

Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой

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

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

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

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев
elicmax@ramber.ru

Contact:
Maksim Eliseev
elicmax@ramber.ru

Поступила 16.01.14

Статья посвящена клиническому опыту применения канакинумаба (Иларис®), ингибитора интерлейкина 1 β , у больного хронической тофусной подагрой, резистентной к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикоидами и колхицином. Результаты свидетельствуют о хорошем, продолжительном клиническом эффекте препарата, заключающемся в уменьшении числа болезненных и припухших суставов, отсутствии обострений артрита при подборе антигиперурикемической терапии.

Ключевые слова: подагра; канакинумаб; артрит; мочевая кислота.

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):99–101.

EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF CANAKINUMAB, AN INTERLEUKIN 1 β INHIBITOR, IN A PATIENT WITH CHRONIC TOPHACEOUS GOUT
M.S. Eliseev, O.V. Zhelyabin, V.G. Barskova, E.L. Nasonov

This article reports a clinical case of administration of canakinumab (Ilaris®), an interleukin-1 β inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout resistant to therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, and colchicine. The results show a good and long-term clinical effect of the drug, which includes reduction of the number of painful and swollen joints and the absence of exacerbations during trial of the therapy of hyperuricemia.

Keywords: gout; canakinumab; arthritis, uric acid.

For references: Eliseev MS, Zhelyabin OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1 β inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):99–101.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-99-101>

Лечение подагры направлено на достижение двух целей — предотвращение и, в случае развития, купирование приступов артрита. Обычно подагрический артрит проявляется острыми приступами, но при отсутствии адекватной терапии возможно развитие хронического артрита с поражением большого числа суставов, формированием тофусов, что может осложнять лечение [1, 2]. Эффективность противовоспалительной терапии у больных хронической тофусной подагрой может быть недостаточной, часто к применению препаратов, использующихся для купирования артрита, имеются противопоказания. Проблемой является и высокий риск обострений артрита в течение первых месяцев после назначения антигиперурикемической терапии.

В этих случаях альтернативой могут быть блокаторы интерлейкина 1 (ИЛ1), в частности ингибитор ИЛ1 β канакинумаб. Препарат представляет собой человеческие моноклональные антитела IgG1/к изотипа к ИЛ1 β . Препарат отличают высокая эффективность и большая продолжительность действия.

Приводим описание случая практического применения канакинумаба (Иларис®) у больного хронической тофусной подагрой.

Больной Е., 66 лет. С 1996 г. — острые приступы моно- или олигоартрита суставов нижних конечностей, купировал в течение

5–10 дней, принимая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; диклофенак 150 мг/сут). С 2001 г. — вовлечение суставов верхних конечностей, рост подкожных тофусов в области суставов кистей, локтевых суставов, хронический артрит. В крови мочевая кислота (МК) 600 мкмоль/л. Поставлен диагноз подагры, начал прием аллопуринола 100 мг/сут, параллельно диклофенак 100 мг/сут, через несколько дней — обострение артрита, прием аллопуринола прекратил. В дальнейшем неоднократно попытки приема аллопуринола в дозе 50–100 мг/сут, отменял из-за обострения артрита. Рост тофусов сохранялся, сыровоточный уровень МК не ниже 500 мкмоль/л, с 2003 г. постоянный прием НПВП (диклофенак 150 мг/сут или нимесулид 200 мг/сут) или колхицина 1 мг/сут (при попытках увеличения дозы — диарея). С 2003 г. артериальная гипертензия (АГ), в том же году инфаркт миокарда. В 2010 г. выявлены микролиты в почках. В том же году проводились внутрисуставные инъекции бета-метазона 7 мг (4 инъекции с интервалом в неделю), анальгетический эффект после инъекции 3–5 дней, попытка приема аллопуринола вновь привела к обострению артрита. С весны 2013 г. наблюдается в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, назначался аллопуринол (50 мг с последующей попыткой увеличения дозы до 200 мг/сут) и бензбромарон (100 мг/сут); в обоих случаях отмечалось обо-

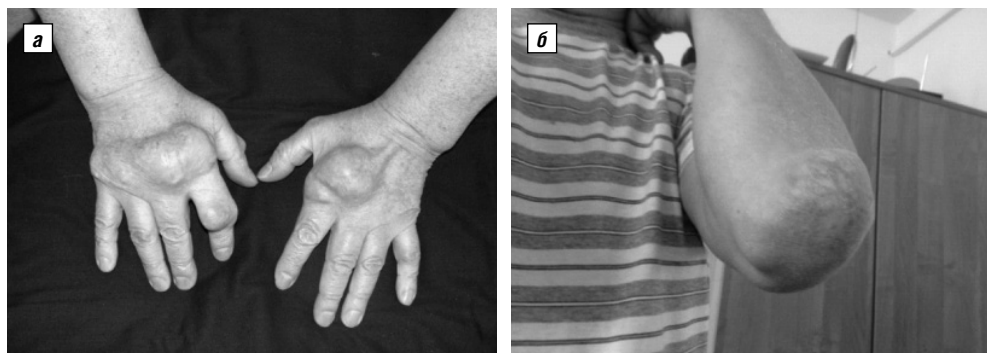


Рис. 1. Больной Е. до введения канакинумаба: а – тофусы в области суставов кистей; б – артрит левого локтевого сустава, тофусы в области сустава

стрение артрита, препараты отменял. Уровень МК сохранялся высоким (500 мкмоль/л), было выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 48 мл/мин. Постоянно принимал нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут.

В октябре 2013 г. госпитализирован в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН с диагнозом подагры. При осмотре: артриты коленных, голеностопных, локтевых суставов, суставов кистей, стоп; множественные подкожные тофусы в области локтевых, голеностопных, коленных суставов, кистей и стоп (рис. 1).

При обследовании: СКФ 46,7 мл/мин, сувороточный уровень МК 699,2 мкмоль/л.

Учитывая неэффективность противовоспалительной терапии, пациенту был введен подкожно канакинумаб 150 мг. Уже через 24 ч после введения отмечалось уменьшение числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, снижение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; см. таблицу).

Через 7 и 14 дней после введения отмечено сохранение положительной динамики: снижение интенсивности боли и выраженности воспалительных явлений в суставах, отмечалось снижение СОЭ и СРБ (см. таблицу). На рис. 1 и 2 продемонстрированы суставы за день до и через 14 дней после введения канакинумаба.

Через 14 дней после введения канакинумаба была начата терапия аллопуринолом 100 мг/сут. В дальнейшем – амбулаторно увеличение дозы аллопуринола (по 100 мг каждые 2 нед) до 600 мг/сут. За время наблюдения отмечалось только одно обострение артрита, в течение 5 дней артрит купировался, от приема НПВП больной воздерживался. Уровень МК снизился до 421 мкмоль/л.

Обсуждение

При назначении терапии больному Е. мы столкнулись с несколькими проблемами.

Противовоспалительная терапия (НПВП, колхицин, глюкокортикоиды – ГК) не приводила к купированию артрита и значимому уменьшению боли. Назначение этих препаратов лимитировалось и наличием противопоказаний: хронической болезни почек, АГ и ишемической болезни сердца, что для больных подагрой не редкость [3, 4].

Часто приходится сталкиваться и с тяжелой подагрой, характеризующейся хроническим артритом, поражением большого числа суставов, костной деструкцией, наличием тофусов [1, 2, 4]. В основном это случаи, при которых антигиперурикемическая терапия не проводится или проводится некорректно, неэффективна, а также когда назначение аллопуринола приводит к обострению артрита и служит причиной его отмены [5, 6].

Антигиперурикемическую терапию рекомендуется начинать, когда у пациента нет симптомов артрита в течение 2 нед [7], но у больного Е. такого состояния не наблюдалось в течение многих лет, при этом резервы противовоспалительной терапии были исчерпаны и попытки назначения ему даже небольших доз аллопуринола и бензбромарона приводили к обострению артрита.

Таким образом, не купировав артрит, добиться нормоурикемии не представлялось возможным. В связи с этим назначение канакинумаба рассматривалось нами как единственный шанс.

Клинический эффект препарата у больного Е. можно было расценить как хороший уже через неделю

Клиническая характеристика, интенсивность боли, уровня СРБ, СОЭ у больного Е. до, через 24 ч, 7 и 14 дней после введения канакинумаба

Показатель	До инъекции	После инъекции		
		2-й день	7-й день	14-й день
СОЭ, мм/ч	15	15	12	7
Уровень СРБ, мг/мл	26,7	20,1	7,4	7,7
ВАШ в покое, мм	40	40	40	40
ВАШ при движении, мм	50	40	40	40
ЧПС	12	11	5	0
ЧБС	15	11	6	2

Примечание. СРБ – С-реактивный белок

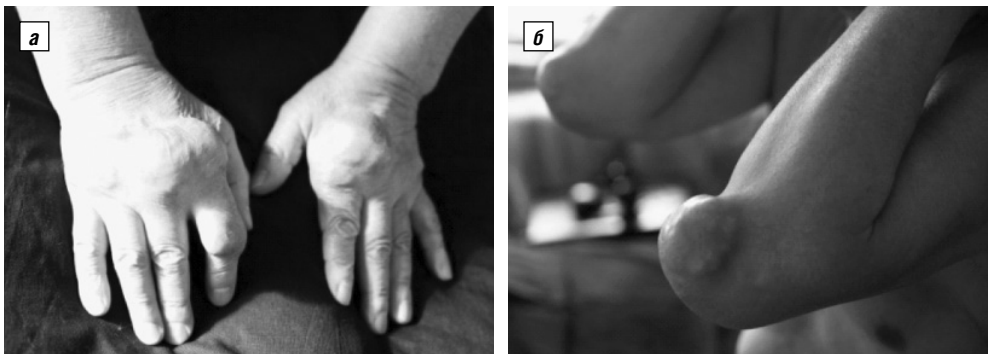


Рис. 2. Больной Е. через 14 дней после введения канакинумаба: а – тофусы в области суставов кистей; б – тофусы в области локтевых суставов, артрит левого локтевого сустава купирован

после введения, к этому времени ЧБС и ЧПС сократилось в 2,5 раза, а интенсивность боли уменьшилась уже через 24 ч после введения препарата. Хороший анальгетический эффект канакинумаба, регистрируемый через сутки после введения, был показан ранее А. Со и соавт. [8], этот эффект был достоверно большим, чем у гидрокортизона.

Параллельно уменьшению интенсивности боли нами отмечалось снижение у больного Е. уровня СРБ. Аналогичный результат при применении канакинумаба, превышающий таковой у триамцинолона ацетонида, был показан N. Schlesinger и соавт. [9]. Важно, что почти у половины включенных в цитируемое исследование больных был олиго- или полиартрит, что не повлияло на общий хороший результат терапии канакинумабом.

Максимальный эффект терапии канакинумабом у больного Е. был достигнут на 2-й неделе после инъекции, тогда же нами был начат подбор дозы аллопуринола. В течение 2 мес доза препарата была увеличена до 600 мг/сут, тем не менее обострений артрита, которые могли бы послужить причиной его отмены, не было.

Этот результат был в какой-то мере ожидаем, учитывая, что обострения артрита у больных, получивших инъекцию канакинумаба, на 94% меньше, чем при проведении инъекции триамцинолона [8].

Применение препарата позволило нам избежать и рисков, связанных со снижением СКФ, так как коррекции дозы канакинумаба при почечной недостаточности не требуется. При этом риск обострений артрита при применении канакинумаба у больных подагрой со СКФ <60 мл/мин меньше, чем при применении ГК [10].

В заключение следует отметить, что полученный нами опыт применения канакинумаба у больного хронической подагрой, рефрактерной к терапии НПВП, колхицином и ГК, свидетельствует о хорошем клиническом эффекте препарата, что позволяет нам избежать осложнений, связанных с обострениями артрита при старте терапии аллопуринолом.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи.

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silva L, Miguel ED, Peiteado D, et al. Compliance in gout patients. *Acta Reumatol Port.* 2010;35(5):466–74.
2. Schlesinger N, Thiele RG. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1907–12. DOI: 10.1136/ard.2010.128454.
3. 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. DOI: 10.1186/1471-2474-12-103.
4. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):15–8. [Barskova VG, Elishev MS, Denisov IS, et al. The rate of metabolic syndrome and comorbidities in patients with gout: data of a multicenter trial. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):15–8.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1287>.
5. Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE, Lawrence Edwards N. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Med.* 2010;26(12):2813–21. DOI: 10.1185/03007995.2010.533647.
6. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(12):2429–32.
7. Ferraz MB, O'Brien B. A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in nontophaceous recurrent gouty arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22(5):908–14.
8. So A, de Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3064–76. DOI: 10.1002/art.27600.
9. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1839–48. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200908.
10. 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200908.