

Резолюция Совета экспертов (16 июня 2022 г.): Терапия подагрического артрита ингибитором ИЛ-1 (анакинра)

Е.Л. Насонов, М.С. Елисеев

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Резолюция Совета экспертов (16 июня 2022 г.): Терапия подагрического артрита ингибитором ИЛ-1 (анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):638–641.

RESOLUTION OF THE COUNCIL OF EXPERTS (16TH JUNE, 2022): THERAPY OF GOUTY ARTHRITIS WITH AN IL-1 INHIBITOR (ANAKINRA)

Evgeny L. Nasonov, Maxim S. Eliseev

For citation: Nasonov EL, Eliseev MS. Resolution of the Council of Experts (16th June, 2022): Therapy of gouty arthritis with an IL-1 inhibitor (anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):638–641 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-638-641

В июне 2022 г. состоялось заседание Совета экспертов, посвященное возможностям применения ингибитора рецептора интерлейкина (ИЛ) 1 анакинры для терапии подагрического артрита. В заседании приняли участие академик РАН Е.Л. Насонов, академик РАН В.И. Мазуров, д.м.н. А.С. Авдеева, к.м.н. М.С. Елисеев, д.м.н. М.А. Королев, М.С. Петрова, к.м.н. И.О. Смитиенко, к.м.н. С.П. Якупова.

Обсуждались проблемы симптоматической терапии подагры, связанные как с сопутствующей патологией, часто лимитирующей рутинное использование препаратов, традиционно применяемых с целью купирования острого приступа подагрического артрита, включая колхицин, глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), так и с неэффективностью перечисленных средств и предполагающие необходимость применения иных перспективных методов лечения, в частности ингибитора ИЛ-1 анакинры — рекомбинантного негликозилированного гомолога антагониста рецептора ИЛ-1 человека, блокирующего биологические эффекты ИЛ-1α и ИЛ-1β путем конкурентного ингибирования их связей с рецептором ИЛ-1 1-го типа [1, 2].

Хотя подагра не входит в число официально зарегистрированных показаний для применения анакинры, именно подагра в силу особенностей свойственного заболеванию острого воспаления, центральную роль в генезе которого занимает гиперсекреция ИЛ-1, рассматривается как одна из основных мишеней для терапии ингибиторами ИЛ-1 [1, 3]. Подобное мнение закреплено в ряде современных международных рекомендаций по лечению подагры, где оговорена возможность применения ингибиторов ИЛ-1 при наличии

противопоказаний или неэффективности иной противовоспалительной терапии [4, 5].

Имеются данные, свидетельствующие об эффективности анакинры в лечении острого подагрического артрита. В 2007 г. А. Со и соавт. [6] в открытом пилотном исследовании подтвердили предположение о том, что анакинра может быть эффективным средством купирования приступа артрита при подагре. Все 10 пациентов, получавших препарат в дозе 100 мг/сут. в течение трех дней и не переносивших иную противовоспалительную терапию, ответили на лечение (через 24–36 часов); нежелательных явлений (НЯ) при использовании препарата зафиксировано не было [6]. В нескольких последующих работах был ретроспективно проанализирован клинический опыт применения анакинры у пациентов с подагрой, имевших противопоказания для назначения и/или неэффективность традиционной противовоспалительной терапии (от 10 до 40 пациентов), также свидетельствующий об эффективности терапии в большинстве случаев [7–9]. НЯ ограничивались инфекционными осложнениями в случае длительного применения препарата (≥1 мес.) и успешно купировались применением антибактериальных средств.

Многообещающие результаты, показавшие высокую эффективность анакинры у пациентов с подагрой, были получены и в последующих работах [10–12].

Был описан опыт успешного применения анакинры у трех больных подагрой в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Помимо снижения интенсивности боли в течение первых 24 часов от введения препарата, было отмечено его благоприятное влияние на показатели углеводного обмена [13].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием 88 пациентов

с подагрой, случайным образом распределенных в группы для применения анакинры в дозе 100 мг/сут. или традиционной терапии (колхицин, напроксен или преднизолон) в течение 5 дней, было установлено, что анакинра не уступает по эффективности обычной терапии острых приступов подагрического артрита [14]. Различий по количеству НЯ не было; о серьезных НЯ не сообщалось.

В Российской Федерации опыт применения анакинры при подагре ограничен описанием единичного случая [15].

В ходе дискуссии эксперты пришли к следующему заключению:

Основными индукторами развития острого артрита у больных подагрой являются белки семейства ИЛ-1, прежде всего ИЛ-1 β и ИЛ-1 α . Гиперпродукция ИЛ-1 β происходит в результате взаимодействия кристаллов мочевой кислоты с Toll-подобными рецепторами, расположенными на поверхности моноцитов и мононуклеарных клеток синовиальной оболочки с последующей активацией NLRP3-инфламмосомы, внутриклеточного белкового комплекса, в котором происходит образование активных форм ИЛ-1 β из соответствующих предшественников с дальнейшей его секрецией и высвобождением во внеклеточную среду. Это в свою очередь способствует вовлечению в воспалительный процесс различных типов клеток и выделению зрелых форм провоспалительных белков, в том числе семейства ИЛ-1 [3, 16]. Кристаллы уратов дозозависимо индуцируют и выработку ИЛ-1 α , который также участвует в патогенезе подагрического артрита, в том числе способствуя рекрутированию нейтрофилов [17]. Как ИЛ-1 α , так и ИЛ-1 β реализуют свой провоспалительный потенциал, связываясь с рецептором 1 ИЛ-1 (ИЛ-1R1), тогда как еще один представитель семейства ИЛ-1 — антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra) — также связывается с ИЛ-1R1 и тем самым предотвращает связывание с ним ИЛ-1 α и ИЛ-1 β [18, 19]. При подагре кристаллы уратов вызывают резкое снижение отношения ИЛ-1Ra к общему содержанию ИЛ-1, что приводит к провоспалительному дисбалансу, и в результате ИЛ-1Ra не может компенсировать индуцируемый кристаллами уратов синтез провоспалительных цитокинов [20]. Таким образом, восстановление уровня ИЛ-1Ra является потенциальной целью терапии острого приступа артрита и влияет на патогенетические механизмы подагрического артрита. Учитывая, что основой действия анакинры является связывание с ИЛ-1R1, аналогично ИЛ-1Ra, данный механизм является теоретической основой для применения ее у пациентов с подагрой при остром артрите.

Используемые в настоящее время для купирования острого приступа подагрического артрита препараты (колхицин, НПВП, ГК) неэффективны и/или имеют абсолютные противопоказания к применению не менее чем у 2% пациентов с хронической подагрой (не менее трех обострений артрита в год) [21], что позволяет рассматривать их в качестве кандидатов для терапии ингибиторами ИЛ-1, особенно если учесть, что подобный метод в таких случаях на сегодняшний день безальтернативен [4, 5], а ингибиторы ИЛ-1 в лечении острых приступов артрита при подагре не уступают по эффективности традиционным методам [22].

Существующая на настоящий момент доказательная база эффективности анакинры, подтвержденная результатами РКИ [14], показывает, что низкая, не превы-

шающая таковую у других препаратов (НПВП, колхицин, ГК), частота НЯ при проведении короткого курса лечения у пациентов с острым приступом подагрического артрита позволяет рассматривать его в качестве действенного метода симптоматической терапии в случае неэффективности или при наличии противопоказаний к традиционным способам купирования артрита.

Хотя единственным из ингибиторов ИЛ-1, зарегистрированным в Российской Федерации для лечения подагры, является канакинумаб [23], также показавший свою эффективность по результатам РКИ [24, 25] и имеющий благоприятный опыт применения в Российской Федерации, его высокая стоимость лимитирует широкое применение, что позволяет рассматривать анакинру в качестве экономически выгодной альтернативы. Так, хотя сравнительных исследований канакинумаба и анакинры у пациентов с подагрой не проводилось, при сопоставлении результатов исследования N. Schlesinger и соавт. [26], в котором однократная инъекция канакинумаба 150 мг подкожно превосходила однократную внутримышечную инъекцию триамцинолона ацетонида 40 мг в отношении интенсивности боли, оценивавшейся через 72 часа, и РКИ, в котором также изучалось влияние анакинры в дозе 100 мг/сут. подкожно на интенсивность боли через 72 часа [14], было показано, что интенсивность боли у пациентов через указанный временной отрезок после введения канакинумаба и анакинры была схожей [14].

Представляется перспективным использование анакинры у пациентов с подагрой в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями почек, при которых применение традиционных методов терапии затруднительно. Введение анакинры в дозе 150 мг/сут. на протяжении 4 недель в РКИ пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе улучшало секрецию инсулина [27], а имеющиеся данные о применении анакинры в сравнении с ингибиторами фактора некроза опухоли α у пациентов с ревматоидным артритом показали, что ее введение сопровождается многократным уменьшением потребности в назначении сахароснижающих препаратов [28]. Короткий период полувыведения анакинры (6 часов) позволяет рассматривать возможность ее применения у пациентов при подагре с тяжелой хронической болезнью почек (ХБП), что подтверждает опыт назначения препарата 31 пациенту с ХБП 4–5-й стадии или после трансплантации почки [29]. Наиболее часто при этом препарат вводился по 100 мг/сут., за исключением 5 пациентов (4 пациента получали гемодиализ, а препарат вводили в дни без диализа), которым анакинру вводили каждые 48 или 72 часа. Препарат был эффективен у всех пациентов, при этом зарегистрирован только один случай развития инфекционных осложнений (у 96-летней женщины с нозокомиальным пиелонефритом после ортопедической операции по поводу перелома бедра и через 3 месяца после 10-дневного курса анакинры, в отсутствие лейко-, нейтро- или лимфопении). Ингибирование ИЛ-1 представляется также перспективным методом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе при подагре и гиперурикемии [30, 31].

Учитывая имеющийся опыт применения короткого курса (до 10 дней) высоких доз (>100 мг/сут.) анакинры при COVID-19 [32], целесообразно проведение РКИ III фазы с изучением эффективности и безопасности раз-

личных доз препарата у пациентов с подагрой. В настоящее время целесообразно назначение анакинры в суточной дозе 100 мг.

Длительность курса терапии должна быть индивидуальной — в среднем 3–7 дней, — что, на основании имеющихся данных, не увеличивает риск развития инфекционных осложнений и является достаточным для большинства пациентов [14]. Тем не менее, у больных тяжелой подагрой при хроническом течении, частых рецидивах артрита, подагрической артропатии продолжительность курса мо-

жет быть больше и не должна быть строго лимитирована. Целесообразно проведение исследований по эффективности и безопасности продолжительного (более 1 месяца) применения анакинры у пациентов с подагрой, нуждающихся в длительной симптоматической терапии.

По единодушному мнению членов Экспертного совета, препарат анакинра следует включить в клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России и федеральные рекомендации Министерства здравоохранения России по фармакотерапии подагрического артрита.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. 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). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):280–298 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-280-298
- Kineret (package insert). Thousand Oaks (CA):Amgen Inc.;2001.
- Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60–77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60–77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, 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
- So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(2):R28. doi: 10.1186/ar2143
- Chen K, Fields T, Mancuso CA, Bass AR, Vasanth L. Anakinra's efficacy is variable in refractory gout: Report of ten cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(3):210–214. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.03.001
- Ghosh P, Cho M, Rawat G, Simkin PA, Gardner GC. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1381–1384. doi: 10.1002/acr.21989
- Ottaviani S, Moltó A, Ea HK, Neveu S, Gill G, Brunier L, et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: A retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R123. doi: 10.1186/ar4303
- Van Wabeke J, Dhondt E, Peene I, Piette Y. Anakinra in resistant gout: A case report. *Acta Clin Belg*. 2017;72(4):293–295. doi: 10.1080/17843286.2016.1239891
- Aouba B, Deshayes S, Frenzel L, Decottignies A, Pressiat C, Bienvendu B, et al. Efficacy of anakinra for various types of crystal-induced arthritis in complex hospitalized patients: A case series and review of the literature. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:792173. doi: 10.1155/2015/792173
- Thueringer JT, Doll NK, Gertner E. Anakinra for the treatment of acute severe gout in critically ill patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):81–85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.006
- Vitale A, Cantarini L, Rigante D, Bardelli M, Galeazzi M. Anakinra treatment in patients with gout and type 2 diabetes. *Clin Rheumatol*. 2015;34(5):981–984. doi: 10.1007/s10067-014-2601-7
- Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: A randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 2. doi: 10.1093/rheumatology/kez402
- Елисеев МС, Черемушкина ЕВ, Красненко СО, Аристова МВ. Применение анакинры у пациента с сочетанием болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция и подагры (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2022;15(9):14–19. [Eliseev MS, Cheryomushkina EV, Krasnenko SO, Aristova MV. Use of anakinra in treatment of combination of calcium pyrophosphate deposition disease and gout (clinical observation). *Medical Alphabet*. 2022;15(9):14–19 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2022-15-14-19
- Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–241. doi: 10.1038/nature04516
- Rider P, Carmi Y, Guttman O, Braiman A, Cohen I, Voronov E, et al. IL-1α and IL-1β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J Immunol*. 2011;187(9):4835–4843. doi: 10.4049/jimmunol.1102048
- Boraschi D, Italiani P, Weil S, Martin MU. The family of the interleukin-1 receptors. *Immunol Rev*. 2018;281(1):197–232. doi: 10.1111/imr.12606
- Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8–27. doi: 10.1111/imr.12621
- Roberge CJ, de Médicis R, Dayer JM, Rola-Pleszczynski M, Naccache PH, Poubelle PE. Crystal-induced neutrophil activation. V. Differential production of biologically active IL-1 and IL-1 receptor antagonist. *J Immunol*. 1994;152(11):5485–5494.
- Pascart T, Norberciak L, Ea HK, Graf S, Guggenbuhl P, Lioté F. Difficult-to-treat gout flares: Eligibility for interleukin-1 inhibition in private practice is uncommon according to current EMA approval. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2181–2187. doi: 10.1093/rheumatology/kez203
- Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of IL-1-targeted biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol*. 2022;13:888392. doi: 10.3389/fimmu.2022.888392
- Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1β) — прорыв в возможностях противоспалительной терапии при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):428–431. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):428–431 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1255
- So A, De Meulemeester M, Pikhak A, Yücel AE, Richard D, Murphy V, 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(10):3064–3076. doi: 10.1002/art.27600
- Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhak A, Yücel AE, Richard D, Murphy V, 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(2):R53. doi: 10.1186/ar3297
26. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona A, 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):1839-1848. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908
 27. van Poppel PC, van Asseldonk EJ, Holst JJ, Vilsbøll T, Netea MG, Tack CJ. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1269-1273. doi: 10.1111/dom.12357
 28. 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 furtherly followed-up in the TRACK study, a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(2):403-406. doi: 10.55563/clinexprheumatol/phsqg7
 29. Loustau C, Rosine N, Forien M, Ottaviani S, Juge PA, Lioté F, et al. Effectiveness and safety of anakinra in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease or kidney transplantation: A multicentre, retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2018;85(6):755-760. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.015
 30. Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Inhibition of Interleukin-1 β and reduction in atherothrombotic cardiovascular events in the CANTOS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1660-1670. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.011
 31. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM, et al. Relationship of interleukin-1 β blockade with incident gout and serum uric acid levels: Exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):535-542. doi: 10.7326/M18-1167
 32. Khani E, Shahrabi M, Rezaei H, Pourkarim F, Afsharirad H, Solduzian M. Current evidence on the use of anakinra in COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2022;111:109075. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109075

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Елисеев М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>