

# Долгосрочное влияние неакимаба на качество жизни, боль в спине и работоспособность пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA

Дубинина Т.В.<sup>1</sup>, Дёмина А.Б.<sup>1</sup>, Агафонова Е.М.<sup>1</sup>, Эрдес Ш.Ф.<sup>1</sup>, Мазуров В.И.<sup>2</sup>, Гайдукова И.З.<sup>2,3</sup>, Пристром А.М.<sup>4</sup>, Кундер Е.В.<sup>4</sup>, Сорока Н.Ф.<sup>5</sup>, Кастанаян А.А.<sup>6</sup>, Поварова Т.В.<sup>7</sup>, Жугрова Е.С.<sup>2,8</sup>, Плаксина Т.В.<sup>9</sup>, Шестерня П.А.<sup>10</sup>, Кропотина Т.В.<sup>11</sup>, Антипова О.В.<sup>12</sup>, Смолярчук Е.А.<sup>13</sup>, Цюпа Ю.А.<sup>14</sup>, Абдулганиева Д.И.<sup>15</sup>, Лапшина С.А.<sup>15</sup>, Кречикова Д.Г.<sup>16</sup>, Гордеев И.Г.<sup>17</sup>, Несмеянова О.Б.<sup>18</sup>, Тыренко В.В.<sup>19</sup>, Иливанова Е.П.<sup>20</sup>, Стрелкова А.В.<sup>21</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург; <sup>4</sup>Учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница», Минск; <sup>5</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; <sup>7</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов», Саратов; <sup>8</sup>Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника №38», Санкт-Петербург; <sup>9</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; <sup>10</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; <sup>11</sup>БУЗ ОО «Областная клиническая больница», Омск; <sup>12</sup>ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск; <sup>13</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; <sup>14</sup>КГБУЗ «Городская больница №4, г. Барнаул», Барнаул; <sup>15</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; <sup>16</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Смоленск», Смоленск; <sup>17</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; <sup>18</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; <sup>19</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; <sup>20</sup>ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; <sup>21</sup>ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; <sup>3</sup>Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30; <sup>4</sup>Республика Беларусь, 220013, Минск, проспект Независимости, 64; <sup>5</sup>Республика Беларусь, 220083, Минск, ул. Дзержинского, 83; <sup>6</sup>Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; <sup>7</sup>Россия, 410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; <sup>8</sup>Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кавалергардская, 26А; <sup>9</sup>Россия, 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; <sup>10</sup>Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; <sup>11</sup>Россия, 644111, Омск, ул. Березовая, 3; <sup>12</sup>Россия, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; <sup>13</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>14</sup>Россия, 656050, Барнаул, ул. имени А. Юрина, 166А; <sup>15</sup>Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; <sup>16</sup>Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15; <sup>17</sup>Россия, 111539, Москва,

ул. Вешняковская, 23; <sup>18</sup>Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; <sup>19</sup>Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; <sup>20</sup>Россия, 194291, Санкт-Петербург, проспект Луначарского, 45–49; <sup>21</sup>Россия, 163001, Архангельск, ул. Суворова, 1

В статье приведены данные, полученные в ходе 156 нед наблюдения за пациентами с анкилозирующим спондилитом (АС) в исследовании III фазы ASTERA.

**Цель исследования** — оценить влияние нетакимаба (НТК) на качество жизни (КЖ), боль в спине и работоспособность пациентов с активным АС.

**Материал и методы.** В исследование включено 228 больных активным АС, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК 120 мг или группу плацебо. На неделе 52 пациенты группы 1 (НТК), достигшие ASAS20, продолжили получать терапию (НТК в дозе 120 мг 1 раз в 2 нед) до недели 156. Пациенты группы 2 (плацебо/НТК), начиная с недели 20, использовали исследуемый препарат в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 2 нед до недели 68, после которой у них была определена эффективность терапии (по достижению ответа ASAS20). Пациенты, достигшие ASAS20, получали лечение (НТК в дозе 120 мг 1 раз в 2 нед) до недели 172.

**Результаты и обсуждение.** На фоне лечения НТК наблюдалось значимое улучшение КЖ при оценке физического и психологического компонентов опросника SF-36, которое сохранялось на протяжении 3 лет терапии: повышение показателя на 12,68±9,92; 13,27±10,14; 12,92±10,03; 14,10±10,35; 14,76±9,77 и 6,10±11,59; 5,50±11,82; 6,32±11,01; 5,87±11,45; 5,25±11,98 балла на неделях 52, 76, 104, 128, 156 соответственно. В течение продленного периода терапии было выявлено снижение доли рабочего времени, пропущенного по состоянию здоровья, улучшение работоспособности и эффективности труда, а также повышение повседневной активности. Боль в спине (вопрос 2 BASDAI) и ночная боль в спине стойко уменьшались на протяжении всего периода наблюдения по сравнению с их показателями на момент скрининга.

**Заключение.** НТК является эффективным методом терапии активного АС. Под действием НТК улучшаются показатели КЖ, в том числе значимо снижается интенсивность боли и улучшается производительность труда.

**Ключевые слова:** нетакимаб; анкилозирующий спондилит; качество жизни; трудоспособность; боль в спине.

**Контакты:** Татьяна Васильевна Дубинина; [tatiana-dubinina@mail.ru](mailto:tatiana-dubinina@mail.ru)

**Для ссылки:** Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Агафонова ЕМ, Эрдес ШФ, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, Кастанаян АА, Поварова ТВ, Жугрова ЕС, Плаксина ТВ, Шестерня ПА, Кропотина ТВ, Антипова ОБ, Смолярчук ЕА, Цюпа ЮА, Абдулганиева ДИ, Лапшина СА, Кречикова ДГ, Гордеев ИГ, Несмеянова ОБ, Тыренко ВВ, Иливанова ЕП, Стрелкова АВ. Долгосрочное влияние нетакимаба на качество жизни, боль в спине и работоспособность пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Современная ревматология. 2023;17(6):52–58. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-52-58

## **Long-term effects of netakimab on health-related quality of life, back pain and work productivity in patients with ankylosing spondylitis: results of the international, multicentre, randomized double-blind phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA**

**Dubinina T.V.<sup>1</sup>, Demina A.B.<sup>1</sup>, Agafonova E.M.<sup>1</sup>, Erdes Sh.F.<sup>1</sup>, Mazurov V.I.<sup>2</sup>, Gaydukova I.Z.<sup>2,3</sup>, Pristrom A.M.<sup>4</sup>, Kunder E.V.<sup>4</sup>, Soroka N.F.<sup>5</sup>, Kastanayan A.A.<sup>6</sup>, Povarova T.V.<sup>7</sup>, Zhugrova E.S.<sup>2,8</sup>, Plaksina T.V.<sup>9</sup>, Shesternya P.A.<sup>10</sup>, Kropotina T.V.<sup>11</sup>, Antipova O.V.<sup>12</sup>, Smolyarchuk E.A.<sup>13</sup>, Tsyupa O.A.<sup>14</sup>, Abdulganieva D.I.<sup>15</sup>, Lapshina S.A.<sup>15</sup>, Krechikova D.G.<sup>16</sup>, Gordeev I.G.<sup>17</sup>, Nesmeyanova O.B.<sup>18</sup>, Tyrenko V.V.<sup>19</sup>, Iivanova E.P.<sup>20</sup>, Strelkova A.V.<sup>21</sup>**

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; <sup>3</sup>Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg; <sup>4</sup>First City Clinical Hospital, Minsk; <sup>5</sup>Belarusian State Medical University, Minsk; <sup>6</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; <sup>7</sup>RhD-Meditsina Clinical Hospital of the City of Saratov, Saratov; <sup>8</sup>City Polyclinic Thirty-Eight, Saint Petersburg; <sup>9</sup>N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod; <sup>10</sup>Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; <sup>11</sup>Regional Clinical Hospital, Omsk; <sup>12</sup>Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk; <sup>13</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; <sup>14</sup>City Hospital Four of the City of Barnaul, Barnaul; <sup>15</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; <sup>16</sup>RhD-Meditsina Clinical Hospital of the City of Smolensk, Smolensk; <sup>17</sup>O.M. Filatov City Clinical Hospital Fifteen, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>18</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; <sup>19</sup>Military medical academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg; <sup>20</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital,

Saint Petersburg; <sup>21</sup>E.E. Volosevich First City Clinical Hospital, Arkhangelsk  
<sup>134A</sup>, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>241</sup>, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia;  
<sup>330</sup>, Bolshaya Pod'yacheskaya Street, Saint Petersburg 190068, Russia; <sup>464</sup>, Independence Prospect, Minsk  
220013, Republic of Belarus; <sup>583</sup>, Dzerzhinsky Street, Minsk 220083, Republic of Belarus; <sup>629</sup>, Nakhichevansky  
Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; <sup>77</sup>, First Stantsionnyi Passage, Saratov 410004, Russia; <sup>826A</sup>, Kavalergard-  
skaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; <sup>9190</sup>, Rodionov Street, Nizhny Novgorod 603126, Russia; <sup>101</sup>, Parti-  
san Zheleznik Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; <sup>113</sup>, Berezovaya Street, Omsk 644111, Russia; <sup>12118</sup>,  
Baikalskaya Street, Irkutsk 664046, Russia; <sup>138</sup>, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; <sup>14166A</sup>, A.  
Yurin Street, Barnaul 656050, Russia; <sup>1549</sup>, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; <sup>1615</sup>, First Krasnoflotsky Lane,  
Smolensk 214025, Russia; <sup>1723</sup>, Veshnyakovskaya Street, Moscow 111539, Russia; <sup>1870</sup>, Vorovsky Street,  
Chelyabinsk 454048, Russia; <sup>196</sup>, Akademiya Lebedeva Street, Saint Petersburg 194044, Russia; <sup>2045–49</sup>,  
Lunacharsky Prospect, Saint Petersburg 194291, Russia; <sup>211</sup>, Suvorov Street, Arkhangelsk 163001, Russia

The article contains the data obtained during the 156-week follow-up of patients with ankylosing spondylitis (AS) in the ASTERA phase III study. **Objective:** to evaluate the effect impact of netakimab (NTK) on quality of life (QoL), back pain and work capacity in patients with active AS.

**Material and methods.** The study enrolled 228 patients with active AS who were randomized 1:1 to receive NTK 120 mg or placebo. At week 52, patients in Group 1 (NTK) who achieved ASAS20 continued therapy (NTK at a dose of 120 mg once every 2 weeks) until week 156. Patients in Group 2 (placebo/NTK) received the study drug at a dose of 120 mg subcutaneously every 2 weeks from week 20 until week 68, after which the efficacy of therapy was determined (by achieving an ASAS20 response). Patients who achieved ASAS20 received treatment (NTK at a dose of 120 mg once every 2 weeks) until week 172.

**Results and discussion.** Under NTK therapy, a significant improvement in QoL was observed in the assessment of the physical and psychological components of the SF-36 questionnaire, which was maintained during the three years of therapy: increase in indicator by 12.68±9.92; 13.27±10.14; 12.92±10.03; 14.10±10.35; 14.76±9.77 and 6.10±11.59; 5.50±11.82; 6.32±11.01; 5.87±11.45; 5.25±11.98 points at week 52, 76, 104, 128 and 156, respectively. During the extended therapy period, a reduction in the proportion of working hours missed for health reasons, an improvement in work capacity and work efficiency and an increase in daily activity were observed. Back pain (BASDAI question 2) and nocturnal back pain decreased steadily during the entire follow-up period compared to the screening values.

**Conclusion.** NTK is an effective therapy for active AS that improves QoL scores, significantly reduces pain intensity and improves work productivity.

**Keywords:** netakimab; ankylosing spondylitis; quality of life; work productivity; back pain.

**Contact:** Tatyana Vasilyevna Dubinina; [tatiana-dubinina@mail.ru](mailto:tatiana-dubinina@mail.ru)

**For reference:** Dubinina TV, Demina AB, Agafonova EM, Erdes ShF, Mazurov VI, Gaydukova IZ, Pristrom AM, Kunder EV, Soroka NF, Kastanayan AA, Povarova TV, Zhugrova ES, Plaksina TV, Shesternya PA, Kropotina TV, Antipova OV, Smolyarchuk EA, Tsyupa OA, Abdulganieva DI, Lapshina SA, Krechikova DG, Gordeev IG, Nesmeyanova OB, Tyrenko VV, Ilivanova EP, Strelkova AV. Long-term effects of netakimab on health-related quality of life, back pain and work productivity in patients with ankylosing spondylitis: results of the international, multicentre, randomized double-blind phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):52–58. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-52-58

Изменение исходов заболевания является одной из основных целей при поиске новых методов лечения, способных влиять не только на увеличение продолжительности жизни, но и на улучшение функциональных возможностей и связанного со здоровьем качества жизни (КЖ) пациентов. Согласно определению ВОЗ, КЖ включает в себя «восприятие индивидом» своей жизненной позиции «в контексте культуры и системы ценностей, в которых он живет, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами» [1]. Исходя из этого, КЖ — интегральное понятие, на которое сложным образом оказывают действие физическое здоровье человека, его психологическое состояние, уровень независимости, социальные отношения, личные убеждения и их взаимоотношения с особенностями окружающей среды [2]. В последние десятилетия наблюдается все более активное привлечение больных к оценке методов лечения. С этой целью Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) разработало руководство по оценке исходов, сообщаемых пациентами (Patient reported outcomes, PRO), что стало суще-

ственным стимулом для совершенствования методологий, инструментов PRO и внедрения этого показателя в клинические исследования (КИ) [3].

Накоплено достаточно свидетельств того, что при отсутствии адекватного лечения у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) отмечается низкое КЖ, связанное со здоровьем. В настоящее время КЖ является важным аспектом КИ, изучение которого может внести вклад в улучшение медицинской помощи, прогнозирования активности заболевания, анализа безопасности и определения целей терапии [4].

Хроническая боль — одно из основных клинических проявлений АС, она оказывает существенное отрицательное влияние на функциональные возможности, КЖ и продуктивность труда [5]. В свою очередь, снижение продуктивности труда негативно воздействует на КЖ, ухудшая финансовое положение больного и нанося экономический ущерб обществу в целом [6, 7].

Ранее в исследованиях III фазы была подтверждена долгосрочная эффективность и безопасность применения оригинального моноклонального антитела к интерлейкину (ИЛ) 17А,

разработанного российской биотехнологической компанией ЗАО «БИО-КАД», нетакимаба (НТК) в дозе 120 мг у пациентов с активным АС [8]. В данной работе представлены результаты долговременной оценки влияния НТК на КЖ, боль в спине и работоспособность пациентов с активным АС.

**Пациенты и методы.** BCD-085-5/ ASTERA – международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы у пациентов с активным АС (ClinicalTrials.gov NCT03447704). Подробное описание критериев включения и дизайна исследования было представлено в ранее опубликованной работе [9]. В исследование включали взрослых пациентов (18–65 лет), удовлетворявших модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984), имевших высокую активность АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI  $\geq 4,0$ ) и боль в спине ( $\geq 4,0$  по числовой рейтинговой шкале), добровольно подписавших информированное согласие на участие в КИ. Разрешалось применение не более двух ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) в анамнезе при условии развития их неэффективности или появления признаков непереносимости/противопоказаний.

Исходно было рандомизировано 228 пациентов в соотношении 1:1 в группу исследуемого препарата или плацебо. Распределение пациентов по группам и результаты исследования на протяжении 52 нед использования НТК у пациентов с активным АС обсуждены в статье В.И. Мазурова и соавт. [8]. На неделе 52 у пациентов группы 1 (НТК) была определена эффективность терапии по достижению ответа по ASAS20 (Assessment of SpondyloArthritis International Society) [10]. Пациенты, у которых зарегистрирован ответ по ASAS20, продолжили получать терапию (НТК в дозе 120 мг 1 раз в 2 нед) до недели 156. Только 1 пациент не достиг ASAS20 на неделе 52 и завершил участие в исследовании после прохождения визита безопасности. Пациенты группы 2 (плацебо/НТК), начиная с недели 20, использовали исследуемый препарат в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 2 нед до недели 68, после которой у них была определена эффективность терапии. Пациенты, достигшие ASAS20, получали лечение (НТК в дозе 120 мг 1 раз в 2 нед) до недели 172. В группе 2 только 1 пациент не достиг ASAS20 на неделе 68, он также завершил участие в исследовании после прохождения визита безопасности.

Помимо ранее описанных параметров эффективности [8], изучались следующие показатели:

- изменение балла физического компонента SF-36 [11] относительно исходного уровня на неделях 76, 104, 128 и 156 применения НТК;
- изменение значения WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) [12] относительно исходного уровня на неделях 76, 104, 128 и 156 применения НТК;
- изменение значения боли в спине (вопрос 2 BASDAI) и ночной боли в спине относительно исходного уровня на

**Таблица 1.** Изменение значения физического компонента SF-36 относительно исходного уровня на неделях 52, 76, 104, 128 и 156 применения НТК (популяция ИТТ, n=226)  
Table 1. Change in the physical component SF-36 score compared to baseline at week 52, 76, 104, 128 and 156 of NTK administration (intention-to-treat (ITT) population, n=226)

Визит	НТК (n=113)	Плацебо/НТК (n=113)	Всего (n=226)
Неделя 52:			
n	107	96	203
M $\pm$ SD, баллы	13,10 $\pm$ 8,00	11,66 $\pm$ 10,83	12,68 $\pm$ 9,92
Неделя 76:			
n	104	92	196
M $\pm$ SD, баллы	14,12 $\pm$ 9,44	12,31 $\pm$ 10,84	13,27 $\pm$ 10,14
Неделя 104:			
n	100	89	189
M $\pm$ SD, баллы	13,81 $\pm$ 10,00	11,92 $\pm$ 10,03	12,92 $\pm$ 10,03
Неделя 128:			
n	99	86	185
M $\pm$ SD, баллы	14,79 $\pm$ 10,26	13,30 $\pm$ 10,46	14,10 $\pm$ 10,35
Неделя 156:			
n	97	84	181
M $\pm$ SD, баллы	14,56 $\pm$ 9,41	14,99 $\pm$ 10,23	14,76 $\pm$ 9,77

неделях 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140, 156 применения НТК.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку результатов выполняли с использованием среды статистических вычислений R и программного пакета для статистического анализа SAS 9.4 (SAS Institute Inc.). Анализ эффективности и безопасности проведен в популяции ИТТ (intention-to-treat), включавшей всех рандомизированных в исследование пациентов (по 114 в каждой группе). Данные представлены с использованием методов описательной статистики, рассчитаны средние значения и стандартные отклонения изменения показателей по сравнению с исходными. Для отсутствующих данных применялся метод last observation carried forward (анализ эффективности).

**Результаты.** На фоне лечения НТК наблюдалось значимое улучшение КЖ при оценке физического компонента опросника SF-36, которое сохранялось на протяжении 3 лет терапии (табл. 1): повышение показателя на 12,68 $\pm$ 9,92; 13,27 $\pm$ 10,14; 12,92 $\pm$ 10,03; 14,10 $\pm$ 10,35 и 14,76 $\pm$ 9,77 балла на неделях 52, 76, 104, 128, 156 соответственно.

Сходные данные были получены и при оценке психологического компонента опросника SF-36 (табл. 2): повышение показателя на 6,10 $\pm$ 11,59; 5,50 $\pm$ 11,82; 6,32 $\pm$ 11,01; 5,87 $\pm$ 11,45 и 5,25 $\pm$ 11,98 балла на неделях 52, 76, 104, 128 и 156 соответственно.

При оценке влияния АС на работоспособность и повседневную жизнь пациентов по опроснику WPAI на протяжении продленного периода терапии на неделях 52, 104, 156 были выявлены снижение доли рабочего времени, пропущенного по состоянию здоровья (-9,62 $\pm$ 27,82, -9,73 $\pm$ 28,19, -9,87 $\pm$ 27,41 соответственно), улучшение работоспособности (-17,50 $\pm$ 32,15, -21,30 $\pm$ 32,08, -21,80 $\pm$ 32,99 соответственно) и эффективности труда (-19,84 $\pm$ 34,51, -23,24 $\pm$ 34,18, -23,68 $\pm$ 35,97 соответственно), а также повышение повседневной активности (-35,50 $\pm$ 24,80, -38,60 $\pm$ 24,80, -40,60 $\pm$ 25,74 балла соответственно).

Боль в спине (вопрос 2 BASDAI) стойко уменьшалась по сравнению с ее показателем на момент скрининга (рис. 1) в течение всего периода продленной терапии на неделях 52, 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140 и 156: в груп-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Изменение значения психологического компонента SF-36 относительно исходного уровня на неделях 52, 76, 104, 128 и 156 применения НТК (популяция ИТТ, n=228)  
Table 2. Change in the psychological component SF-36 score compared to baseline at week 52, 76, 104, 128 and 156 of NTK administration (ITT population, n=228)

Визит	НТК (n=113)	Плацебо/НТК (n=113)	Всего (n=226)
Неделя 52:			
n	107	96	203
M±SD, баллы	5,25±11,26	7,06±11,93	6,10±11,59
Неделя 76:			
n	104	92	196
M±SD, баллы	3,84±11,14	7,38±12,33	5,50±11,82
Неделя 104:			
n	100	89	189
M±SD, баллы	4,90±9,33	7,92±12,50	6,32±11,01
Неделя 128:			
n	99	86	185
M±SD, баллы	4,58±10,05	7,36±12,76	5,87±11,45
Неделя 156:			
n	97	84	181
M±SD, баллы	4,69±10,06	5,90±13,91	5,25±11,98

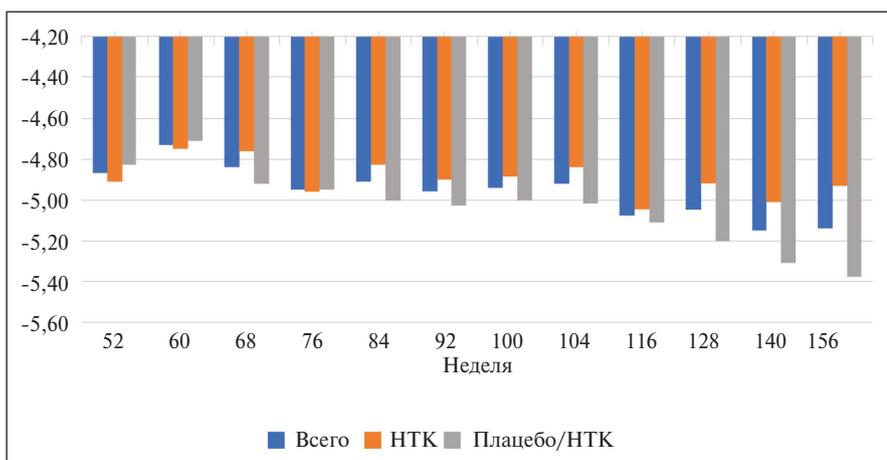


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в спине относительно исходного уровня на неделях 52, 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140 и 156 применения НТК (популяция ИТТ)

Fig. 1. Dynamics of back pain compared to baseline at week 52, 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140 and 156 of NTK treatment (ITT population)

пе 1 (-4,91±1,92, -4,75±2,01, -4,76±1,99, -4,96±2,01, -4,83±1,78, -4,90±1,96, -4,89±2,06, -4,84±2,20, -5,05±2,16, -4,92±2,18, -5,01±2,03, -4,93±2,18 соответственно), в группе 2 (-4,83±1,91, -4,71±2,14, -4,92±1,94, -4,95±1,97, -5,01±2,00, -5,03±1,77, -5,01±2,15, -5,02±2,11, -5,11±1,85, -5,02±1,84, -5,31±1,77, -5,38±2,02 соответственно) и в обеих группах в целом (-4,87±1,91, -4,73±2,07, -4,84±1,97, -4,95±1,98, -4,91±1,89, -4,96±1,87, -4,94±2,10, -4,92±2,15, -5,08±2,02, -5,05±2,03, -5,15±1,91, -5,14±2,11 соответственно).

Положительная динамика регистрировалась и в отношении стойкого уменьшения выраженности ночной боли в спине по сравнению с ее значением на момент скрининга (рис. 2) в течение всего периода продленной терапии на неделях 52, 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140 и 156: в группе 1 (-5,0±2,27, -4,9±2,27, -4,9±2,24, -5,1±2,29, -5,0±2,03, -5,0±2,17, -5,0±2,24, -5,0±2,5, -5,02±2,31, -5,0±2,35, -5,2±2,16,

-5,1±2,34 соответственно), в группе 2 (-5,0±2,05, -5,0±2,29, -5,2±2,25, -5,2±2,08, -5,3±2,23, -5,3±1,99, -5,2±2,4, -5,2±2,21, -5,3±2,02, -5,4±2,06, -5,5±1,99, -5,6±2,15 соответственно) и в обеих группах в целом (-5,0±2,16, -4,9±2,28, -5,0±2,25, -5,1±2,19, -5,1±2,12, -5,1±2,09, -5,1±2,31, -5,1±2,36, -5,3±2,18, -5,2±2,22, -5,3±2,08, -5,3±2,26 соответственно).

**Обсуждение.** Согласно рекомендациям ASAS/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), лечение АС должно быть направлено на максимальное улучшение КЖ, связанного со здоровьем, посредством контроля воспаления и симптомов (боль и усталость), на торможение структурных изменений, а также на поддержание или нормализацию функций и социальной активности [13].

Достижения в области медицины привели к разработке инновационных терапевтических средств, таких как генно-инженерные биологические (ГИБП) и таргетные синтетические (тсБПВП) препараты, высокая эффективность которых доказана при лечении различных ревматических заболеваний, в том числе АС [13]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что все виды терапии благоприятно воздействуют на КЖ при АС, в первую очередь благодаря контролю симптомов и воспаления [14]. Еще в самых ранних работах было отмечено значительное улучшение большинства показателей КЖ у пациентов, получавших иФНОα. При этом устойчивый положительный эффект сохранялся в течение нескольких лет [2], что подтверждено и в более поздних исследованиях. Так, на фоне внутривенного введения голимумаба у пациентов с активным АС клинически значимое улучшение показателей, характеризующих КЖ и производительность труда, зафиксировано уже на 8-й неделе по сравнению с исходным уровнем. Данная тенденция сохранялась на всем протяжении наблюдения [7].

Сходные сведения были получены у больных АС, которым назначали ингибиторы ИЛ17. Результаты 52-недельного исследования MEASURE 1 продемонстрировали существенное и устойчивое улучшение симптомов АС при применении секукинумаба, в том числе в отношении многих аспектов физического функционирования и КЖ по сравнению с плацебо [15]. Следует отметить, что по некоторым параметрам, включая физический компонент SF-36, положительный ответ удерживался в течение 4 лет терапии [16]. Аналогичное улучшение PRO было выявлено в MEASURE 2-4, а также в рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы COAST-V и COAST-W при использовании иксекизумаба [6].

Расширение подходов к лечению АС после внедрения ингибиторов Янускиназы (иЯК) способствовало проведению ряда работ, в которых получены дополнительные доказательства эффективности этой группы препаратов в отношении широкого спектра исходов, сообщаемых пациентами. Было показано, что на фоне приема тофацитиниба (ТОФА) 5 мг 2 раза в день позитивный ответ возникал уже на 2-й неделе и нарастал до 48-й недели. Интересно, что уже на 16-й неделе процент пациентов, отметивших улучшение по показателям физического функционирования опросника SF-36, был выше в группе ТОФА, чем в группе плацебо [6]. Эти данные косвенно свидетельствуют о том, что при высокой активности воспалительного процесса боль является одним из ведущих факторов, влияющих на показатели PRO. Улучшение показателей PRO было зарегистрировано и у больных с АС, получавших другие иЯК. В исследовании II/III фазы SELECT-AXIS-1 использование упадацитиниба 15 мг 1 раз в день ассоциировалось с улучшением функциональных показателей и КЖ [6].

Анализ дополнительных конечных точек (изменение интенсивности боли в спине, КЖ и трудоспособности) для оценки эффективности продленной терапии НТК у больных АС показал, что длительное применение НТК приводит не только к стойкому снижению активности заболевания, но и к улучшению всех изученных параметров с сохранением положительной динамики до 3 лет терапии. На фоне лечения НТК наблюдалось существенное улучшение физического и психологического компонентов опросника SF-36, уменьшение показателей абсентеизма (временная утрата трудоспособности, связанная с отсутствием на рабочем месте по состоянию

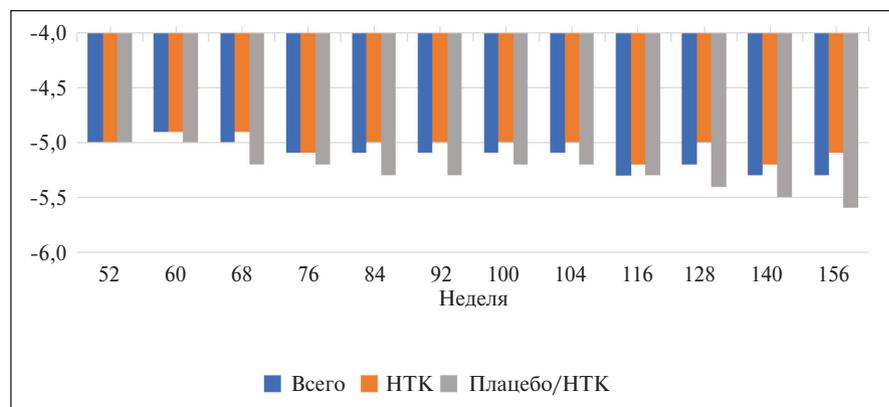


Рис. 2. Динамика ночной боли в спине относительно исходного уровня на неделях 52, 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140 и 156 применения НТК (популяция ИТТ)

Fig. 2. Dynamics of nocturnal back pain compared to baseline at week 52, 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140 and 156 of NTK treatment (ITT population)

здоровья), презентеизма (сниженная производительность труда), увеличение повседневной активности. Преимущество лечения НТК определялось позитивным влиянием на боль в спине, в том числе ночную боль в спине, которая считается одним из признаков, характеризующих воспаление при АС. Следует отметить, что эффект был сопоставим в обеих группах, а тенденция к улучшению сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами исследований других ГИБП и тсБВП [6, 7, 15, 16].

**Заключение.** НТК является эффективным методом терапии активного АС. Под влиянием НТК улучшаются показатели КЖ, в том числе значительно снижается интенсивность боли и улучшается производительность труда. Необходимы дальнейшие исследования всех аспектов КЖ у больных АС для оптимизации подходов к лечению и оценки эффективности терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA; WHOQOL Group. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res.* 2004 Mar;13(2):299-310. doi: 10.1023/B:QURE.0000018486.91360.00
2. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA, et al. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Dec;14(6):857-72. doi: 10.1586/14737167.2014.957679. Epub 2014 Sep 5.
3. Леонова МВ. Оценка исходов пациентами в клинических исследованиях. *Качественная Клиническая Практика.* 2016;(2):38-45. [Leonova MV. Evaluation of patient outcomes in clinical trials. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2016;(2):38-45].
4. He Q, Luo J, Chen J, et al. The validity and reliability of quality of life questionnaires in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2022 Jul 30;20(1):116. doi: 10.1186/s12955-022-02026-5
5. Пирогова ОА, Раскина ТА, Летаева МВ. Боль — основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможности ее купирования. *Современная ревматология.* 2013;7(3):53-7. [Pirogova OA, Raskina TA, Letaeva MV. Pain is a major component of quality of life in patients with ankylosing spondylitis and the possibilities of its relief. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013; 7(3):53-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-273
6. Navarro-Compan V, Wei JC, van den Bosch F, et al. Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *RMD Open.* 2022 Jun;8(2):e002253. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002253
7. Reveille JD, Hwang MC, Danve A, et al. The effect of intravenous golimumab on health-related quality of life and work productivity in adult patients with active ankylosing spondylitis: results of the phase 3 GO-ALIVE trial. *Clin Rheumatol.* 2021 Apr;40(4):1331-1341. doi: 10.1007/s10067-020-05342-7. Epub 2020 Sep 14.
8. Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ 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. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):3949. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
9. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрдес Ш 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, Gaidukova IZ, Erdes Sh, 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. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):376-86. (In Russ.)].
10. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1876-86. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1876::AID-ART326>3.0.CO;2-F
11. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992 Jul 18;305(6846):160-4. doi: 10.1136/bmj.305.6846.160
12. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993 Nov;4(5):353-65. doi: 10.2165/00019053-199304050-00006
13. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21.
14. Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Apr;18(4):205-216. doi: 10.1038/s41584-022-00761-z. Epub 2022 Mar 10.
15. Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, et al. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol*. 2016 Dec;68(12):2901-2910. doi: 10.1002/art.39805.
16. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 1;58(5):859-868. doi: 10.1093/rheumatology/key375

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.10.2023/20.11.2023/23.11.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОКАД». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by BIOCAD. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Демина А.Б. <https://orcid.org/0000-0002-3106-3296>

Агафонова Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>

Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Пристром А.М. <https://orcid.org/0000-0002-5782-8832>

Кундер Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6391-7703>

Сорока Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>

Кастанаян А.А. <https://orcid.org/0000-0002-1170-8691>

Поварова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>

Жугрова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-8622-5205>

Плаксина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>

Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Кропотина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>

Антипова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>

Смолярчук Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2615-7167>

Цюпа О.А. <https://orcid.org/0000-0002-6297-4279>

Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>

Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>

Гордеев И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3233-4369>

Несмеянова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>

Тыренко В.В. <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>

Иливанова Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>

Стрелкова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9077-889X>