12):1172–1178. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202547

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Real-world experience with netakimab in the treatment of spondyloarthritis

Alexey D. Meshkov[✉], Natalya M. Vorobyeva, Valentina S. Ostapenko, Valentina S. Pykhtina, Viktoriya I. Ruzanova, Olesia A. Perlova, Irina S. Kordyukova, Anton V. Naumov, Natalia O. Khovasova, Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the real-world efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA).

Materials and methods. The retrospective analysis included 23 patients (13 males; 56.5%) aged 23 to 73 years (median 42, interquartile range 28 to 52 years) with AS ($n=12$) or PsA ($n=11$) who received netakimab therapy from February 2021 to April 2023. Disease activity was assessed every 3–6 months based on the C-reactive protein (CRP) level for all patients according to the BASDAI and ASDAS-CRP indices for AS, DAPSA and PASI for PsA. These indicators were analyzed before therapy and at the last visit to assess the effectiveness of treatment. The results are presented as median (interquartile range).

Results. In all patients treated with netakimab (median duration of treatment 11 months), the CRP level decreased from 10.6 (3.1; 17.3) to 3.1 (1.9; 8.9) mg/L (absolute difference -7.5 mg/L, median relative reduction -60%; $p=0.008$), and the proportion of patients with elevated CRP decreased from 70 to 41%; $p=0.039$. In patients with AS (median duration of treatment 9 months), BASDAI score decreased from 5.8 (4.7; 6.5) to 3.0 (1.9; 3.8) points (absolute difference -2.8 points, median relative reduction of -45%; $p=0.008$) and ASDAS-CRP score decreased from 2.8 (1.9; 3.9) to 1.9 (1.7; 2.6) points (absolute difference -0.9 points, median relative reduction -21%; $p=0.007$). The proportion of patients with high AS activity ($BASDAI \geq 4$) decreased from 90% to 20% ($p=0.031$); however, there was no significant change in the CRP level (absolute difference -4.9 mg/L, median relative reduction -57%; $p=0.110$). In patients with PsA (median duration of treatment 18 months), the CRP level decreased from 12.0 (4.5; 17.3) to 3.3 (2.0; 7.8) mg/L (absolute difference -8.7 mg/L, median relative reduction -80%; $p=0.041$), the DAPSA score decreased from 23.0 (19.0; 30.5) to 6.3 (5.2; 13.5) points (absolute difference -16.7 points, median relative reduction -69%; $p=0.018$). Three (13%) patients reported mild to moderate adverse events.

Conclusion. The obtained data confirm the effectiveness and safety of netakimab in treating AS and PsA in real-world practice.

Keywords: netakimab, interleukin-17A inhibitor, spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, genetically engineered biological agents, real-world practice

For citation: Meshkov AD, Vorobyeva NM, Ostapenko VS, Pykhtina VS, Ruzanova VI, Perlova OA, Kordyukova IS, Naumov AV, Khovasova NO, Tkacheva ON. Real-world experience with netakimab in the treatment of spondyloarthritis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1172–1178. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202547

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Мешков Алексей Дмитриевич – канд. мед. наук, врач-ревматолог, ст. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: alexeymeshkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5187-0108

[✉]Alexey D. Meshkov. E-mail: alexeymeshkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5187-0108

Введение

Спондилоартриты, среди которых наиболее распространенными являются анкилозирующий спондилит (АС) и псориазический артрит (ПсА), могут значительно ухудшать качество жизни пациентов и при отсутствии адекватного лечения приводить к стойкой утрате трудоспособности. В последнее время для терапии спондилоартритов успешно применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Одним из них является нетакимаб – ингибитор интерлейкина-17А (ИЛ-17А). ИЛ-17А – это провоспалительный цитокин, гиперпродукция которого преимущественно обусловлена активацией Th17-лимфоцитов. При ревматических заболеваниях патологическая активация Th17-лимфоцитов и гиперпродукция ИЛ-17А стимулируют Т-клеточный ответ и усиленную продукцию других медиаторов воспаления.

Нетакимаб (Эфлейра®) – оригинальное рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, разработанное российской биотехнологической компанией АО «БИОКАД». В терапевтических концентрациях специфически связывает ИЛ-17А, находящийся непосредственно в тканях или крови и других биологических жидкостях. В молекуле нетакимаба все аминокислотные последовательности иммуноглобулинов заменены на человеческие, кроме нескольких участков в CDR-участках (Complementarity Determining Region – гипервариабельные участки или участки, определяющие комплементарность), что позволяет снизить его иммуногенность и сохранить высокую аффинность. Нетакимаб имеет высокое сродство к неонатальному Fc-рецептору, за счет чего он

дольше сохраняет активность. Благодаря модифицированной структуре Fc-фрагмента антитела нетакимаб обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами. После однократного введения в дозе 120 мг время достижения максимальной концентрации в плазме составляет в среднем 144 ч, а период полувыведения – около 16 сут, что позволяет вводить препарат каждые 2 или 4 нед (не считая стартового режима введения) в зависимости от показаний и клинических задач.

Эффективность и безопасность нетакимаба при лечении спондилоартритов изучены в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ): ASTERA у пациентов с АС [1, 2] и PATERA у больных ПсА [3, 4]. Опыт применения нетакимаба в реальной клинической практике (РКИ) пока ограничен. В настоящее время опубликованы результаты одного такого исследования [5] с участием 45 пациентов, из них 19 человек – с АС, 28 – с ПсА. Еще в одной публикации [6] описаны 3 клинических случая, демонстрирующие эффективность применения нетакимаба у пациентов с псориазом и ПсА. Поэтому нам представляется важным дополнить собственным опытом доказательную базу в отношении применения нетакимаба для лечения спондилоартритов в РКП.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность нетакимаба при лечении АС и ПсА в РКП.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ данных пациентов со спондилоартритами, получавших терапию нетакима-

Информация об авторах / Information about the authors

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0002-6021-7864

Остапенко Валентина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-гериатр, зав. отд-нием гериатрической терапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0003-1222-3351

Пыхтина Валентина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0003-0622-1886

Рузанова Виктория Ивановна – ассистент каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования, врач-терапевт отд-ния гериатрической терапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0001-6040-1090

Перлова Олеся Андреевна – ординатор каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования. ORCID: 0009-0006-7404-9407

Кордюкова Ирина Сергеевна – врач-гериатр отд-ния гериатрической терапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0009-0007-8075-5516

Наумов Антон Вячеславович – д-р мед. наук, проф. каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования, зав. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0002-6253-621X

Ховасова Наталья Олеговна – канд. мед. наук, доц. каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования, ст. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0002-3066-4866

Ткачева Ольга Николаевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0002-4193-688X

Natalya M. Vorobyeva. ORCID: 0000-0002-6021-7864

Valentina S. Ostapenko. ORCID: 0000-0003-1222-3351

Valentina S. Pykhtina. ORCID: 0000-0003-0622-1886

Viktoriya I. Ruzanova. ORCID: 0000-0001-6040-1090

Olesia A. Perlova. ORCID: 0009-0006-7404-9407

Irina S. Kordyukova. ORCID: 0009-0007-8075-5516

Anton V. Naumov. ORCID: 0000-0002-6253-621X

Natalia O. Khovasova. ORCID: 0000-0002-3066-4866

Olga N. Tkacheva. ORCID: 0000-0002-4193-688X

бом в Российском геронтологическом научно-клиническом центре с февраля 2021 г. по апрель 2023 г. Критериями включения в исследование являлись:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) верифицированный диагноз АС или ПсА;
- 3) письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Анкилозирующий спондилоартрит диагностирован в соответствии с российской версией модифицированных Нью-Йоркских критериев [7], ПсА – в соответствии с критериями CASPAR [8].

Терапия неакимабом инициирована как в Российском геронтологическом научно-клиническом центре, так и в сторонних медицинских учреждениях. Перед началом биологической терапии и во время лечения проводили скрининг на инфекции и контролировали лабораторные показатели в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [9, 10].

Неакимаб применяли согласно инструкции к препарату как в режиме монотерапии, так и в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (метотрексат, лефлуномид). При АС назначали в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) неакимаба каждая. Препарат вводили 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2-й, затем 1 раз в 2 недели.

При ПсА неакимаб назначали в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) неакимаба каждая. Вводили 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2-й, затем каждые 2 недели до недели 10-й включительно. Далее с недели 14-й препарат вводили в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 60 мг каждая 1 раз в 4 недели.

Активность заболеваний оценивали 1 раз в 3–6 мес по уровню С-реактивного белка (СРБ) для всех пациентов, по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ – для АС, DAPSA и PASI – для ПсА. На сохранение активности заболевания указывали уровень СРБ ≥ 5 мг/л, значения индексов BASDAI ≥ 4 , ASDAS-СРБ $\geq 1,3$ [8, 11].

Значения индекса ASDAS-СРБ интерпретировали следующим образом: $< 1,3$ – неактивное заболевание, $1,3 \leq \text{ASDAS-СРБ} < 2,1$ – умеренная активность, $2,1 \leq \text{ASDAS-СРБ} < 3,5$ – высокая активность, $\geq 3,5$ – очень высокая активность.

Значения индекса DAPSA интерпретировали следующим образом: ≤ 4 – ремиссия, ≤ 14 – неактивное заболевание, ≤ 28 – умеренная активность и > 28 – высокая активность.

Для оценки эффективности лечения проанализировали значения данных показателей до начала терапии и на последнем визите.

При контроле безопасности в первую очередь учитывали наличие цитопений, снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение активности аминотрансфераз.

Характеристика пациентов. В исследование включили 23 пациента (13 мужчин, 56,5% и 10 женщин, 43,5%) в возрасте от 23 до 73 лет (медиана 42, интерквартильный размах от 28 до 52 лет) с АС ($n=12$) или ПсА ($n=11$). Подавляющее большинство (83%) пациентов оказались бионаивными, 4 человека ранее получали терапию ГИБП (устекинумаб, адалимумаб, этанерцепт) или ингибитором JAK-киназа упадацитинибом. Тестирование на носительство антигена HLA-B27 выполнено у 14 из 23 пациентов, у 12 (86%) из них антиген обнаружен. Пациенты с АС и ПсА не различались по возрасту ($p=0,928$), среди больных АС существенно больше мужчин (83,3% против 27,3%; $p=0,012$). Пропорции бионаивных ($p=1,0$) и HLA-B27-позитивных ($p=0,275$) пациентов оказались сопоставимы среди больных АС и ПсА.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Анализ соответствия вида распределения количественных и качественных порядковых переменных нормальному (гауссову) распределению не проводили, в связи с чем использовали непараметрические методы статистики. Пропущенные значения не восполняли. Результаты представлены как *Me* (25%; 75%), где *Me* – медиана, 25% – 25-й процентиль, 75% – 75-й процентиль. Для сравнения пациентов с АС и ПсА применяли критерии Манна–Уитни, χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера (в случае, если ожидаемые значения в какой-либо из ячеек менее 5). Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали критерии Вилкоксона и χ^2 МакНемара. Динамику количественных и качественных порядковых переменных на фоне терапии также оценивали по показателю дельта-% ($\Delta\%$), который рассчитывали по формуле $\Delta\% = (N_1 - N_0) / N_0 \times 100\%$, где N_0 – значение показателя до лечения, N_1 – значение показателя на фоне лечения. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты

Продолжительность лечения неакимабом варьировала от 1 до 42 мес (медиана 11, интерквартильный размах от 6 до 26 мес). Почти у 1/2 (48%) пациентов длительность лечения составила 12 мес и более.

До лечения у всех пациентов значения СРБ варьировали от 1,7 до 133,0 мг/л (медиана 10,6, интерквартильный размах от 3,1 до 17,3 мг/л) и превышали норму у 70% больных. На фоне терапии неакимабом уровень СРБ снизился до 3,1 (1,9; 8,9) мг/л ($p=0,008$), степень снижения от исходного уровня составила -60,1 (-86,7; 0%), абсолютная разница медиан -7,5 мг/л. Доля пациентов с повышенным уровнем СРБ уменьшилась в 1,7 раза (с 70 до 41%; $p=0,039$).

Анкилозирующий спондилит

Медиана длительности лечения составила 9 (6; 12) мес. У каждого 4-го пациента (25%) продолжительность лечения превышала 12 мес.

До лечения неакимабом медиана уровня СРБ превышала норму, медианы индексов BASDAI и ASDAS-СРБ соответствовали высокой активности АС (табл. 1). На фоне терапии неакимабом отмечено значимое снижение индексов BASDAI (медиана степени снижения -45%) и ASDAS-СРБ (медиана степени снижения -21%): медиана индекса BASDAI стала соответствовать низкой активности АС, медиана индекса ASDAS-СРБ – умеренной активности. Уровень СРБ на фоне терапии также снизился более чем в 2 раза (медиана степени снижения -57%). Однако эти изменения не достигали уровня статистической значимости, возможно, из-за небольшого числа пациентов. Медиана уровня СРБ на фоне лечения соответствовала норме.

До лечения неакимабом уровень СРБ превышал норму у 67% больных АС. На фоне терапии доля пациентов с повышенным СРБ уменьшилась в 1,8 раза (рис. 1). Однако эта динамика не достигла уровня статистической значимости ($p=0,125$). До лечения доля больных с индексом BASDAI ≥ 4 была 90%, на фоне лечения их число значительно уменьшилось в 4,5 раза (см. рис. 1).

До лечения неакимабом оценка по индексу ASDAS-СРБ выявила умеренную активность АС у 20% больных, высокую и очень высокую – с одинаковой частотой 40% (рис. 2). На фоне лечения доля пациентов с умеренной активностью увеличилась в 2,5 раза, с высокой – уменьшилась в 1,3 раза

Таблица 1. Динамика показателей активности АС на фоне терапии нетакимабом (n=12)

Table 1. Ankylosing spondylitis (AS) activity indicators over time during treatment with netakimab (n=12)

Показатель	n	До лечения	На фоне лечения	Абс. разница	Δ%	p
СРБ, мг/л	12	7,9 (3,0; 17,7)	3,0 (1,3; 13,0)	-4,9	-57,1 (-74,5; 0)	0,110
BASDAI, баллы	10	5,8 (4,7; 6,5)	3,0 (1,9; 3,8)	-2,8	-45 (-61; -30)	0,008
ASDAS-СРБ, баллы	10	2,8 (1,9; 3,9)	1,9 (1,7; 2,6)	-0,9	-20,8 (-31,3; -11,3)	0,007

Таблица 2. Динамика показателей активности ПсА на фоне терапии нетакимабом (n=11)

Table 2. Psoriatic arthritis (PsA) activity indicators over time during treatment with netakimab (n=11)

Показатель	n	До лечения	На фоне лечения	Абс. разница	Δ%	p
СРБ, мг/л	11	12,0 (4,5; 17,3)	3,3 (2,0; 7,8)	-8,7	-80,0 (-88,5; -36,7)	0,041
DAPSA, баллы	9	23,0 (19,0; 30,5)	6,3 (5,2; 13,5)	-16,7	-68,6 (-82,2; -46,6)	0,018

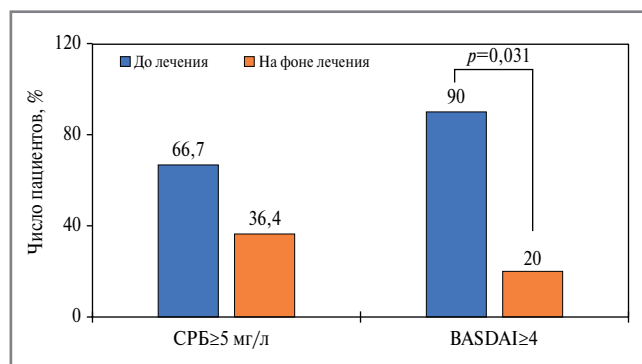


Рис. 1. Динамика доли пациентов с высокой активностью АС на фоне терапии нетакимабом (n=12).

Fig. 1. The proportion of patients with highly active AS over time during treatment with netakimab (n=12).

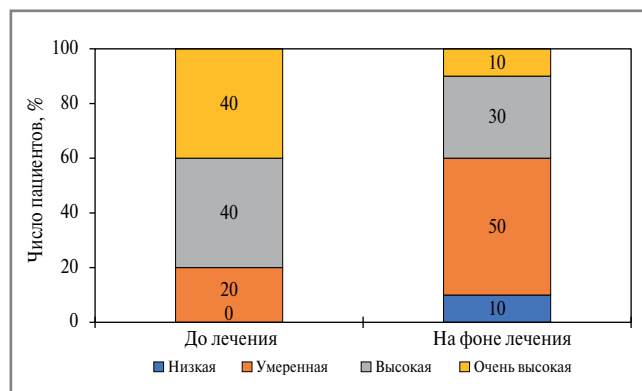


Рис. 2. Динамика доли пациентов с разной активностью АС при оценке по индексу ASDAS-СРБ на фоне лечения нетакимабом (n=10).

Fig. 2. The proportion of patients with different AS activity as assessed by the ASDAS index (C-reactive protein) over time during treatment with netakimab (n=10).

и с очень высокой – уменьшилась в 4 раза. Все изменения не были статистически значимыми из-за небольшого числа пациентов.

Псориатический артрит

Медиана длительности лечения составила 18 (8; 31) мес. Продолжительность лечения превышала 12 мес более чем

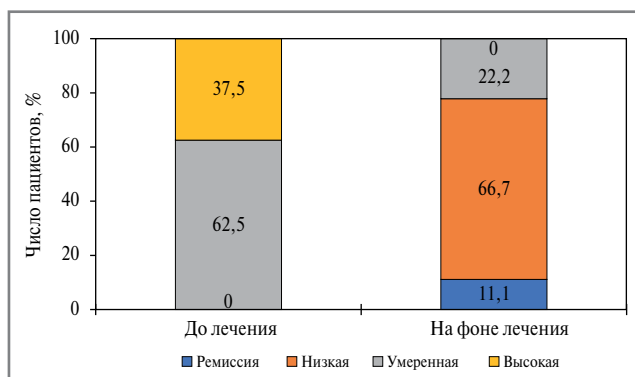


Рис. 3. Динамика доли пациентов с разной активностью ПсА при оценке по индексу DAPSA на фоне лечения нетакимабом (n=9).

Fig. 3. The proportion of patients with different PsA activity as assessed by the DAPSA index over time during treatment with netakimab (n=9).

у 2/3 пациентов (73%). У пациентов с ПсА имелась тенденция к большей длительности лечения, чем у больных АС (p=0,079).

До лечения нетакимабом медиана уровня СРБ превышала норму, медиана индекса DAPSA соответствовала умеренной активности ПсА (табл. 2). На фоне терапии нетакимабом отмечено значимое снижение уровня СРБ (медиана степени снижения -80%) и индекса DAPSA (медиана степени снижения -69%). На фоне лечения медиана уровня СРБ стала соответствовать норме, медиана индекса DAPSA – низкой активности ПсА.

До лечения нетакимабом уровень СРБ превышал норму у 73% больных ПсА. На фоне терапии доля пациентов с повышенным СРБ уменьшилась в 1,6 раза (до 46%). Однако эти изменения не достигли уровня статистической значимости (p=0,180) из-за небольшого числа пациентов.

До лечения оценка по индексу DAPSA выявила умеренную активность ПсА у 62,5% больных, высокую – у 37,5% (рис. 3). На фоне лечения доля пациентов с умеренной активностью ПсА уменьшилась в 2,8 раза (p=0,317), один пациент (11,1%) достиг ремиссии (p=0,317), у подавляющего большинства (66,7%) больных активность ПсА стала низкой (p=0,046), не осталось пациентов с высокой активностью ПсА (p=0,083). Примечательно, что в ремиссию вышел пациент с исходной высокой активностью ПсА (28,1 балла до лечения и 3,3 балла на фоне лечения).

Оценка активности ПсА по индексу PASI выполнена всего у 4 из 11 пациентов. Его значения до и на фоне лечения нетакимабом представлены на рис. 4. На фоне лечения значения индекса PASI снизились у всех пациентов (на 36, 83, 89 и 100%) и стали соответствовать практически полному разрешению кожного процесса (от 0 до 1,8 балла).

Безопасность терапии

За период лечения нежелательные явления (НЯ) наблюдали у 3 (13%) из 23 пациентов. У больной ПсА зафиксировано бессимптомное снижение числа лейкоцитов до $3,1 \times 10^9/\text{л}$, не потребовавшее прекращения терапии. В динамике количество лейкоцитов самостоятельно восстановилось до нормы. У другой пациентки с ПсА отмечено повышение активности аминотрансфераз, которое вначале расценили как побочное действие нетакимаба, в связи с чем препарат отменили. Однако вскоре верифицировали алиментарное токсическое повреждение печени, и под наблюдением гепатолога терапию нетакимабом возобновили с хорошей переносимостью. У третьей пациентки на фоне терапии нетакимабом по поводу АС развился псориаз, из-за чего препарат пришлось отменить, несмотря на отличный клинико-лабораторный ответ. Тем не менее связь возникновения псориаза с терапией нетакимабом не доказана. Важно отметить, что за время лечения не отмечено локальных реакций, а также жизнеугрожающих или серьезных НЯ.

Обсуждение

В статье представлен опыт лечения нетакимабом двух спондилоартритов – АС и ПсА – в условиях РКП. Исследуемая выборка небольшая – всего 23 человека, поэтому мы не разделяли пациентов по нозологии, тем более многие ревматологи считают, что АС и ПсА можно функционально объединить общностью клинических проявлений и течения (хотя между ними, безусловно, имеются определенные различия). Мы не ставили задачу сравнить эффективность и безопасность терапии нетакимабом при АС и ПсА. Поэтому сначала оценили динамику уровня СРБ и доли пациентов с его повышенными значениями во всей выборке. Далее проанализировали эффекты нетакимаба отдельно у пациентов с АС и ПсА, что связано с использованием разных оценочных индексов при этих заболеваниях. Кроме того, у пациентов с ПсА выявлена тенденция к большей продолжительности лечения нетакимабом (медиана 18 мес против 9 мес у больных АС; $p=0,079$), что могло повлиять на эффективность терапии.

Полученные результаты сопоставили с данными двух РКИ и одного исследования РКП, которые в настоящее время составляют доказательную базу применения нетакимаба для лечения спондилоартритов. РКИ выполнены отдельно у пациентов с АС и ПсА, а в исследовании РКП пациенты с АС и ПсА образовали общую выборку. Представим кратко результаты этих исследований, поскольку протоколы имели ряд отличий от нашего.

В международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ASTERA [1, 2] включили 228 пациентов с АС, которых рандомизировали в группы нетакимаба ($n=114$) и плацебо ($n=114$). Пациенты 1-й группы получали нетакимаб в дозе 120 мг в виде подкожных инъекций еженедельно первые 3 недели (индукция), затем 1 раз в 2 недели до недели 14-й включительно. Пациенты 2-й группы получали плацебо по той же схеме. В обеих группах эффективность терапии оценивали на неделе 16-й. Далее пациенты 1-й группы продолжали получать нетакимаб 120 мг каждые 2 недели. Пациентов из группы плацебо, достигших ответа ASAS20, исключили из

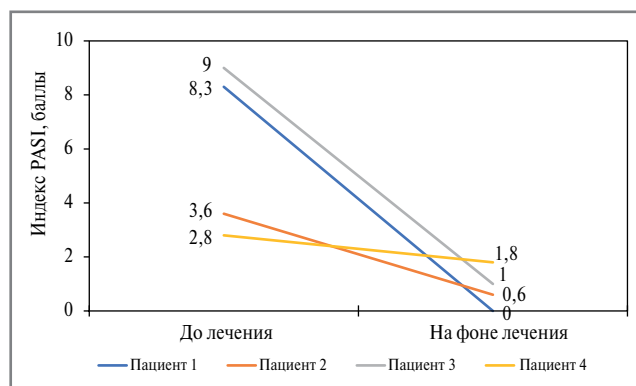


Рис. 4. Динамика значений индекса PASI на фоне лечения нетакимабом у пациентов с ПсА ($n=4$).

Fig. 4. PASI index values over time during treatment with netakimab in patients with PsA ($n=4$).

исследования, а больным, не достигшим ASAS20, назначили нетакимаб в дозе 120 мг на неделях 16, 17, 18-й и далее каждые 2 недели.

Первичной конечной точкой эффективности считали достижение ASAS40 (то есть улучшение $\geq 40\%$ и ≥ 2 по шкале 0–10 как минимум в трех из четырех доменов ASAS без ухудшения в оставшемся домене) на неделях 16 и 52-й. На неделе 16-й доля таких пациентов оказалась в 15,5 раза больше в группе нетакимаба, чем в группе плацебо (40,4% против 2,6%; $p<0,001$). На неделе 52-й в группе нетакимаба пропорция пациентов, достигших ASAS40, увеличилась до 80,7%. Помимо ASAS40, эффективность терапии оценивали и по вторичным конечным точкам, в том числе по уровню СРБ и индексам BASDAI и ASDAS-СРБ. На неделе 16-й абсолютное снижение уровня СРБ составило 19,2 мг/л, BASDAI – 2,6 балла, ASDAS-СРБ – 1,6 балла, на неделе 52-й – 20 мг/л, 4,2 и 2,3 балла соответственно.

На фоне лечения нетакимабом наиболее часто регистрировались НЯ, относящиеся к лабораторным и инструментальным отклонениям, инфекциям и инвазиям, нарушениям со стороны крови, лимфатической системы, метаболизма и питания. Они имели преимущественно легкую и умеренную степень тяжести (1–2) по СТСАЕ версия 4.03.

В международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PATERA [3, 4] включили 194 пациента с ПсА, которых рандомизировали в группы нетакимаба ($n=97$) и плацебо ($n=97$). Нетакимаб в дозе 120 мг или плацебо вводили в виде подкожных инъекций еженедельно первые 3 недели (индукция) и далее 1 раз в 2 недели до недели 10-й включительно, затем каждые 4 недели, начиная с недели 14-й. На неделях 18 и 22-й пациенты из группы плацебо, достигшие ACR20 (20% улучшение по критериям ACR) на неделе 16-й, продолжали получать плацебо, а не достигших ACR20 переводили на терапию нетакимабом. Первичной конечной точкой эффективности считали достижение ACR20 на неделе 24-й. Доля таких пациентов в группе нетакимаба оказалась в 8,9 раза больше, чем в группе плацебо (82,5% против 9,3%; $p<0,001$). На неделе 54-й эффективность терапии оценивали по многим критериям, в том числе по индексам DAPSA и PASI. Уровень СРБ отдельно не оценивали, но учитывали его при расчете индекса ASDAS-СРБ у пациентов с воспалительной болью в спине.

На неделе 54-й в группе нетакимаба минимальной активности ПсА достигли 61% пациентов, PASI100 (100%

улучшение индекса площади и степени тяжести псориаза) – 55% больных. Средние значения динамики индексов DAPSA, PASI и ASDAS-CPB относительно исходных величин составили -26,5, -92,5 и -1,8 балла соответственно. Как и в ASTERA, зарегистрированные НЯ, относящиеся к лабораторным и инструментальным отклонениям, нарушениям со стороны крови и лимфатической системы, имели преимущественно легкую и умеренную степень тяжести (1–2) по СТСАЕ версия 4.03.

В исследовании РКП [5] включили 45 человек (средний возраст 47 лет, 60% мужчин), из них у 19 (42%) – АС, у 28 (58%) – ПсА. Ранее получали другие ГИБП 31% больных. Продолжительность лечения составила в среднем 9,4 мес (от 3 до 24 мес). Активность заболеваний оценивали каждые 3 месяца только по одному индексу – BASDAI. До лечения у всех пациентов величина индекса BASDAI составила $4,7 \pm 1,4$ балла, через 9 мес – $3,0 \pm 1,5$ (абсолютная разница средних -1,7 балла; $p=0,003$), через 15 мес – $3,4 \pm 0,7$ (абсолютная разница средних -1,3 балла; $p=0,021$). Динамика индекса BASDAI отдельно у пациентов с АС и ПсА в целом соответствовала таковой для всей выборки, однако по сравнению с исходными величинами на всех контрольных точках (3, 6, 9, 12 и 15-й мес) изменения не были статистически значимыми.

Рассмотренные исследования отличались по длительности лечения нетакимабом, срокам контрольных обследований, использованию разных критериев оценки эффективности, поэтому прямому сопоставлению с нашей работой не подлежат. Следует отметить, что во всех этих исследованиях результаты представлены в виде средних значений (\pm стандартное отклонение), а в нашей работе – в виде медианы и интерквартильного размаха, что также необходимо учитывать при интерпретации данных.

Итак, в нашем исследовании во всей выборке терапия нетакимабом (медиана длительности лечения 11 мес) оказалась эффективной и сопровождалась значительным снижением содержания в крови СРБ (абсолютная разница медиан -7,5 мг/л, медиана степени снижения -60%; $p=0,008$), а доля пациентов с его повышенным уровнем уменьшилась в 1,7 раза ($p=0,039$). К сожалению, в исследовании РКП [5], в котором также анализировали общую выборку пациентов (АС+ПсА), уровень СРБ не оценивали, поэтому полученные результаты сопоставить не с чем.

У пациентов с АС терапия нетакимабом (медиана длительности лечения 9 мес) также вполне эффективна: значения индекса BASDAI снизились с 5,8 до 3,0 балла (абсолютная разница медиан -2,8 балла, медиана степени снижения -45%; $p=0,008$), индекса ASDAS-CPB – с 2,8 до 1,9 балла (абсолютная разница медиан -0,9 балла, медиана степени снижения -21%; $p=0,007$), а также уменьшилась доля пациентов с высокой активностью АС ($BASDAI \geq 4$) с 90 до 20% ($p=0,031$). При этом значимой динамики уровня СРБ не отмечено (абсолютная разница медиан -4,9 мг/л, медиана степени снижения -57%; $p=0,110$).

В РКП ASTERA эффективность нетакимаба оценивали на неделях 16 и 52-й. В нашей работе медиана длительности лечения составила 9 мес, а у 1/4 пациентов превышала 12 мес, поэтому для допустимого сравнения использовали результаты недели 52-й. В ASTERA пациенты с АС из группы нетакимаба отличались более высоким содержанием СРБ до начала терапии – в среднем 24,6 мг/л (против медианы 7,9 мг/л в нашей работе). Но на фоне терапии к 52-й неделе его уровень значительно снизился (в среднем на 20 мг/л против 4,9 мг/л в нашей работе, однако в ASTERA

рассчитывали среднее значение изменения уровня СРБ у всех пациентов, а в нашей работе – абсолютную разницу между медианами до и на фоне лечения). Медиана степени снижения СРБ в нашей работе -57%, что можно считать достаточно хорошим показателем (в ASTERA среднее содержание СРБ снизилось примерно на 76%, однако и продолжительность лечения выше, чем в нашем исследовании). Динамика снижения индекса BASDAI была схожей. Так, в ASTERA к 52-й неделе значения BASDAI снизились в среднем на 2,4 балла (против 2,8 балла в нашей работе). Степень снижения индекса ASDAS-CPB составила -1,5 балла, а в нашей работе -0,9 балла (однако эти изменения оказались статистически значимыми). В целом полученные данные достаточно близки к результатам ASTERA.

В исследовании РКП [5] у пациентов с АС уровень СРБ и индекс ASDAS-CPB не оценивали, а изменения индекса BASDAI по сравнению с исходным уровнем на всех контрольных точках не были статистически значимыми.

У пациентов с ПсА на фоне терапии нетакимабом (медиана длительности лечения 18 мес) уровень СРБ снизился с 12,0 до 3,3 мг/л (абсолютная разница -8,7 мг/л, медиана степени снижения -80%; $p=0,041$), индекс DAPSA – с 23,0 до 6,3 балла (абсолютная разница -16,7 балла, медиана степени снижения -69%; $p=0,018$).

В РКП PATERA эффективность нетакимаба оценивали на неделях 24 и 54-й. В нашей работе длительность лечения оказалась больше (у 73% больных превышала 12 мес, медиана составила 18 мес), поэтому для допустимого сравнения использовали результаты недели 54-й. К 54-й неделе средние значения динамики индексов DAPSA и PASI относительно исходных величин составили -26,5 и -92,5 балла, в нашей работе абсолютная разница медиан индекса DAPSA была -16,7 балла, а индекс PASI определен всего у 4 из 11 пациентов, поэтому степень его снижения не оценивали.

В исследовании РКП [5] у пациентов с ПсА уровень СРБ и индексы DAPSA и PASI не оценивали, поэтому наша работа, несомненно, содержит приоритетные данные по применению нетакимаба в РКП (как при ПсА, так и при АС) и усиливает имеющуюся доказательную базу.

В отношении НЯ сопоставление сделать не просто из-за малого объема выборки, однако необходимо отметить, что в исследовании частота побочных эффектов небольшая, при этом жизнеугрожающих или серьезных НЯ не было.

Заключение

Исследование имело некоторые ограничения, связанные с его ретроспективным дизайном. Во-первых, небольшое число пациентов. Следует отметить, что для корректного анализа данных использованы непараметрические методы статистики, которые допустимо применять и в малых выборках, при этом получены статистически значимые результаты. Во-вторых, разная продолжительность лечения нетакимабом с тенденцией к большей длительности у больных ПсА и, соответственно, разные сроки оценки эффективности терапии. В-третьих, оценка по индексам выполнена не у всех пациентов.

Несмотря на это, в нашем исследовании подтверждены эффективность и безопасность нетакимаба, установленные в регистрационных РКП ASTERA и PATERA, а также получены приоритетные данные по применению нетакимаба в РКП.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

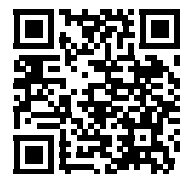
АС – анкилозирующий спондилит
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
 ИЛ-17А – интерлейкин-17А
 НЯ – нежелательные явления

ПсА – псориазический артрит
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 РКП – реальная клиническая практика
 СРБ – С-реактивный белок

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Эрдес Ш.Ф., и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):376-86 [Mazurov VI, Gaydukova IZ, Erdes ShF, et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):376-86 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-376-386
- Мазуров В.И., Эрдес Ш.Ф., Гайдукова И.З., и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология*. 2020;14(4):39-49 [Mazurov VI, Erdes ShF, Gaydukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39-49 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
- Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лиля А.М., и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориазическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):480-8 [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):480-8 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-480-488
- Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лиля А.М., и др. Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориазического артрита. Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):47-55 [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, et al. Efficacy of netakimab in key psoriatic arthritis domains: 54-week results from the phase III BCD-085-8/PATERA study. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):47-55 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-47-55
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Применение нетакимаба для лечения анкилозирующего спондилита и псориазического спондилита в реальной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(29):8-14 [Karateev DE, Luchikhina EL. The Use of Netakimab for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Spondylitis in Real Clinical Practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(29):8-14 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-29-8-14
- Хисматуллина З.Р., Корешкова К.М., Юламанов А.С. Опыт применения препарата нетакимаба в лечении больных псориазом и псориазическим артритом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(6):72-80 [Khismatullina ZR, Koreshkova KM, Yulamanov AS. Experience of the netakimab use in psoriasis and psoriatic arthritis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021;20(6):72-80 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma20212006172
- Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В., и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):365-7 [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2013-1245
- Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., и др. Псориазический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;12(2):22-35 [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
- Анкилозирующий спондилит. Клинические рекомендации. 2018. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/ Ссылка активна на 20.10.2023 [Ankiloziruiushchii spondilit. Klinicheskie rekomendatsii. 2018. Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/ Accessed: 20.10.2023 (in Russian)].
- Псориаз артропатический. Псориазический артрит. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/KP562/> Ссылка активна на 20.10.2023 [Psoriaz artropaticheskii. Psoriaticeskii artrit. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/KP562/> Accessed: 20.10.2023 (in Russian)].
- Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-50 [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-50 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-344-350

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.12.2023



OMNIDOCTOR.RU