

Проблемы

терапии ревматоидного артрита и перспективы применения ингибитора ИЛ-1 (Анакинра). (Резолюция Экспертного Совета, 19 мая 2022 г.)

В мае 2022 г. состоялось заседание экспертного совета, посвященное возможностям применения ингибитора рецептора ИЛ-1 анакинры для терапии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), в котором приняли участие академик РАН Н.Л. Насонов (председатель), член-корр. РАН А.М. Лиля, профессор А.А. Баранов, доктора мед наук А.Л. Маслянский, Т.В. Попкова, М.А. Королев, кандидат мед. наук Л.В. Кондратьева.

В ходе заседания были обсуждены проблемы терапии пациентов с резистентными вариантами течения РА, в том числе связанными с коморбидной патологией, в аспекте перспектив ингибирования интерлейкина (ИЛ) -1 с препаратом анакинры, представляющим собой рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина-1 человека, который блокирует биологические эффекты ИЛ-1 α и ИЛ-1 β [1]. Препарат анакинры впервые был зарегистрирован в США в 2002 году для терапии РА. В России анакинра зарегистрирована для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов, семейной средиземноморской лихорадки, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла взрослых, коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19), а с февраля 2022 г. для лечения РА в комбинации с метотрексатом¹.

В РПКИ анакинры при РА (2002–2004 гг.) установлена более высокая эффективность препарата по сравнению с плацебо (в качестве фоновой терапии все пациенты получали метотрексат) [2–9]. Через 12 недель эффект по ACR 20 отмечен у 46% пациентов и у 38%, получавших анакинру в дозах 1 и 2 мг/кг/сут соответственно, в то время как в группе плацебо у 19% пациентов ($p=0,001$ и $0,007$ соответственно). Различия в эффективности (ACR20) между группами пациентов, получавшими анакинру и плацебо, имели место уже через 2–4 недели после начала терапии. Через 24 недели 31–35% пациентов, получавших анакинру (1–2 мг/кг/сут), достигли стойкого эффекта (ACR20) по сравнению с 15% в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) были инъекционные осложнения. При применении анакинры в дозе 100 мг/сут эффект по ACR20 через 24 недели был достигнут у 38% пациентов по сравнению с 22% пациентов в группе плацебо ($p<0,001$). Однако, по данным мета-анализов при РА, лечение анакинрой менее эффективно, чем другими ГИБП, включая ингибиторы ФНО α , анти В-клеточный препарат ритуксимаб и блокатор ко-стимуляции Т-клеток абатацепт [10–14].

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кинерет® (анакинра) ЛП — 006746 от 03.08.2022 по состоянию на 08.11.22 по данным <https://grls.rosminzdrav.ru>.

В ходе дискуссии эксперты пришли к следующему заключению:

По современным представлениям ИВРЗ, в зависимости от преобладающих механизмов иммунопатогенеза, разделяются на 2 основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные. Однако в патогенезе большинства ИВЗ, включая РА, принимают участие как аутоиммунные, так и аутовоспалительные механизмы, сложное взаимодействие которых находит отражение в полиморфизме клинических проявлений, вариантов течения, исходов и эффективности терапии. При ИВЗ гиперпродукция цитокинов семейства ИЛ-1 является одним из ключевых факторов, определяющих «перекрест» между механизмами аутовоспаления (преобладание активации врожденного иммунитета) и аутоиммунитета (преобладание активации приобретенного иммунитета) [15, 16].

РА — хроническое иммуновоспалительное заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [17]. В настоящее время в основе стратегии лечения РА лежит концепция «Лечение до достижения цели» (Treat to Target), целью которой является достижение ремиссии [18]. Реализация этой стратегии связана с рациональным применением стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата, и при их недостаточной эффективности — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или ингибиторов янус киназ [19]. Однако у пациентов с РА, резистентных к стандартным БПВП, все ГИБП примерно одинаково эффективны, и у 30–60% пациентов на фоне терапии этими препаратами не удается достигнуть ремиссии [20]. Очевидно, что возможности персонализации терапии, в первую очередь у пациентов с резистентным РА и коморбидной патологией, требуют дальнейших исследований [20–23]. В настоящее время выделяют несколько субтипов РА и/или ассоциирующихся с коморбидными заболеваниями, в развитии которых ведущую роль могут играть механизмы аутовоспаления, связанные с гиперпродукцией ИЛ-1 [24]. К ним относятся РА с MEFV (Mediterranean fever) ассоциированными мутациями и криопиринопатией (мутация NLRP3), РА-подобный синдром Blau (NOD2 мутация), палиндромный ревматизм, болезнь Стилла взрослых, РА, напоминающий ревматическую полимиалгию, ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с «подушкообразным» отеком (RS3PE) и др. Таким образом, применение анакинры следует рассмотреть для лечения РА у пациентов с выраженными симптомами аутовоспаления, включающими лихорадку, серозит, лейкоцитоз, а также при выявлении мутаций, наблюдаемых при классических аутовоспалительных заболеваниях.

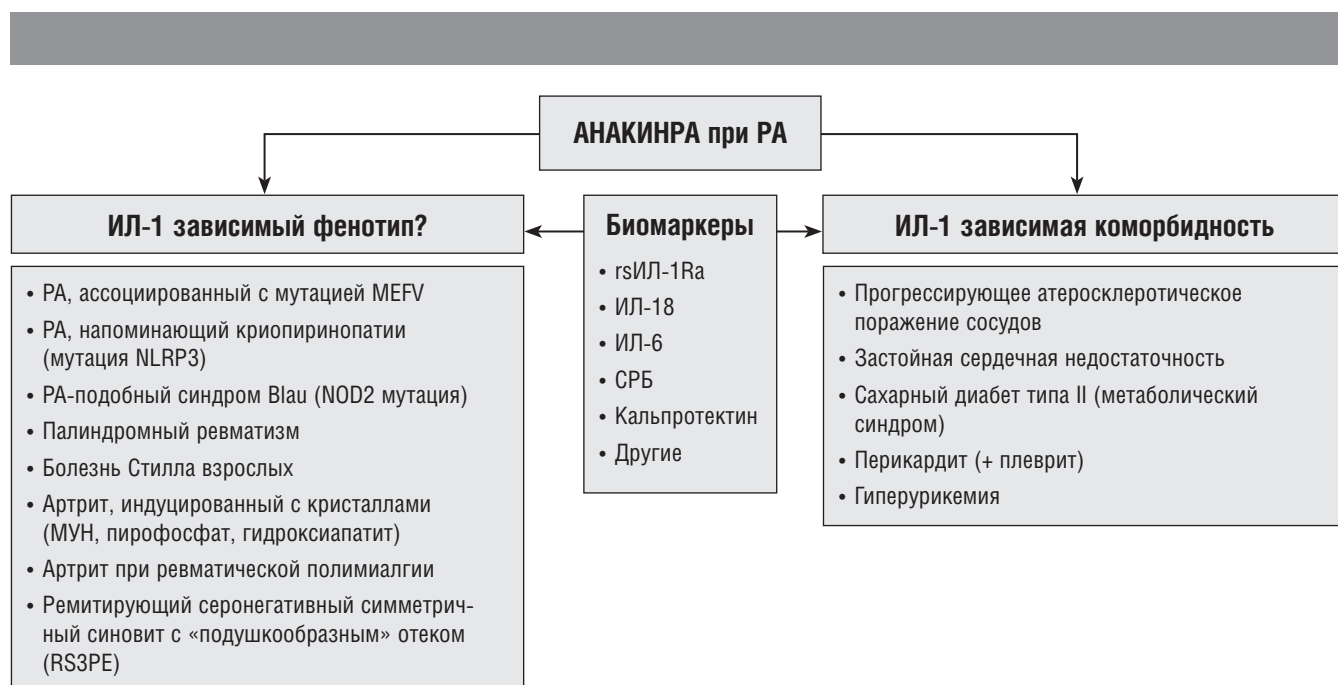


Рис. 1. Применение анакинры при ревматоидном артрите

При РА, несмотря на положительную динамику воспаления суставов на фоне лечения БПВП и ГИБП, сохраняется риск развития коморбидных заболеваний, в первую очередь кардиоваскулярных осложнений, являющихся основной причиной неблагоприятного прогноза [25]. Среди коморбидных заболеваний привлекает внимание сахарный диабет (СД) типа 2 и резистентность к инсулину [26], развитие которых связывают с гиперпродукцией ИЛ-1 [27]. У пациентов с РА, страдающих СД типа 2, на фоне лечения анакинрой отмечено более выраженное снижение уровня HbA1c%, нормализация индекса HOMA2-IR (Homeostasis Model Assessment 2 – Insulin resistance) и глюкагона, чем у пациентов, получавших ингибиторы ФНО-α при сходной клинической эффективности в отношении поражения суставов [28–30]. Другим сопутствующим состоянием для выбора анакинры при РА может быть развитие застойной сердечной недостаточности (ЗСН), риск которой при РА

в 2 раза выше, чем в популяции, и не зависит от кардиоваскулярных факторов риска [31], а блокирование ИЛ-1 оказывает благоприятное влияние на течение ЗСН [32–34]. Следует также иметь в виду, что декомпенсация ЗСН является потенциальным осложнением лечения ингибиторами ФНО-α (особенно у лиц пожилого возраста) и является относительным противопоказанием для назначения этих препаратов [35, 36]. К другим сопутствующим состояниям для назначения анакинры [37,38] при РА является развитие резистентного перикардита и плеврита. Предварительные показания для назначения анакинры при РА представлены на рисунке 1.

По единодушному мнению членов экспертного совета препарат анакинра следует включить в клиническое рекомендации Ассоциации ревматологов России и федеральные рекомендации Минздрава России по фармакотерапии РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cvetkovic RS, Keating G. Anakinra. *BioDrugs*. 2002;16(4): 303–311; discussion 313–314. doi: 10.2165/00063030-200216040-00005
2. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2196–204. doi: 10.1002/1529-0131
3. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3): 614–624. doi: 10.1002/art.10141
4. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, et al.; 990145 Study Group. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062–1068. doi: 10.1136/ard.2003.016014
5. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):927–934. doi: 10.1002/art.10870
6. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D; European Group Of Clinical Investigators. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2838–2846. doi: 10.1002/art.10578
7. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, et al.; 990145 Study Group. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9): 1062–1068. doi: 10.1136/ard.2003.016014
8. Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S, et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1752–1760. doi: 10.1002/art.20277
9. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients

- with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1006–1012. doi: 10.1136/ard.2005.048371
10. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2009;36:1118–1125. doi: 10.3899/jrheum.090074
 11. Bedaiwi MK, Almaghlouth I, Omair MA. Effectiveness and adverse effects of anakinra in treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(24):7833–7839. doi: 10.26355/eurev_202112_27630
 12. Nam JL, Ramino S, Gaujoux-Viala C, et al. Extended report: Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:516–528. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577
 13. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;2:CD007848. doi: 10.1002/14651858.CD007848
 14. Nikfar S, Saiyarsarai P, Tigabu BM, Abdollahi M. Efficacy and safety of interleukin-1 antagonists in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2018;38(8):1363–1383. doi: 10.1007/s00296-018-4041-1
 15. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):280–298. [Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):280–298 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-280-298]
 16. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):22–30. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.018
 17. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023–38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
 18. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
 19. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685–699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
 20. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(3):263–271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. RHEUMATOID ARTHRITIS: THE PROBLEMS OF REMISSION AND THERAPY RESISTANCE. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):263–271 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
 21. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):31–35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344
 22. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):20–33. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220973
 23. Tan Y, Buch MH. ‘Difficult to treat’ rheumatoid arthritis: current position and considerations for next steps. *RMD Open.* 2022;8(2):e002387. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002387
 24. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(11):1115–1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
 25. Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, Nurmohamed MT, Szűcs G, Szekanecz Z. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(5):270–290. doi: 10.1038/s41584-021-00593-3
 26. Tian Z, McLaughlin J, Verma A, Chinoy H, Heald AH. The relationship between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2021;10(2):125–131. doi: 10.1097/XCE.0000000000000244
 27. Baker JF, England BR, George M. Disease activity, cytokines, chemokines and the risk of incident diabetes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;72:annrheumdis-2020-2019140.
 28. Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, Airo P, Battafarano N, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2019;16(9):e1002901. doi: 10.1371/journal.pmed.1002901
 29. Ruscitti P, Berardicurti O, Cipriani P, Giacomelli R; TRACK study group. Benefits of anakinra versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: long-term findings from participants further followed-up in the TRACK study, a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):403–406.
 30. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, Greco M, Alvaro S, et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(7):e14587. doi: 10.1097/MD.00000000000014587
 31. Khalid Y, Dasu N, Shah A, Brown K, Kaell A, et al. Incidence of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a review of literature and meta-regression analysis. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3745–3753. doi: 10.1002/ehf2.12947
 32. Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Andreadou I, et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2008;117(20):2662–2669. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731877
 33. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, Paraskevaidis I, Katseli C, et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(4):619–628. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001193
 34. Almeida-Santiago, C., Quevedo-Abeledo, J.C., Hernández-Hernández, V. et al. Interleukin 1 receptor antagonist relation to cardiovascular disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 12, 13698 (2022). doi: 10.1038/s41598-022-18128-5
 35. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, Solomon DH. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J.* 2008;156(2):336–341. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.025
 36. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1108–1123. doi: 10.1002/art.41752
 37. Kontzias A, Barkhodari A, Yao Q. Pericarditis in Systemic Rheumatologic Diseases. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(11):142. doi: 10.1007/s11886-020-01415-w
 38. Correia ETO, Dos Santos Barbetta LM, de Almeida JPCL, Mesquita ET. Anakinra in Recurrent Pericarditis: Current Evidence on Clinical Use, Effectiveness, and Safety. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76(1):42–49. doi: 10.1097/FJC.0000000000000839