

Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 β) – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев elicmax@rambler.ru

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev elicmax@rambler.ru

Поступила 24.04.13

Основные принципы купирования приступа подагрического артрита в последние десятилетия не претерпели каких-либо глобальных изменений. Традиционно с этой целью применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), препараты колхицина (алкалоида трополюнового ряда, извлекаемого из растения безвременник осенний) и глюкокортикоиды (ГК). Для большинства больных назначение любого из препаратов перечисленных групп бывает достаточным для купирования артрита, но в ряде случаев подобная терапия не приводит к желаемому результату. Условно можно выделить три основные причины этого: тяжелый хронический артрит, развивающийся, как правило, у больных при длительном течении заболевания без должного контроля урикемии, когда эффект противовоспалительной терапии недостаточный; противопоказания или непереносимость НПВП, ГК и колхицина; а также первые недели после назначения антигиперурикемических препаратов, в течение которых частота приступов артрита даже при профилактическом приеме НПВП и колхицина может увеличиваться. Учитывая, что интенсивность боли при подагрическом артрите превосходит таковую при любых других ревматических заболеваниях, решение проблемы назначения адекватной противовоспалительной и анальгетической терапии в таких случаях остается сложной задачей.

Больные подагрой с хроническим артритом, функциональными нарушениями, большинство из которых испытывают постоянную боль, – не редкость. Это косвенно подтверждают данные эпидемиологических исследований, проводимых в США. Распространенность подагры в этой стране приближается к 4%, превышая 8 млн человек, причем заболеваемость подагрой и, следовательно, число таких больных неуклонно растет [1]. Из них не менее 3% больных (это почти 300 тыс. больных) по тем или иным причинам не могут принимать антигиперурикемические препараты, и формирование у большинства из них тяжелого хронического артрита, как правило, лишь вопрос времени [2–4]. Кроме того, даже в случаях проведения терапии под наблюдением врача у большей части больных подагрой нет адекватного контроля ни над уровнем урикемии, ни над симптомами заболевания [5, 6]. Одной из основных причин этого могут быть часто сопутствующие подагре коморбидные заболевания, прежде всего

сердечно-сосудистые, артериальная гипертензия (АГ), патология почек, нарушения углеводного обмена, лимитирующие возможность приема НПВП, колхицина и ГК [7]. Наконец, даже при профилактическом приеме НПВП или колхицина в первые 4 нед после начала терапии антигиперурикемическими препаратами (аллопуринол, фебуксостат) приступы артрита возникали почти у 15% больных, причем число больных, у которых отмечалось обострение артрита, не снижалось и на втором месяце профилактического приема препаратов [8].

Прорывом в лечении как острых приступов артрита, особенно в случае недостаточной эффективности «традиционной» терапии, так и хронического подагрического артрита может быть назначение больным подагрой препаратов, действие которых направлено на ингибирование провоспалительных цитокинов, выработка которых лежит в основе развития подагрического артрита. Главным индуктором развития острого воспаления у больных подагрой является стимуляция кристаллами мочевой кислоты синтеза интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), опосредуемого через систему Toll-подобных рецепторов, расположенных на поверхности моноцитов и мононуклеарных клеток синовиальной оболочки путем активации цитозольного белка NLRP3 (криопирин), в свою очередь, активирующего каспазу-1, под действием которой и образуется активная форма ИЛ1 β , вовлекающая различные типы клеток эффекторов воспаления, запуская целый каскад клеточных иммунных реакций, в том числе миграцию нейтрофилов в очаг воспаления и выделение зрелых форм провоспалительных белков [9, 10]. Кроме того, именно гиперпродукция ИЛ1 β у больных подагрой может быть причиной развития в местах отложения кристаллов моноурата натрия хронического воспаления и деструктивных процессов. При этом индуцируется синтез остеотропных цитокинов, происходит активация остеокластообразования, что в результате способствует локальному разрушению хряща, костей, связок и часто приводит к необратимым нарушениям их функции [11, 12].

На сегодняшний день теоретические предпосылки для создания действенных лекарственных средств, эффективных в отношении заболеваний, патогенетическую основу которых составляет гиперпродукция ИЛ1 β (криопирин-ассоциированных заболеваний, подагры), можно считать во многом реализованными

ми. Недавно одобрен для применения препарат канакинумаб (Иларис®), представляющий собой человеческие моноклональные антитела IgG1/κ изотипа к ИЛ1β. Препарат уже разрешен для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов более чем в 60 странах мира, включая США, страны Европейского союза, Швейцарию, Японию, Российскую Федерацию. На данный момент это единственный препарат, способный длительно нейтрализовывать ИЛ1β. Перечень показаний для его применения недавно был дополнен и подагрой, при которой он показан для симптоматической терапии в случае частых приступов артрита (по крайней мере три приступа в течение предыдущих 12 мес), при наличии противопоказаний, невозможности применения или неадекватном эффекте НПВП, колхицина и ГК [13].

В настоящее время возможности нового препарата были продемонстрированы в нескольких исследованиях. В два наиболее крупных мультицентровых рандомизированных исследования включались только те больные подагрой, которые не могли использовать НПВП и колхицин из-за различных противопоказаний, непереносимости или недостаточной их эффективности. При наборе больных в исследование оказалось, что из 454 больных подагрой этим критериям соответствовали 312 больных, т. е. 2/3 (!). Еще одним критерием было наличие не менее трех приступов артрита в течение предыдущего года [14]. В основной группе пациенты с целью купирования артрита получали 150 мг канакинумаба подкожно, в контрольной — 40 мг триамцинолона ацетонида внутримышечно однократно, а при наличии показаний проводились повторные инъекции. Длительность исследований составила 24 нед. Это позволило оценить не только эффективность канакинумаба при купировании приступа артрита, рефрактерного к «стандартной» терапии, но и перспективы его применения для профилактики приступов артрита на протяжении длительного времени. И в одной, и в другой группе снижение боли было отмечено уже через 6 ч. Но интересно, что T_{max} у канакинумаба равен приблизительно 7 сут, в то время как для триамцинолона ацетонида максимальный эффект после внутримышечной инъекции наблюдается уже в течение 24–48 ч, что, казалось бы, предопределяет большую вероятность быстрого купирования артрита при применении последнего. Тем не менее колоссальные различия в отношении влияния препаратов на интенсивность боли отмечались уже через 72 ч при преимуществе канакинумаба: среднее снижение боли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при его применении составило 38,4 мм против 26,8 мм у больных, получавших триамцинолон ($p=0,0001$). Через неделю различия сохранялись. Параллельно отмечался и явно лучший результат при применении канакинумаба в отношении динамики уровней С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоида А (SAA) как через 72 ч, так и на 7-й день после введения препаратов. Дальнейшее же наблюдение в течение 24 нед показало, что среднее время до развития обострения у больных, получавших канакинумаб, было на 47% больше (в сравнении с триамцинолоном, отношение шансов — 0,53; 95% доверительный интервал 0,37–0,75; $p=0,0001$), что позволяет рассматривать препарат в качестве перспективного средства в отношении одновременно и купирования, и профилактики артрита при подагре.

Эта возможность в полной мере может быть реализована у больных, которым инициируется терапия антигиперурикемическими препаратами. Их назначение в случае достижения нормоурикемии (<6 мг/дл) предотвращает обра-

зование кристаллов моноурата натрия и, в конечном итоге, приступов артрита, что является собой важнейшую цель терапии подагры [15, 16]. Однако быстрое снижение сывороточного уровня мочевой кислоты при назначении такой терапии в течение первых недель и месяцев может привести к развитию приступов артрита [17–19]. С этой целью наиболее часто назначаются низкие дозы колхицина, но подобная терапия эффективна далеко не всегда [8, 19, 20], и оптимизация ее — одна из важнейших задач лечения подагры. Сравнение канакинумаба с колхицином позволяет по-новому взглянуть на перспективы подобной терапии. В двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали частоту приступов артрита у больных подагрой, получающих терапию аллопуринолом в дозе 100–300 мг/сут, которым назначались различные дозы канакинумаба (подкожные инъекции однократно 25, 50, 100, 200, 300 мг или четыре инъекции один раз в неделю последовательно 50, 50, 25 и 25 мг) либо колхицин в дозе 0,5 мг внутрь ежедневно. Предполагалось определить дозу канакинумаба, эквивалентную по эффективности колхицину. По сути, исследование не достигло цели, так как предполагаемая эквивалентная колхицину доза канакинумаба оказалась ниже диапазона исследуемых доз, но снижение числа приступов артрита у больных, принимавших канакинумаб в дозе ≥ 50 мг, значительно отличалось от такового у больных, принимавших колхицин, и было больше на 62–72% [21].

Эффективность различных, в том числе низких, доз канакинумаба (даже всего 10 мг) сравнивалась и с ГК (триамцинолона ацетонидом) при назначении его для купирования острого приступа подагрического артрита. Исследование также было ослеплено, и, как и в цитируемой работе N. Schlesinger и соавт. [21], ответа на вопрос о том, какую дозу канакинумаба следует считать адекватной 40 мг триамцинолона ацетонида, получено не было, так как интенсивность боли через 72 ч после инъекции снижалась у больных, получивших канакинумаб, больше, чем у больных, получавших триамцинолон, независимо от применяемой дозы канакинумаба (однократно проводились подкожные инъекции от 10 до 150 мг). Ответ на терапию канакинумабом 150 мг был лучше во всех точках сравнения, и статистически существенные отличия в отношении интенсивности боли по ВАШ, достигнутые через 24 ч после инъекции (на 11,5 мм; $p=0,04$), сохранялись через 48 ч (18,2 мм; $p=0,002$), 72 ч (19,2 мм; $p=0,001$), на 4-й (14,1 мм; $p=0,012$), 5-й (14,2 мм; $p=0,0007$) и 7-й дни (10,5 мм; $p=0,04$). Потребность в дополнительной анальгетической терапии, напротив, была намного меньше. Наконец, в течение последующих 8 нед терапии риск развития обострения артрита у больных, получавших канакинумаб, был на 94% меньше, чем у тех, кто получил триамцинолон, а нежелательные явления отмечались с одинаковой частотой [22]. Другая часть этого исследования была посвящена влиянию сравниваемых препаратов на показатели качества жизни больных подагрой. Оценка через 72 ч после инъекции показала, что применение канакинумаба 150 мг приводило к большему, в сравнении с 40 мг триамцинолона ацетонида, снижению индексов боли и припухлости по шкале Likert. У 52% больных, получивших 150 мг канакинумаба к этому моменту, болезненных суставов не было, тогда как среди больных, получивших триамцинолон, таких оказалось только 29%; на 7-й день терапии — у 85% больных в основной группе и у 55% больных в контрольной группе, а отсутствие припухших суставов отмечено у 85 и 61% соответственно. Средние сывороточные уровни СРБ и SAA на 7-й день пос-

ле инъекции также были нормальными у большинства больных, получивших канакинумаб, и оставались высокими у больных, которым была проведена инъекция триамцинолона. Таким образом, было совершенно очевидно, что у значительной части больных терапия канакинумабом была безальтернативной, учитывая, что почти в половине случаев инъекции ГК не оказывали достаточного эффекта, а в исследовании включались только больные с наличием противопоказаний к НПВП и колхицину или неэффективностью подобной терапии. На момент начала терапии показатели физического здоровья и качества жизни, оцененные при помощи опросника SF-36, у включенных в исследование больных подагрой были ожидаемо хуже, чем таковые в популяционном контроле (рассчитанном у жителей США). Через 7 дней после инъекции канакинумаба 150 мг эти показатели у больных подагрой уже были сопоставимы с контролем, а к концу наблюдения (8 нед) оказались даже лучшими, чем в популяции. Улучшения показателей у больных, получавших триамцинолон, были намного более скромными [23].

Применение канакинумаба может иметь приоритетное значение для больных подагрой в случае наличия у них почечной недостаточности, учитывая, что коррекции дозы препарата у пациентов с нарушениями функции почек не требуется. У таких больных выбор противовоспалительной терапии до последнего времени ограничивался ГК, и очень важным явилось изучение сопоставимости эффектов этих препаратов. В исследовании P. Sunkureddi и соавт. [24] проанализирована сравнительная эффективность канакинумаба и триамцинолона у больных с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин). Оказалось, что редукция риска развития обострений артрита при применении канакинумаба в сравнении с триамцинолоном была на 54% меньше при сопоставимом влиянии на показатели почечной функции и АД [24].

Серьезной проблемой остается подбор терапии больным пожилого и старческого возраста в связи с высокой частотой коморбидных состояний. И здесь перспективы применения канакинумаба можно признать впечатляющими. R. Alten и соавт. [25] исследовали возможность назначения канакинумаба больным подагрой старше 65 лет при наличии у них противопоказаний или неэффективности колхицина и НПВП, в сравнении с эффективностью триамцинолона. Как и в предыдущем случае, эффективность канакинумаба намного превышала таковую у триамцинолона и в скорости наступления анальгезии, и в ее выраженности, и в снижении частоты обострений артрита на протяжении 24 нед наблюдения.

Еще одним результатом представленных исследований было заключение, что в случае хорошей переносимости канакинумаба при его назначении следует учитывать возможность развития инфекционных осложнений, учитывая, что вероятность их больше, чем у триамцинолона, преимущественно за счет инфекций мочевых и дыхательных путей [24–26].

В то же время терапия канакинумабом привела к снижению значений артериального давления (АД) и показателей, отражающих фильтрационную способность почек, которые сравнивались у больных подагрой с АД и почечной недостаточностью [27]. Подгруппы таких больных были выделены из двух двойных слепых исследований эффективности и безопасности канакинумаба в сравнении с триамцинолоном ацетонидом. Из 554 больных подагрой 225 получили канакинумаб и 229 — триамцинолон. Через

2 нед после инъекции канакинумаба у больных с АД систолическое АД (САД) снизилось со 142,0 до 135 мм рт. ст. (на 6,9 мм рт. ст.), диастолическое АД (ДАД) — с 85,7 до 82,8 мм рт. ст. (на 2,9 мм рт. ст.), в то время как после инъекции триамцинолона эта динамика была существенно меньшей: для САД — со 140,3 до 136,0 мм рт. ст. (на 4,3 мм рт. ст.); для ДАД — с 85,5 до 83,9 мм рт. ст. (на 1,6 мм рт. ст.). Более впечатляющими были различия в отношении АД у больных подагрой с почечной недостаточностью. Применение триамцинолона привело к увеличению средних значений САД на 1,7 мм рт. ст. и ДАД — на 2,7 мм рт. ст., и, напротив, инъекции канакинумаба — к снижению этих значений на 5,7 и 1,9 мм рт. ст. соответственно. Кроме того, при применении канакинумаба уровень микроальбумина снижался в среднем на 20%, а на фоне приема триамцинолона увеличивался в среднем на 24,7%. У больных подагрой с сахарным диабетом 2-го типа при назначении и канакинумаба, и триамцинолона отмечалось незначительное снижение уровня гликозилированного гемоглобина, которое не было статистически значимым. При анализе нежелательных событий у всех включенных в исследования больных было установлено, что при применении канакинумаба чаще регистрировались артралгии (5,8%), головные боли и боли в спине (по 5,2%), при применении триамцинолона — повышение АД (5,7%). В 1,3% случаев применения канакинумаба регистрировались также пневмонии (0,6%) и гастроэнтериты (0,6%). Всего же инфекционные и инвазивные заболевания были зарегистрированы у 22,7% больных, получавших канакинумаб, и у 12% — триамцинолон, частота инфекций верхних дыхательных путей была сопоставимой (у 2,6 и 2,5% больных соответственно) [14].

Также перспективным представляется использование канакинумаба у больных подагрой с риском развития сердечно-сосудистых катастроф, являющихся основной причиной смерти этих больных [28, 29]. Важнейшую роль в генезе атеросклероза, в том числе у больных подагрой, играет хроническое воспаление, а в качестве основного его маркера используется СРБ, определяемый высокочувствительным методом (вчСРБ), уровень которого прямо коррелирует с сердечно-сосудистым риском [28, 30, 31]. Предполагается, что подавление воспаления может уменьшить этот риск, и оптимальные пути выбора противовоспалительной терапии — предмет пристального обсуждения [32]. При этом основным требованием к препарату должна быть его способность быстро и длительно подавлять хроническое воспаление.

В пилотном исследовании 556 больных с сахарным диабетом 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском проводились инъекции канакинумаба ежемесячно в течение 4 мес. Среднее снижение СРБ через 4 мес терапии под действием препарата составило 36,4; 53,0; 64,6 и 58,7% для доз 5, 15, 50 и 150 мг в сравнении с 4,7% при применении ПЛ ($p=0,02$). Аналогичным образом снижались средние уровни ИЛ6: на 23,9; 32,5; 47,9 и 44,5% соответственно указанным дозам препарата по сравнению с 2,9% для ПЛ ($p\leq 0,008$), фибриногена — на 4,9; 11,7; 18,5 и 14,8% соответственно, по сравнению с 0,4% для ПЛ ($p\leq 0,0001$). Противовоспалительный эффект в равной степени проявлялся и у мужчин, и у женщин, а частота НР в группах ПЛ и канакинумаба была сопоставима. Также отмечалось некоторое снижение, по сравнению с ПЛ, уровня гликозилированного гемоглобина, глюкозы и инсулина. Полученные результаты авторы статьи расценивают как обоснование для дальнейшего изучения влияния воспаления на развитие

атеросклероза и связанных с ним осложнений, а также возможности терапевтического воздействия с целью уменьшения этих рисков путем подавления воспаления [33].

С целью определения возможностей канакинумаба влиять на кардиоваскулярный риск недавно стартовало плацебоконтролируемое исследование CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), в которое планируется включить 17 200 взрослых

больных с сывороточным уровнем вЧСРБ > 2 мг/дл, несмотря на терапию статинами [34]. Введение канакинумаба будет проводиться каждые 3 мес в различных дозировках (50/150/300 мг); на протяжении исследования (в течение 4 лет) будут регистрироваться случаи нефатальных инфарктов миокарда, инсультов и смерти, ассоциированной с кардиоваскулярными катастрофами, случаи сахарного диабета 2-го типа, венозного тромбоза.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthr Rheum* 2011;63:3136–41.
- Edwards N.L. Treatment-failure gout: a moving target (editorial). *Arthr Rheum* 2008;58:2587–90.
- Brook R.A., Forsythe A., Smeeding J.E. et al. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Med* 2010;26:2813–21.
- Dodghramji P.P., Edwards N.L., McTigue J. Managing gout in the primary care setting: what you and your patients need to know. *Am J Med* 2010;123:S2.
- Pascual E., Sivera F. Why is gout so poorly managed? [editorial]. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1269–70.
- Singh J.A., Hodges J.S., Toscano J.P., Asch S.M. Quality of care for gout in the US needs improvement. *Arthr Rheum* 2007;57:822–9.
- Primates P., Plana E., Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:103.
- Becker M.A., Schumacher H.R. Jr, Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450–61.
- Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. Механизмы развития подагрического воспаления. *Тер арх* 2006;6:77–84.
- Pillinger M.H., Rosenthal P., Abeles A.M. Hyperuricemia and Gout. *Bull of the NYU Hosp J Dis* 2007;65:215–21.
- Bouchard L., De Medicis R., Lussier A. et al. Inflammatory microcrystals alter the functional phenotype of human osteoblast-like cells in vitro: synergism with IL-1 to overexpress cyclooxygenase-2. *J Immunol* 2002;168:5310–7.
- Lee Y.-M., Fujikado N., Manaka H. et al. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. *Intern Immunol* 2010;22:805–16.
- CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Ilaris. First published 18/01/2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines001109/smops/Positive/human_smop_000473.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
- Schlesinger N., Alten R., Bardin T. Effect of canakinumab vs triamcinolone acetonide for treatment of gouty arthritis in patients who are unable to use NSAIDs and colchicine or with severe gouty arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl 3):439.
- Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312–24.
- Braun J., Smolen J.S. Gout: thoughts about a treat-to-target programme. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(Suppl 73):S142–S144.
- Becker M.A., Schumacher H.R. Jr, Wortmann R.L. et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthr Rheum* 2005;52:916–23.
- Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthr Rheum* 2004;51:321–5.
- Schumacher H.R. Jr, Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthr Rheum* 2008;59:1540–8.
- Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthr Res Ther* 2011;12:R63.
- Schlesinger N., Mysler E., Lin H.-Y. et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1264–71.
- So A., De Meulemeester M., Pikhak A. et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis. *Arthr Rheum* 2010;62:3064–76.
- Schlesinger N., De Meulemeester M., Pikhak A. et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthr Res Ther* 2011;13:R53.
- Sunkureddi P., Bardin T., Alten R. et al. Efficacy and safety of canakinumab in gouty arthritis patients with chronic kidney disease stage ≥ 3. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl 3):447.
- Alten R., Bloch M., Bardin T. Efficacy and safety of canakinumab vs triamcinolone acetonide in persistent or elderly gouty arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl 3):700.
- Bardin T., So A., Alten R. et al. Efficacy and safety of canakinumab vs triamcinolone acetonide in patients with gouty arthritis unable to use nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicine, and on stable urate lowering therapy (ULT) or unable to use ULT. *Arthr Rheum* 2012;64(Suppl):S811–S812.
- Bardin T., Schlesinger N., Alten R. et al. Surrogate markers of comorbidities: impact of canakinumab versus triamcinolone acetonide in acute gouty arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3):182.
- Елисеев М.С., Денисов И.С., Барскова В.Г. Оценка выживаемости больных подагрой. *Тер арх* 2012;5:45–50.
- Ridker P.M., Thuren T., Zalewski A., Libby P. Interleukin-1β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011;162:597–605.
- Ильины Е.В., Барскова В.Г., Александрова Е.Н. и др. С-реактивный белок при подагрическом артрите: связь с кардиоваскулярной патологией. *Науч-практич ревматол* 2005;6:33–7.
- Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132–40.
- Ridker P.M. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 1):332–9.
- Ridker P.M., Howard C.P., Walter V. et al. Effects of interleukin-1β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012;126(23):2739–48.
- Ridker P.M., Thuren T., Zalewski A., Libby P. Interleukin-1β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011;162:597–605.