DOI: 10.33667/2078-5631-2020-6-28–33

Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза

А. А. Хотко, к.м.н., доцент, зам. главного врача[1]
Л. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой[2]
М. Ю. Помазанова, зав. дерматологическим отделением[1]
Р. А. Хотко, студентка V курса стоматологического факультета

[1]ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар
[2]Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

Effectiveness of netakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis

A. A. Hotko, L. S. Kruglova, M. Yu. Pomazanova, R. A. Hotko

Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar; Central State Medical Academy, Moscow; Kuban State Medical University, Krasnodar; Russia

Резюме

Псориаз относится к генетически детерминированным хроническим воспалительным дерматозам, для которого характерны системная иммуноопосредованная воспалительная реакция с преимущественной активацией оси ИЛ -23/-17, девиации роста и дифференцировки кератиноцитов. Наиболее привлекательной в плане блокады иммунопатогенеза псориаза мишенью является ИЛ-17, так как именно данный цитокин вызывает чрезмерный упреждающий воспалительный ответ в кератиноцитах. *Материал и методы.* ***Под наблюдением находились 21 пациент с диагнозом «псориаз бляшечный среднетяжелого и тяжелого течения». Из них 9 (42,8%) пациентов не получали ранее системную терапию, 3 (14,2%) пациента получали апремиласт в дозе 30 мг два раза в день в течение года, 4 (19,0%) пациента принимали метотрексат в дозе 15 мг подкожно еженедельно в течение не менее года, 5 (23,8%) пациентов получали секукинумаб в дозе 300 мг подкожно раз в 4 недели в течение года. У всех пациентов отмечалось ускользание терапевтического эффекта или развивались побочные реакции, что определило смену тактики ведения.*** *Результаты.* ***После терапии нетакимабом среди пациентов, ранее не получавших лечение, индекс PASI составил 3,5 ± 1,1 (снижение 94,4%); индекс PASI у пациентов, ранее получавших секукинумаб, составил 4,5 ± 1,1 (снижение 81,9%); среди пациентов, ранее получавших метотрексат, индекс PASI составил 8,5 ± 1,3 (снижение 89,9%); у пациентов, ранее получавших апремиласт, индекс PASI составил 9,5 ± 2,1 (снижение 86,3%).*** *Выводы.* ***Улучшение со стороны кожной симптоматики сопровождалось улучшением качества жизни пациентов. Так, индекс ДИКЖ снизился на 77,9% в группе пациентов, ранее не получавших системную терапию, на 77,4% и на 76,4% у пациентов, ранее получавших терапию секукинумабом и метотрексатом соответственно, на 85,2% – в группе пациентов, ранее получавших апремиласт.***

Ключевые слова: ***псориаз, системное воспаление, нетакимаб, эффект ускользания, апремиласт, метотрексат, секукинумаб.***

Summary

Psoriasis refers to genetically deterministic chronic inflammatory dermatoses, which are characterized by systemic immuno-mediated inflammatory response with preferential activation of the IL -23/-17 axis, growth deviation and keratinocyte differentiation. *Material and methods.* ***There were 21 patients under supervision with moderate to severe plaque psoriasis. Nine (42.8%) patients did not receive previous systemic therapy; 3 (14.2%) patients received apremilast at a dose of 30 mg twice a day during a year, 4 (19.0%) patients were prescribed methotrexate at a dose of 15 mg subcutaneously weekly, for at least a year; 5 (23.8%) patients received secukinumab at 300 mg subcutaneously once every 4 weeks for a year. All patients had a lost of effect or had developed side effects, which determined a change in therapeutic tactics.*** *Results.* ***Among the patients who were earlier not receiving treatment treatment after therapy with netakimab was started, the PASI index made 3.5 ± 1.1 (decrease by 94.4%), the PASI index at the patients who were earlier receiving sekukinumab was 4.5 ± 1.1 (decrease by 81.9%), among the patients who were earlier receiving the methotrexate the PASI index was 8.5 ± 1.3 (decrease by 89.9%), at the patients who were earlier receiving apremilast the PASI index was 9.5 ± 2.1 (decrease by 86.3%).*** *Conclusions.* ***Improvement in skin symptoms was accompanied by improvement of patients' quality of life. Thus, the DLQI decreased by 77.9% in the group of patients who had not previously received systemic therapy, by 77.4% and 76.4% in patients who had previously received sekukinumab and methotrexate therapy, respectively, and by 85.2% in the group of patients who had previously received apremilast.***

Key words: ***psoriasis, systemic inflammation, netakimab, slipping effect, apremilast, methotrexate, sekukinumab.***

Актуальность исследования

Псориаз относится к генетически детерминированным хроническим воспалительным дерматозам, для которых характерны системная иммуноопосредованная воспалительная реакция с преимущественной активацией оси ИЛ -23/-17, девиации роста и дифференцировки кератиноцитов. В Российской Федерации псориазом болеет около 1–2% населения, почти 2/3 пациентов заболевают в возрасте до 30 лет. Распространенность псориаза варьирует в разных популяциях, и сегодня предпринимаются попытки выделить генотипы псориаза, связанные прежде всего с преимущественными путями этиопатогенеза, что, возможно, объяснит и разнообразие клинических форм, и различную эффективность противовоспалительных препаратов с различным механизмом действия (наличие первичных неответчиков на терапию).

Медико-социальная значимость псориаза заключается в широкой распространенности среди различных

возрастных групп, выраженным снижением качества жизни пациентов, возможным тяжелым исходом, особенно при ассоциации с коморбидной патологией. Учитывая, что пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза составляют около 30 % от общего числа больных псориазом и тот факт, что большинство пациентов данной категории получают недостаточно эффективную терапию, назначение лечения должно проводиться с позиции системности воспалительного процесса и в соответствии с концепцией T2T (treat-to-target, лечение до достижения цели), которая подразумевает своевременное назначение адекватного лечения, регулярную оценку эффективности проводимой терапии и незамедлительную смену препаратов или усиление лечения при недостижении цели терапии..

В свете современных данных о патогенезе псориаза, его ассоциации с коморбидной патологией, дерматоз рассматривается как системное воспалительное заболевание, при этом наиболее часто отмечается поражение опорно-двигательного аппарата – псориатический артрит (ПсА) – выявляется у 30–40 % пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом [1]. Клиническая картина псориаза реализуется через взаимодействие между иммунной системой, связанными с развитием псориаза локусами генов восприимчивости, эндогенными факторами и воздействием внешних агентов. Исследования последних лет подтвердили, что псориаз представляет собой опосредованное Т-лимфоцитами заболевание, иммунопатогенез которого определяется активированными Т-лимфоцитами с повышенной продукцией преимущественно провоспалительных интерлейкинов, в частности ИЛ-17, в ответ на повышенную экспрессию ИЛ-23, что приводит к вовлечению в воспалительный ответ кератиноцитов с индукцией их гиперплазии [2]. На сегодняшний день именно активации оси ИЛ -23/-17 отводится ведущая роль в патогенезе не только псориаза, но и псориатического артрита, при этом отмечается, что

Таблица 1
Клинические ситуации, при которых следует рассматривать вопрос о раннем назначении ГИБП

Тяжелый псориаз (PASI > 20, BSA > 20 %)
Фенотипы псориаза: бляшечный псориаз (в т.ч. псориаз волосистой части головы, ладонно-подошвенный), инверсный псориаз, псориатическая ониходистрофия
*Умеренно выраженный активный ПсА в сочетании с тяжелым псориазом гладкой кожи
*Наличие дактилитов / энтезитов и недостаточный ответ на лечение НПВП
*Ассоциация псориаза со значимыми коморбидными заболеваниями (выбор ГИБП зависит от механизма действия самого ГИБП и нозологии)
*Субклиническое воспаление опорно-двигательного аппарата

Примечание: * – при наличии псориаза кожи среднетяжелого течения, псориаза «трудных» локализаций (волосистая часть головы, ладонно-подошвенный, инверсный), псориатической ониходистрофии.

девиация в отношении экспрессии ИЛ-17 отмечается уже на доклинической стадии ПсА [2, 3]. Эти данные в значительной степени поменяли представления о возможности достижения контроля над заболеванием, управления течением и даже возможной вторичной профилактики формирования системного воспалительного процесса и системных проявлений псориаза.

Наиболее привлекательной в плане блокады иммунопатогенеза псориаза мишенью является ИЛ-17, так как именно данный цитокин вызывает упреждающий воспалительный ответ в кератиноцитах. В РФ зарегистрировано несколько препаратов с данным механизмом действия (секукинумаб, нетакимаб, иксекизумаб) которые показывают схожую клиническую эффективность как в исследованиях, так и реальной клинической практике. Другим современным классом препаратов с направленным на данную ось механизмом действия являются блокаторы ИЛ-23 p19 (в РФ зарегистрирован препарат гуселькумаб), что также подтверждает ключевую роль этих цитокинов в качестве основных инициирующих факторов развития псориаза.

С появлением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в значительной степени изменились наши возможности по контролю над псориазом, появились возможности для управления системным воспалением, а при наличии предикторов тяжелого течения или развитии коморбидной патологии может быть рассмотрена стратегия профилактической направленности ГИБП [3, 4].

Материал и методы

Согласно актуальным российским клиническим рекомендациям по лечению больных псориазом ГИБП назначаются при неэффективности или развитии побочных эффектов системной базисной терапии (метотрексат, ацитретин, циклоспорин) или фототерапии (УФВ, ПУВА). Согласно рекомендациям экспертов GRAPPA заключения экспертного совета российских ученых ГИБП в ряде клинических случаев могут быть использованы в качестве фармакотерапии первой линии (табл. 1) [5].

Эфлейра® (МНН: нетакимаб) – оригинальное высокогуманизированное моноклональное антитело, ингибитор ИЛ-17. Препарат зарегистрирован на территории РФ и показан для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Нетакимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим интерлейкин-17A (ИЛ-17A). В 2019 году нетакимаб получил регистрационное удостоверение лекарственного препарата (ЛП-005439–04042019), став первым оригинальным биологическим российским препаратом для терапии псориаза. Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило включение препарата в 2020 году в списки жизненно необ-

Таблица 2
Клинико-анамнестические данные пациентов, включенных в исследование

Количество пациентов	Возраст / длительность псориаза	Коморбидная патология	Последнее предшествующее системное лечение	Комментарии
9 (42,8%)	35,6 ± 3,7 / 12,1 ± 6,1	ССЗ – 44,4% МС – 33,3% ПГБС – 33,3% ДС – 33,3%	Системную терапию не получали	Тяжелое течение, противопоказания к назначению системной противовоспалительной терапии
5 (23,8%)	47,2 ± 4,4 / 15,1 ± 7,3	ССЗ – 40,0% МС – 40,0% ПГБС – 20,0% ДС – 0,0%	Секукинумаб	Эффект ускользания через 1,0–1,5 года терапии
4 (19,0%)	44,7 ± 3,9 / 10,4 ± 6,4	ССЗ – 25,0% МС – 50,0% ПГБС – 50,0% ДС – 25,0%	Метотрексат	Эффект ускользания после применения препарата в дозе не менее 15 мг в неделю через 1,0–1,5 года терапии
3 (14,2%)	42,8 ± 5,6 / 18,4 ± 5,2	ССЗ – 33,3% МС – 33,3% ПГБС – 33,3% ДС – 0,0%	Апремиласт	Эффект ускользания через 1,0–1,5 года терапии

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; МС – метаболический синдром; ПГБС – патология гепатобилиарной системы, ДС – депрессивные и тревожные состояния.

Таблица 3
Эффективность препарата нетакимаб (длительность наблюдений – год) у пациентов с различным анамнезом по предшествующей терапии

Количество пациентов	Последнее предшествующее системное лечение	ДИКЖ До терапии / после терапии (баллы)	PASI До терапии / после терапии (баллы)	BSA До терапии / после терапии (%)
9 (42,8%)	Без терапии	15,9 ± 2,7 / 3,5 ± 1,1	26,9 ± 1,8 / 1,5 ± 0,7	19,1 ± 2,4 / 3,1 ± 0,4
5 (23,8%)	Секукинумаб	16,4 ± 2,1 / 3,7 ± 2,0	19,4 ± 1,5 / 3,5 ± 1,1	16,2 ± 2,5 / 3,5 ± 0,1
4 (19,0%)	Метотрексат	16,5 ± 2,3 / 3,9 ± 2,5	24,7 ± 2,2 / 2,5 ± 1,3	19,0 ± 2,1 / 4,3 ± 0,6
3 (14,2%)	Апремиласт	17,6 ± 2,2 / 2,6 ± 1,6	25,6 ± 1,6 / 3,5 ± 2,1	20,3 ± 1,8 / 4,8 ± 0,7



Рисунок 1. *Пациент Н.,* 44 года. До и после применения нетакимаба.

ходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ЖНВЛП и ОНЛС) [5–8].

На базе ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края под наблюдением находились 21 (100%) пациент с диагнозом «псориаз бляшечный, среднетяжелого и тяжелого течения». Из них 9 (42,8%) пациентов не получали ранее системную терапию; 3 (14,2%) пациента получали апремиласт в дозе 30 мг два раза в день в течение года, 4 (19,0%) пациента принимали метотрексат в дозе 15 мг подкожно еженедельно в течение не менее года; 5 (23,8%) пациентов получали секукинумаб в дозе 300 мг подкожно один раз в 4 недели в течение года. У всех пациентов отмечалось ускользание терапевтического эффекта или развивались нежелательные реакции, что определило смену тактики ведения (табл. 2).

Всем пациентам был назначен препарат нетакимаб по показаниям и в связи с ускользанием эффекта от проводимой ранее системной терапии. Доза препарата составляла 120 мг в виде двух инъекций по 1 мл (60 мг) препарата, каждая доза вводилась раз в неделю на 0-й, 1-й и 2-й неделях, затем один раз каждые 4 недели. Эффективность оценивалась с использованием высоковалидных индексов: распространенности и тяжести псориатического процесса (PASI), поражения ногтевых пластин (NAPSI), площади поражения (BSA) и качества жизни пациентов (ДИКЖ).

До лечения индекс PASI в среднем составил от 26,9 ± 1,8 (в группе пациентов без предшествующего системного лечения) до 19,4 ± 1,5 балла (группа пациентов после секукинумаба). После терапии нетакимабом среди пациентов, ранее не получавших лечения, индекс PASI составил 3,5 ± 1,1 (снижение 94,4 %); индекс PASI у пациентов, ранее получавших секукинумаб, составил 4,5 ± 1,1 (снижение 81,9 %); среди пациентов, ранее получавших метотрексат, индекс PASI составил 8,5 ± 1,3 (снижение 89,9 %); у пациентов, ранее получавших апремиласт, индекс PASI составил 9,5 ± 2,1 балла (снижение 86,3 %). До лечения индекс BSA у всех пациентов был больше 10 %. Через год применения нетакимаба у большинства пациентов площадь поражения была менее 5 %.

Улучшение со стороны кожных проявлений сопровождалось повышением качества жизни пациентов. Так, индекс ДИКЖ снизился на 77,9 % в группе пациентов, ранее не получавших системную терапию, на 77,4 % и 76,4 % у пациентов, ранее получавших терапию секукинумабом и метотрексатом соответственно, на 85,2 % в группе пациентов, ранее получавших апремиласт. Лечение переносилось всеми пациентами хорошо, тяжелых нежелательных явлений (требующих отмены препарата или корректировки дозы) в течение периода наблюдений не выявлено.

До начала лечения индекс NAPSI варьировал от 20 до 30 баллов, что соответствовало средней степени тяжести поражения ногтей. У пациентов с поражением ногтевых пластинок в течение года индекс NAPSI уменьшился на 52,5, 48,6 и 23,2, 32,1 % соответственно по вышепредставленным группам.



Рисунок 2. *Пациентка Г.*, 51 год. До и после применения нетакимаба.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что нетакимаб является высокоэффективным препаратом в стартовой терапии тяжелых форм псориаза. Нетакимаб позволяет улучшить результаты лечения у пациентов с эффектом ускользания на фоне терапии секукинумабом, апремиластом. Препарат высокоэффективен у пациентов после курса терапии метотрексатом (недостаточный эффект или развитие побочных эффектов).

Можно сделать вывод, что нетакимаб позволяет полностью контролировать заболевание и улучшить качество жизни пациентов. Терапия нетакимабом способствует быстрому и значимому снижению всех основных проявлений псориаза, в том числе и у пациентов с неэффективностью предшествующей системной терапии. Частота нежелательных явлений при применении нетакимаба была крайне низкой (преимущественно назофарингиты, головная боль), побочные эффекты носили проходящий характер и не требовали отмены препарата.

Клинические примеры применения препарата нетакимаб в реальной клинической практике представлены на рис. 1–3

Список литературы

1. *Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Псориатическая болезнь. Москва.– 2014.– С. 7–34.*
2. *Круглова Л. С., Львов А. Н., Каграманова А. В., Князев О. В. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2019; 47 (6): 568–578.*



Рисунок 3. *Пациент В.*, 37 лет. До и после применения нетакимаба.

3. *Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis.– 2016; 75: 499–510.*
4. *Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 1060–71.*
5. *Абдулганиева Д. И., Бакулев А. Л., Белоусова Е. А., Знаменская Л. Ф. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018; 12 (3): 4–18.*
6. *Круглова Л. С., Хотко А. А., Помазанова М. Ю. Инновационный отечественный препарат – новая эра терапии больных псориазом. Клиническая дерматология и венерология.– 2019; 18 (4): 468–473.*
7. *Бакулев А. Л., Самцов А. В., Кубанов А. А., Хайрутдинов В. Р., Кохан М. М., Артемьева А. В., Дербин С. И., Черняева Е. В., Иванов Р. А. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы Вестник дерматологии и венерологии.– 2019.– № 3.–С. 54–64.*
8. *Насонов Е. Л., Мазуров В. И. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология.– 2017; 55 (2): 201–210.*

Для цитирования: Хотко А. А., Круглова Л. С., Помазанова М. Ю., Хотко Р. А. Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза Медицинский алфавит.2020; (6):28–33. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-28–33

For citation: Hotko A. A., Kruglova L. S., Pomazanova M. Yu., Hotko R. A. Effectiveness of netakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis. Medical alphabet.2020; (6):28–33. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-28–33