

# Применение канакинумаба при подагре

Елисеев М.С.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института

профессионального образования, Москва, Россия

<sup>1</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

<sup>2</sup>119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education,

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Максим Сергеевич Елисеев; [elicmax@rambler.ru](mailto:elicmax@rambler.ru)

**Contact:** Maxim Eliseev; [elicmax@rambler.ru](mailto:elicmax@rambler.ru)

Поступила 28.10.18

Значительная часть пациентов с подагрой имеют противопоказания к приему нестероидных противовоспалительных препаратов, колхицина и глюкокортикоидов; нередко подобная терапия бывает неэффективна, особенно у пациентов с тяжелой тофусной подагрой, что осложняет лечение острого приступа артрита в подобных случаях, предполагая потребность в использовании других методов терапии. В последние годы разработано несколько лекарственных препаратов, механизм противовоспалительного действия которых связан с ингибацией интерлейкина 1 (ИЛ1), играющего ключевую роль в развитии острого приступа артрита при подагре. На сегодняшний день наиболее хорошо изученным и единственным зарегистрированным препаратом для купирования острого приступа артрита является канакинумаб, рекомендуемый для применения в ситуациях, когда иные варианты терапии неприемлемы. Несмотря на эти ограничения, использование ингибиторов ИЛ1, в частности канакинумаба, представляется многообещающим в силу высокой эффективности препарата, возможности использовать его у пациентов с коморбидными заболеваниями, а также благоприятного влияния на риск сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** подагра; канакинумаб; интерлейкин 1β.

**Для ссылки:** Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Применение канакинумаба при подагре. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 4):41-48.

## THERAPY WITH CANAKINUMAB FOR GOUT

Eliseev M.S.<sup>1</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>

A significant part of patients with gout has contraindications to taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, colchicine and glucocorticoids. Such therapy is often ineffective, particularly in patients with the severe tophaceous gout what hampers treatment of acute arthritis attack assuming the need for other methods of therapy. During the last years several medications have been introduced the mechanism of anti-inflammatory action of which is associated with inhibition of interleukin 1 (IL1) playing a key role in the development of acute gouty arthritis. To date, the most well-studied and the only registered drug for relief of acute arthritis attack is canakinumab, recommended for use in situations where other therapy options are unacceptable. Despite these limitations, the use of IL1 inhibitors, in particular canakinumab, seems promising due to the high efficiency of the drug, the ability to use it in patients with comorbid diseases, as well as a favorable effect on the risk of cardiovascular disease.

**Keywords:** gout; canakinumab; interleukin 1β.

**For reference:** Eliseev MS, Nasonov EL. Therapy with canakinumab for gout. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 4):41-48 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-41-48

Подагра является одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний и самой частой у мужчин формой артрита, возникающего вследствие отложений кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией и приводящего к развитию многих тяжелых коморбидных заболеваний [1, 2]. Клинические проявления подагры разнообразны, но классическое ее проявление — спонтанно возникающие приступы моно-, реже — олигоартрита, как правило, нижних конечностей, чаще I плюсне-фаланговых суставов, длительностью до 2 нед и полностью спонтанно регрессирующими в течение этого срока. При отсутствии адекватной уратснижающей терапии длительность межприступного периода уменьшается, число пораженных суставов увеличивается, возникают подкожные, тканевые конгломераты кристаллов МУН (тофусы). Несмотря на остроту воспаления, это не следствие внезапного образования кристаллов, а медленный многолетний процесс их формирования. Установлено, что отложение кристаллов МУН может вызывать субклиническое воспаление у пациентов со стойкой гиперурикемией задолго до появления первых симптомов подагрического артрита [3]. Наличие

гиперурикемии и подагры ассоциируется с более высоким риском общей и сердечно-сосудистой смерти, а также развитием артериальной гипертензии, нарушением липидного и углеводного обмена, развитием и прогрессированием хронической болезни почек, метаболическим синдромом [4–6]. Хроническое прогрессирующее поражение суставов и периаутикулярных тканей при подагре приводит к снижению качества жизни и инвалидизации [7].

По современным представлениям подагра рассматривается как прототип иммунновоспалительных болезней человека, связанный с активацией врожденного иммунитета, и классифицируется как «приобретенное аутовоспалительное заболевание». Однако, в отличие от моногенных аутовоспалительных заболеваний, развитие воспаления при подагре индуцируется кристаллами МУН, индуцирующими синтез ключевого «провоспалительного» цитокина — интерлейкина 1 (ИЛ1). Развитие, хронизация и разрешение (resolution) подагрического воспаления регулируются разнообразными экзогенными и эндогенными факторами, индуцирующими, наряду с ИЛ1, синтез разнообразных медиаторов воспаления [8–11],

общая характеристика которых представлена в табл. 1. Они условно подразделяются на NLRP3-инфламмасома-зависимые и NLRP3-инфламмасома-независимые. Напомним, что в рамках «модели двух сигналов» активация инфламмасы в «иммунных» клетках, в первую очередь участвующих в реакциях врожденного иммунитета (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, тучные клетки), включает этап неспецифической «преактивации» — priming (сигнал 1) и активации (сигнал 2), определяющей специфичность подагрического воспаления. Сигнал 1 связан с активацией мембранных Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors — TLR) 2 и 4, экспрессирующихся на моноцитах и макрофагах, приводящих к активации фактора транскрипции NF-κB, а сигнал 2 — взаимодействием кристаллов МУН с клетками, содержащими в цитоплазме NLRP3-инфламмасы. Первый сигнал контролирует экспрессию компонентов, необходимых для сборки инфламмасы, регулирующей образование «провоспалительных» белков-предшественников (про-ИЛ1 и про-ИЛ18), являющихся субстратом для действия «воспалительной» каспазы 1. Сигнал 1 не является специфичным и недостаточен для полноценного «запуска» инфламмасома-зависимого воспаления. TLR регулируют подагрическое воспаление за счет распознавания широкого спектра лигандов (S100F8, S100A9, длинные цепи свободных жирных кислот, а также ГМ-КСФ, анафилотоксин C5a и др.), пред-

активирующих моноциты/макрофаги в отношении образования про-ИЛ1.

Индукцированные кристаллами МУН механизмы, обеспечивающие «второй сигнал», необходимый для полноценной активации инфламмасом, более специфичны и непосредственно «запускают» процессы транскрипции и трансляции, участвующие в агрегации и полимеризации компонентов инфламмасы. Механизмы активации инфламмасы связывают со способностью кристаллов МУН вызывать нарушение ионного баланса (выход калия и вход кальция), индуцирующего образование реактивных кислородных радикалов митохондриями, синтез лейкотриена B4. Другим субстратом для каспазы 1 является гасдермин D (gasdermin), белок, участвующий в развитии пироптоза. Напомним, что пироптоз (pyroptosis) — вид программируемой некротической гибели клетки, при котором в результате активации каспазы 1 происходит нарушение целостности плазматической мембраны и быстрое высвобождение наружу содержимого клетки. Характерной чертой пироптоза является зависимое от каспазы 1 активное выделение клетками ИЛ1β и ИЛ18, что приводит к воспалению. Кроме того, кристаллы мочевой кислоты вызывают развитие другого типа «провоспалительной» гибели клеток — некроптоза, который связан с активацией RIPK3 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3) и MLKL (mixed lineage kinase domain-like protein) сигнальных путей. Таким образом, пироптоз и некроптоз усиливают высвобождение воспалительных медиаторов при подагре.

Недавно были получены новые данные, свидетельствующие о «провоспалительном» действии не только кристаллов МУН, но и растворимой мочевой кислоты [12, 13]. Было установлено, что лейкоциты, выделенные из крови пациентов с подагрой, синтезируют существенно больше ИЛ1β (а также ИЛ6 и фактора некроза опухоли α — ФНОα), чем клетки, выделенные из крови здоровых доноров. Более того, растворимая мочевая кислота оказывает стимулирующий эффект на синтез ИЛ1β, ассоциирующийся со снижением синтеза ИЛ1Ra. Важно, что эти эффекты реализовывались на уровне транскрипции соответствующих генов и были связаны с эпигенетическим репрограммированием на уровне метилирования гистона, индуцированного мочевой кислотой. Следует напомнить, что в норме активация синтеза ИЛ1β (в том числе кристаллами МУН) ассоциируется с увеличением продукции ИЛ1Ra и представляет собой важный механизм «обратной связи», контролирующей ИЛ1-зависимое воспаление. Фактически гиперурикемия моделирует патологическое состояние, наблюдаемое при врожденном дефиците ИЛ1Ra (синдром DIRA). Полагают также, что гиперурикемия не только может приводить к нарушению «саморегуляции» синтеза ИЛ1, но и обеспечивает неспецифическую «иммунологическую память» моноцитов [14].

Дополнительные доказательства роли ИЛ1-зависимых механизмов в развитии подагры получены в процессе генетических исследований [15]. Установлена связь между развитием подагры и полиморфизмами гена, кодирующего CARD8 (caspase recruitment domain containing protein 8), который является негативным регулятором NLRP3-инфламмасы. Это позволяет предположить, что носительство данного полиморфизма может приводить к усилению активации NLRP3, способствующему обострению артрита под влиянием колеба-

**Таблица 1** Факторы, индуцирующие подагрическое воспаление (по [8, 10])

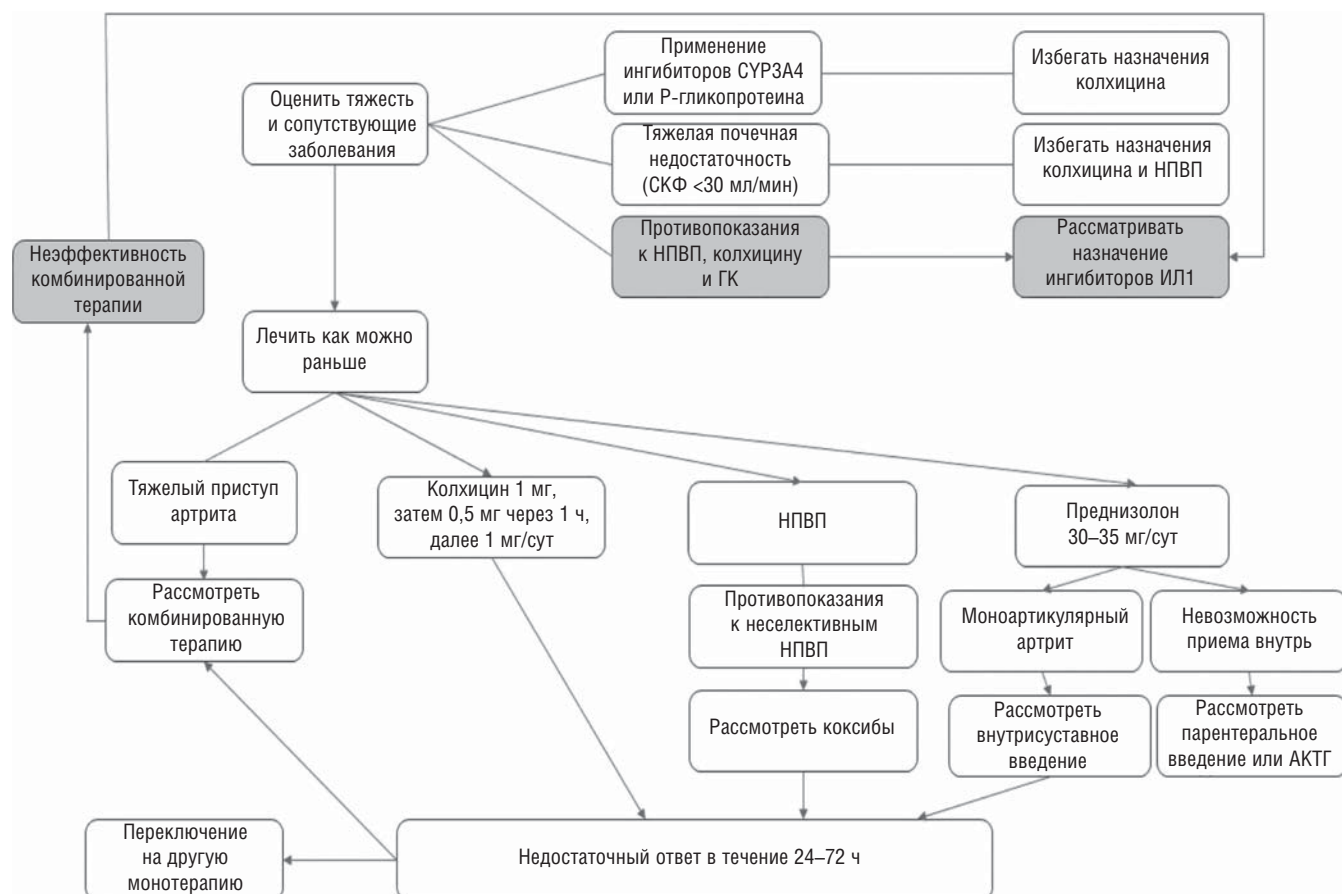
| Эндогенные   | Экзогенные   |
|--|--|
| <i>Зависимые от активации NLRP3-инфламмасы</i>                               |  |
| Сигнал 1 активации NLRP3-инфламмасы  | Сигнал 1 активации NLRP3-инфламмасы  |
| • C5a  | • Длинные цепи насыщенных жирных кислот (пальмитаты)                             |
| • ГМ-КСФ   | • Пики системного уровня ацетатов (прием алкоголя)                               |
| • S100A8/A9  | • Ингибция ангиотензин-превращающего фермента (посредством рецепторов кинина B1) |
| • Лейкотриен B4  |  |
| Генетические   |  |
| • Аллель риска PPARGC1B rs45520937   |  |
| • SNPs CARD8, CD14, ILB  |  |
| Эпигенетические  |  |
| • Некоторые ацетилазы гистона класса I                                       |  |
| • miR-155  |  |
| Другие   |  |
| • Изменение поверхностной конфигурации кристаллов МУН                        |  |
| • Гиперурикемия: снижение аутофагии и экспрессии ИЛ1Ra                       |  |
| • Старение лейкоцитов  |  |
| <i>Независимые от активации NLRP3-инфламмасы</i>                             |  |
| • Нейтрофильные ферменты (катепсин G, эластаза, протеиназа 3): секреция ИЛ1β |  |
| • Активация Syk: рекрутирование PI3K, активация NF-κB, секреция ИЛ1β         |  |
| • Инфлюкс Ca <sup>2+</sup> : активация кальпатинов, секреция ИЛ1α            |  |

**Примечание.** ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста.

ний уровня мочевой кислоты в крови. Дополнительный механизм генетической предрасположенности может быть связан с полиморфизмом гена *TLR4* (rs2149356), обеспечивающего, как уже отмечалось, примирование (первый сигнал) активации NLRP3-инфламмосомы. Еще один генетический фактор ассоциируется с полиморфизмом гена *PPARGC1B*, который является ко-активатором ИЛ1 $\beta$  – PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activator receptor  $\gamma$ ), усиливающим экспрессию NLRP3 и ИЛ1 $\beta$ . Спонтанное разрешение воспаления, характерное для течения подагрического артрита, связано со многими факторами – формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular trap – NETs), активностью АМРК (AMP-activated kinase), которые модулируют активность ИЛ1 $\beta$  и других «провоспалительных» медиаторов (например, CXCL1), синтезом противовоспалительных цитокинов – трансформирующий фактор роста  $\beta$ , ИЛ10, ИЛ1 $\alpha$ , аннексин А1 (ингибитор фосфолипазы А2). Особый интерес представляет участие  $\alpha$ 1-антитрипсина (ААТ), сезонные колебания которого связаны с синтезом цитокинов при подагрическом артрите. Напомним, что ААТ – член семейства серпинов (SERPIN – SERine Protease INhibitors), обладающий способностью подавлять активность сериновых протеаз и синтез ИЛ1 $\beta$ . Представляют интерес изучение противовоспалительной активности ингибитора ААТ, который обладает способностью подавлять каспазу 1 и синтез ИЛ1 и ФНО $\alpha$ , а также индуцировать экспрессию ИЛ1 $\alpha$  и белка, связанного с ангиопоэтином.

Недавно было показано, что гибридный белок, представляющий собой молекулу  $\alpha$ 1-антиприсина, соединенную с Fc-фрагментом IgG, подавляет развитие острого подагрического артрита, что ассоциируется с увеличением продукции ИЛ1 $\beta$  и ИЛ1 $\alpha$  [17].

Средствами стандартной терапии подагры являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин и глюкокортикоиды (ГК) [18–20]. Однако возможность применения стандартной терапии может быть лимитирована наличием противопоказаний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, сниженная функция почек, заболевания желудочно-кишечного тракта [21, 22]. Нередки и случаи недостаточной эффективности или полной невосприимчивости к традиционной противовоспалительной терапии подагрического артрита. Невозможность проведения адекватной симптоматической терапии таким больным, во-первых, приводит к большей частоте и тяжести приступов артрита, во-вторых, способствует повреждению суставов и снижению качества жизни, в-третьих, это может быть препятствием для назначения уратснижающих препаратов, прием которых ассоциируется с увеличением частоты артритов в первые месяцы терапии [23]. При невозможности коррекции дозы аллопуринола по отношению к скорости клубочковой фильтрации (СКФ) около трети пациентов, принимающих высокие дозы препарата, не достигают целевого уровня мочевой кислоты (МК) <360 мкмоль/л [24]. Не может полностью решить проблему и применение фебуксостата – другого ингибитора ксантиноксидазы, более



Алгоритм купирования приступа подагрического артрита. АКТГ – адренкортикотропный гормон

мощного по сравнению с аллопуринолом [25]. Осложняет задачу и необходимость ограничения применения фебуксостата у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском: результаты недавно завершившегося рандомизированного исследования у пациентов с подагрой продемонстрировали больший в сравнении с аллопуринолом риск сердечно-сосудистой и общей смертности при применении фебуксостата [26].

Применение ингибиторов ИЛ1 рекомендовано Европейской антиревматической лигой (EULAR) для лечения подагры у пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП и ГК, а во время терапии должна быть отрегулирована уратснижающая терапия [27] (см. рисунок).

Из трех доступных в настоящее время ингибиторов ИЛ1 (канакинумаб, анакинра, рилонацепт) в утвержденных Европейским медицинским агентством (ЕМА) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендаций подагра указана только для канакинумаба, благодаря высокой эффективности канакинумаба, показанной в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (табл. 2).

Первым из приведенных в табл. 2 было двойное слепое рандомизированное активно контролируемое исследование II фазы продолжительностью 24 нед, в котором у 432 больных подагрой тестировались различные дозы канакинумаба [28]. Схемы терапии, определяемые при рандомизации, включали подкожные инъекции 25, 50, 100, 200 или 300 мг канакинумаба в 1-й день или четыре инъекции с 4-недельным интервалом (50 мг в 1-й день и на 4-й неделе и 25 мг на 8-й и 12-й неделях) или ежедневный прием колхицина 0,5 мг/сут внутрь на протяжении 16 нед. В качестве показателей эффективности были

число предотвращенных приступов артрита при использовании различных доз канакинумаба по отношению к среднему числу приступов в группе пациентов, принимавших колхицин; подсчет среднего числа приступов артрита у одного пациента, доли пациентов с хотя бы одним приступом артрита, среднее время до первого приступа и средняя длительность приступов, средний сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ) в течение 16 нед после рандомизации. Первой из указанных целей исследование не достигло, так как предполагаемая эквивалентная колхицину доза канакинумаба оказалась ниже диапазона исследуемых доз. Было установлено, что среднее число приступов артрита было меньшим для любых доз канакинумаба, максимально — от 100 до 300 мг. При использовании в дозах канакинумаба  $\geq 50$  мг среднее число приступов было на 62–72% меньше, чем в случае приема колхицина, а риск приступа хотя бы одного приступа артрита ниже на 64–72%.

Важно, что все пациенты параллельно принимали от 100 до 300 мг/сут аллопуринола, и, тем самым, исследование продемонстрировало возможность минимизировать вероятность обострений артрита, увеличивающуюся при проведении любой уратснижающей терапии в первые месяцы после ее инициации, а преимущества канакинумаба были продемонстрированы при сравнении с колхицином — «золотым стандартом» профилактики приступов артрита.

Возможность эффективного применения канакинумаба с целью профилактики приступов артрита у пациентов с тяжелой тофусной подагрой, резистентной к любой другой, в том числе комбинированной, противовоспалительной терапии, была оценена нами в открытом проспективном исследовании у 20 больных хронической тофусной подагрой [29]. Всем пациентам однократно

**Таблица 2** Эффективность канакинумаба у пациентов с подагрическим артритом по данным рандомизированных контролируемых исследований

| Исследование, продолжительность, источник            | Фаза | Число пациентов | Дозы канакинумаба  | Препарат сравнения                            | Основные результаты   |
|--|------|-----------------|--|---|---|
| NCT00819585, 24 нед [28]                             | II   | 432             | 25, 50, 100, 200, 300 мг, или 50 мг исходно и через 4 нед, или 25 мг исходно, через 8 и 12 нед | Колхицин 0,5 мг каждый день                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Все дозы канакинумаба снижали риск острых приступов подагрического артрита</li> <li>• Достоверное снижение острых приступов подагрического артрита на протяжении 16 нед (по сравнению с колхицином) при применении канакинумаба в дозах 100 и 300 мг</li> <li>• Предотвращение как минимум одного острого приступа артрита на 64–72% отмечено при применении канакинумаба в дозе <math>\geq 50</math> мг (по сравнению с колхицином) через 16 нед</li> </ul>     |
| NCT00798369, 8 нед [30]                              | II   | 200             | 10, 25, 50, 90, 150 мг, однократно   | Триамцинолона ацетонид (ТА) 40 мг, однократно | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Все дозы канакинумаба уменьшали интенсивность боли</li> <li>• Уменьшение боли на фоне лечения канакинумабом более выражено, чем ТА через 25, 48 и 72 ч</li> <li>• Средняя продолжительность времени, необходимого для 50% уменьшения интенсивности боли на фоне лечения канакинумабом в дозе <math>\geq 50</math> мг, меньше, чем на фоне ТА</li> <li>• Время до развития острых приступов подагрического артрита на фоне канакинумаба больше, чем ТА</li> </ul> |
| $\beta$ -RELIEVED, $\beta$ -RELIEVED II, 24 нед [31] | III  | 465             | 150 мг, однократно   | ТА 40 мг, однократно                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение канакинумабом (уменьшение боли) превосходит ТА через 24, 48 и 72 ч после инфузии</li> <li>• 62% замедление обострения острых приступов подагрического артрита через 12 нед и 56% через 24 нед</li> <li>• Снижение риска острых приступов подагрического артрита на 66% через 12 нед</li> <li>• Снижение среднего числа новых острых приступов подагрического артрита на 63% через 12 нед</li> </ul>  |



подкожно вводили канакинумаб 150 мг. За 1 день до инъекции прием НПВП и/или колхицина был прекращен, а через 2 нед после инъекции назначали аллопуринол, дозу которого подбирали индивидуально, начиная со 100 мг/сут, с последующим увеличением на 100 мг/сут каждые 2 нед (максимально — 800 мг/сут) до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л). Через 14 дней после инъекции канакинумаба у 8 (40%) больных артриты полностью купировались, потребность в приеме НПВП оставалась лишь у трех пациентов. При оценке через 120 дней оказалось, что лишь у половины пациентов за время наблюдения отмечались приступы артритов, в противовоспалительной терапии нуждались лишь 4 из 20 пациентов, а целевой уровень МК был достигнут в 17 из 20 случаев. Достоверно улучшились показатели качества жизни: оцененные по индексу SF-36v1 физический компонент здоровья (PCS) с  $39 \pm 6,9$  до  $44,5 \pm 9,4$  ( $p \leq 0,05$ ) и психологический компонент здоровья (MCS) с  $52,6 \pm 7,6$  до  $55,6 \pm 8,2$  ( $p < 0,01$ ), а также индекс HAQ с 1 [0,1; 1,5] до 0,7 [0; 0,9] ( $p < 0,05$ ).

Вторая часть исследования II фазы была короче (8 нед), число пациентов — меньшим (200 пациентов), но включались только пациенты, рефрактерные к терапии НПВП и/или колхицином или имеющие к ним противопоказания [30]. Исследование также было ослеплено. Критерием включения было наличие боли выше 50 мм по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), рандомизация предопределяла выбор однократно вводимой дозы канакинумаба (10, 25, 50, 90 или 150 мг подкожно) или триамцинолона ацетонида (ТА) 40 мг внутримышечно. Первой задачей было определение минимальной дозы канакинумаба, эквивалентной по эффективности ТА через 72 ч после инъекций по динамике интенсивности боли по ВАШ. Вторичные конечные точки включали среднее время, необходимое для 50% снижения боли и до рецидива приступа артрита, динамику сывороточных уровней СРБ и сывороточного амилоида А (SAA), глобальную оценку эффективности терапии врачом и пациентом. Канакинумаб в любых дозировках снижал интенсивность боли лучше, чем ТА через 72 ч после введения препаратов, все вторичные конечные точки в группе канакинумаба 150 мг превосходили ТА. Риск развития обострений артрита на протяжении 8 нед наблюдения при применении

канакинумаба был почти в 2 раза меньше (на 94%). Снижение сывороточных уровней белков острой фазы также было в случае применения канакинумаба, за исключением самой низкой из назначаемых доз. Очевидно, что у значительной части больных терапия канакинумабом была безальтернативной, учитывая, что почти в половине случаев инъекции ТА не оказывали достаточного эффекта, предшествующая терапия НПВП и/или колхицином была либо неэффективной, либо невозможной из-за наличия противопоказаний.

Отдельно в этой работе было проанализировано влияние канакинумаба на качество жизни, оцененное при помощи опросника SF-36 [31] (табл. 3). Через 7 дней терапии после инъекции канакинумаба, особенно при применении дозы 150 мг, отмечалось улучшение показателей качества жизни, прежде всего отражающих физический компонент здоровья. Средние показатели по всем шкалам достигли или превысили среднепопуляционные значения; в группе ТА они, напротив, были на 10–20 пунктов ниже популяционных.

Последующие два двойных слепых многоцентровых контролируемых 12-недельных исследования III фазы, проведенных по одному протоколу и объединенных для анализа ( $\beta$ -RELIEVED и  $\beta$ -RELIEVED II), ставили перед собой цель оценить как эффективность инъекций канакинумаба в дозе 150 мг для купирования приступов артрита у пациентов с подагрой, так и возможность их профилактики артрита в сравнении с 40 мг ТА внутримышечно [32]. В данное исследование включались пациенты с острым приступом артрита длительностью  $\leq 5$  дней, интенсивностью боли по ВАШ  $> 50$  мм наряду с неэффективностью или противопоказаниями к НПВП и/или колхицину и историей трех приступов артрита за последний год до включения. Помимо оценки первичной эффективности в отношении интенсивности боли через 72 ч после инъекции определялась вероятность приступов артрита на протяжении 12 нед, а затем — 24 нед и профиль безопасности канакинумаба.

Различия в отношении интенсивности боли становились достоверно значимыми уже через 24 ч (в  $\beta$ -RELIEVED — через 12 ч, а в  $\beta$ -RELIEVED II — через 48 ч) после инъекции (в среднем на снижение интенсивности боли по ВАШ было на 11,7 мм больше в группе канакину-

**Таблица 3** Влияние канакинумаба и ТА на показатели качества жизни у пациентов с подагрическим артритом (через 12 нед)

| Домены исходов                                    | Показатели  | Характеристика эффекта            | Канакинумаб, % | ТА, % |
|---|---|-----------------------------------|----------------|-------|
| МК  | Концентрация в сыворотке  | $> 25\%$ снижение                 | 6,5            | 8,8   |
| Частота обострений                                | Обострения в течение последних 4 нед                                    | Отсутствие                        | 90,2***        | 68,1  |
|   | Новые обострения в период РКИ   |                                   | 71,6***        | 51,5  |
|   | Использование препаратов «по требованию»                                |                                   | 58,7***        | 38,4  |
| Боль  | Интенсивность боли в течение последних 4 нед (шкала GIS)                | Снижение более чем на два пункта  | 85,0*          | 74,3  |
|   | Телесная боль (SF-36. Шкала 1–100)                                      | Снижение более чем на 10 пунктов  | 66,1           | 58,6  |
| Общий ответ пациентов                             | Каково ваше самочувствие в течение последних 4 нед (SF-36. Шкала 1–100) | Снижение более чем на два пункта  | 69,0           | 58,4  |
|   | Общий эффект лечения<br>Шкала GIS (0–100)                               | Приемлемый, хороший, отличный     | 94,3**         | 85,4  |
|   |   | $> 8$ пунктов                     | 81,4           | 70,2  |
| HAQ   | Качество жизни, связанное с подагрой                                    | Улучшение более чем на один пункт | 41,5**         | 18,8  |
|   | Физическое состояние, связанное с подагрой                              | То же                             | 31,1**         | 19,5  |
| GIS (очень плохо – отлично)                       | Психическое состояние, связанное с подагрой                             | Улучшение более чем на один пункт | 30,5**         | 10,4  |
| Среднее значение «ответивших» (число показателей) |   |                                   | 65,0***        | 49,9  |

*Примечание.* \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

**Таблица 4** Частота выявления НЛР у пациентов с подагрой на фоне лечения канакинумабом по данным рандомизированных контролируемых исследований

| Исследование, продолжительность, источник | Число пациентов | Дозы канакинумаба   | Препарат сравнения          | НЛР, %              | Тяжелые НЛР, %    | Любые инфекционные НЛР, % | Тяжелые инфекционные НЛР, % |
|---|-----------------|---|-----------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------|
| NCT00819585, 24 нед [28]                  | 432             | 25, 50, 100, 200, 300 мг, или 50 мг исходно и через 4 нед, или 25 мг исходно и через 8 и 12 нед | Колхицин 0,5 мг каждый день | 54,2<br>против 53,7 | 4,3<br>против 5,6 | 18,8<br>против 12,0       | 1,2<br>против 0             |
| NCT00798369, 8 нед [30]                   | 200             | 10, 25, 50, 90, 150 мг, однократно  | ТА 40 мг, однократно        | 41,3<br>против 42,1 | 2,8<br>против 1,8 | 7,0<br>против 7,0         | 0,7<br>против 0             |
| β-RELIEVED, β-RELIEVED II, 24 нед [31]    | 456             | 150 мг, однократно  | ТА 40 мг, однократно        | 66,2<br>против 52,8 | 8,0<br>против 3,5 | 20,4<br>против 12,2       | 1,8<br>против 0             |

маба в сравнении с ТА) и сохранялись при дальнейшем наблюдении (разница через 72 ч составила 11,7 мм;  $p < 0,0001$ ), а потребность в дополнительном приеме анальгетиков в группе канакинумаба была меньшей (37% в группе канакинумаба и 55% в группе ТА;  $p = 0,0001$ ). У 52% пациентов, получивших 150 мг канакинумаба, болезненных суставов к этому сроку уже не было, тогда как среди пациентов, получивших ТА, их было всего 29% ( $p < 0,0001$ ). Канакинумаб значительно увеличил срок до наступления нового приступа артрита и риск рецидива артрита (на 63% через 12 нед и на 56% через 24 нед). Более того, медиана времени до нового приступа артрита для канакинумаба составила 168 дней, что превысило длительность исследования (24 нед).

Дальнейшие исследования показали, что преимущества в эффективности канакинумаба сохраняются и у пациентов с хронической болезнью почек. Показано, что назначение пациентам с 3-й и выше стадией ХБП (СКФ  $< 60$  мл/мин) канакинумаба 150 мг подкожно на 54% больше, в сравнении с ТА 40 мг внутримышечно, снижало риск развития приступов артрита при схожем профиле безопасности [33].

Отдельно были обобщены данные о возможности назначения канакинумаба больным подагрой старше 65 лет, также в сравнении с ТА [34]. Эффективность канакинумаба намного превышала таковую у ТА в скорости наступления анальгезии и в ее выраженности и снижении частоты обострений артрита на протяжении 24 нед наблюдения. В клинической практике также описаны случаи успешного применения препарата у пациентов пожилого возраста с тяжелой тофусной подагрой, резистентных к иной противовоспалительной терапии [35, 36].

Важные результаты получены D.H. Solomon и соавт. [37], проанализировавшими частоту приступов подагрического артрита в исследовании CANTOS (Canakinumab ANtiinflammatory Thrombosis Outcome Study). Из 195 пациентов, имевших как минимум один приступ подагрического артрита за время наблюдения, только 87 (45%) имели предшествующий диагноз подагры. Общая средняя частота приступов составила 0,52 приступа на 100 человеко-лет, в группе плацебо показатель был равен 0,80 приступа на 100 человеко-лет, в группе канакинумаба — 0,38 приступа на 100 человеко-лет, т. е. более чем в два раза меньше. При этом канакинумаб, не влияя на сывороточный уровень МК, значительно снижал вероятность приступа подагрического артрита при всех исходных ее концентрациях

независимо от истории подагры и при применении всех исследуемых доз препарата. Таким образом, риск первого приступа артрита в сравнении с плацебо уменьшался в среднем на 52%.

Терапия канакинумабом в целом переносится хорошо, хотя во всех исследованиях применение канакинумаба отождествлялось с ростом инфекционных нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в том числе серьезных (табл. 4). Вероятность НЛР была сопоставимой для любых из применяемых доз канакинумаба (51,9–58,5%) и колхицина (53,7%). Большинство НЛР не были легкими или умеренными, тяжелые зарегистрированы у 14 (4,3%) пациентов, получивших канакинумаб, и 6 (5,6%) — колхицин. Все 6 случаев тяжелых инфекций у 4 пациентов были в группе канакинумаба. В другом исследовании II фазы общая частота НЛР также была сопоставимой (41,3% в группе канакинумаба и 42,1% — ТА), как и серьезных НЛР (2,8 и 1,8% соответственно). Единственный случай инфекционного бронхита был отмечен в группе канакинумаба, но связь с приемом препарата была, с точки зрения исследователей, маловероятной. Наконец, в объединенных для анализа исследованиях III фазы, где доза канакинумаба составила 150 мг однократно, различия в частоте НЛР (66,2% в группе канакинумаба и 52,8% — ТА) были обусловлены инфекционными НЛР, главным образом, нетяжелыми инфекциями верхних дыхательных путей (20,4% у получивших канакинумаб и 12,2% у пациентов, получивших ТА). Ни в одном из исследований смертельных случаев, ассоциированных с инфекционными заболеваниями, зарегистрировано не было. Хотя применение канакинумаба сопровождалось умеренным снижением уровней тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов крови, клинического значения это не имело.

#### Рекомендации

- Лечение канакинумабом показано в качестве симптоматической терапии у пациентов взрослого возраста, страдающих частыми атаками подагрического артрита (по крайней мере три атаки в течение предыдущих 12 мес), которым противопоказано назначение НПВП и колхицина или у которых имеет место низкая толерантность, либо противопоказания, либо отсутствие достаточного эффекта при назначении этих препаратов, или у которых невозможно назначение ГК.

- Рекомендованная доза канакинумаба составляет 150 мг (подкожно) и должна назначаться как можно раньше при появлении первых признаков обострения артрита. При необходимости повторного введения канакинумаба интервал между инфузиями должен быть не менее 12 нед. При отсутствии эффекта после первой инфузии проведение повторных инфузий нецелесообразно.
- Лечение канакинумабом должно проводиться ревматологом, имеющим опыт лечения подагры и применения терапии ГИБП.
- До начала терапии следует исключить наличие активной и латентной туберкулезной инфекции согласно национальным рекомендациям.

### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья представлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91
2. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388:2039-52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9
3. Dalbeth N, House ME, Aati O, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):908-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206397
4. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
5. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. Терапевтический архив. 2017;87(5):10-9 [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for severe cardiovascular complications in men with gout: results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;87(5):10-9 (In Russ.)].
6. Clarson LE, Chandratte P, Hider SL, et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(3):335-43. doi: 10.1177/2047487313514895
7. Chandratte P, Mallen C, Richardson J, Muller S, Hider S, Rome K, Blagojevic-Bucknall M, Roddy E. Health-related quality of life in gout in primary care: Baseline findings from a cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):61-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.005
8. So A, Dumusc A, Nasi S. The role of IL-1 in gout: from bench to bedside. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(Suppl 1):i12-i19. doi: 10.1093/rheumatology/kex449
9. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(11):639-47. doi: 10.1038/nrrheum.2017.155
10. Terkeltaub R. What makes gouty inflammation so variable? *BMC Med*. 2017;15(1):158. doi: 10.1186/s12916-017-0922-5
11. Desai J, Steiger S, Anders HJ. Molecular Pathophysiology of Gout. *Trends Mol Med*. 2017;23(8):756-68. doi: 10.1016/j.molmed.2017.06.005
12. Crisan TO, Cleophas MC, Oosting M, et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:755-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206564
13. Cleophas MC, Crisan TO, Joosten LA. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(2):163-70. doi: 10.1097/BOR.0000000000000366
14. Crisan TO, Netea MG, Joosten LA. Innate immune memory: Implications for host responses to damage-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2016;46(4):817-28. doi: 10.1002/eji.201545497
15. Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, Merriman TR. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):341-53. doi: 10.1038/s41584-018-0004-x
16. Ter Horst R, Jaeger M, Smeekens SP, et al. Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses. *Cell*. 2016;167:1111-24.e13. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.018
17. Joosten LA, Crisan TO, Azam T, et al. Alpha-1-anti-trypsin-Fc fusion protein ameliorates gouty arthritis by reducing release and extracellular processing of IL-1 $\beta$  and by the induction of endogenous IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1219-27. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206966
18. Елисеев МС. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):141-6 [Eliseev MS. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout: simple answers to simple questions. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):141-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-141-146
19. Dalbeth N, Bardin T, Doherty M, et al. Discordant American College of Physicians and international rheumatology guidelines for gout management: consensus statement of the Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN). *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):561-8. doi: 10.1038/nrrheum.2017.126
20. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):600-9 [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609
21. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011;124:155-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012
22. Schlesinger N. Difficult-to-treat gouty arthritis. A disease warranting better management. *Drugs*. 2011;71:1413-39. doi: 10.2165/11592290-000000000-00000
23. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1765-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201687
24. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1522-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210872

25. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, 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. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209
26. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378:1200-10. doi: 10.1056/NEJMoa1710895
27. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
28. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, 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. doi: 10.1136/ard.2010.144063
29. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 $\beta$  канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin 1 $\beta$  blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(2):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
30. So A, De MM, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3064-76. doi: 10.1002/art.27600
31. Schlesinger N, De Meulemeester MD, 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. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R53. doi: 10.1186/ar3297
32. Schlesinger N, Alten R, 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;71:1839-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908
33. Sunkureddi P, Bardin T, Alten R, et al. Efficacy and safety of canakinumab in gouty arthritis patients with chronic kidney disease stage  $\geq 3$ . *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):447.
34. 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.
35. Marotto D, De Santis A, Chessa D, et al. A Beacon in the Dark: Canakinumab. A New Therapeutic Perspective in Chronic Tophaceous Gout. *Rheumatol Ther.* 2018;5(1):303-10. doi: 10.1007/s40744-018-0104-8
36. Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 $\beta$  у больного с хронической тофусной подагрой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):99-101 [Eliseev MS, Zhelyabin OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1 $\beta$  inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):99-101 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-99-101
37. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Relationship of Interleukin-1 Blockade With Incident Gout and Serum Uric Acid Levels. *Ann Intern Med.* 2018;168:1-8. doi: 10.7326/M18-1167