

# Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 $\beta$ канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола

Елисеев М.С., Желябина О.В., Мукагова М.В., Насонов Е.Л.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

*Ингибитор интерлейкина (ИЛ) 1 канакинумаб может быть эффективен для купирования острого приступа подагры и профилактики обострения артрита. Однако недостаточно данных об использовании этого препарата для купирования и профилактики артрита у больных, резистентных к другой противовоспалительной терапии.*

*Цель исследования – оценка эффективности ингибитора ИЛ1 $\beta$  канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой, резистентных к традиционной противовоспалительной терапии, для купирования артрита и профилактики обострений при подборе оптимальной дозы аллопуринола.*

*Материал и методы.* Проведено открытое проспективное исследование 20 больных хронической тофусной подагрой, средний возраст – 54,5 $\pm$ 12,7 года. Сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) – 486,3 $\pm$ 135,2 мкмоль/л. Критерии включения: кристаллефицированная подагра, артриты более 5 суставов, неэффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК), колхицина при приеме более 1 мес, более 4 приступов артрита в год. Критерии исключения: хроническая болезнь почек  $\geq$ 3 стадии, инфекционные заболевания.

*Всем пациентам вводили канакинумаб 150 мг, однократно подкожно. За 1 день до инъекции прием НПВП или/и колхицина был прекращен. Оценивали число припухших и болезненных суставов, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до, через 14 и 120 дней после инъекции, изменение индексов SF-36v1 и HAQ перед инъекцией и через 120 дней. Через 14 дней после инъекции канакинумаба всем больным назначали аллопуринол, дозу которого подбирали индивидуально, начиная со 100 мг/сут, с последующим увеличением на 100 мг/сут каждые 2 нед (не более 800 мг/сут) до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л).*

*Результаты.* Через 14 дней после инъекции канакинумаба у 8 (40%) больных артриты купировались, потребность в приеме НПВП оставалась у 3 пациентов. Число припухших суставов уменьшилось через 14 дней с 12 [5; 16] до 3 [0; 4] ( $p < 0,001$ ), число болезненных суставов – с 10 [1; 25] до 4 [0; 15], боль по ВАШ – с 60 до 24 мм [10; 30], сывороточный уровень СРБ, определенного высокочувствительным методом, – с 29 [1,8; 168] до 7,6 [0,2; 41] мг/л. Через 120 дней снижение показателей сохранялось у большинства больных, достоверно улучшились: физический компонент здоровья (PCS) с 39 $\pm$ 6,9 до 44,5 $\pm$ 9,4 ( $p = 0,04$ ), психологический компонент здоровья (MCS) с 52,6 $\pm$ 7,6 до 55,6 $\pm$ 8,2 ( $p = 0,01$ ); индекс HAQ уменьшился с 1 [0,1; 1,5] до 0,7 [0; 0,9] ( $p = 0,049$ ). У 10 больных приступов артрита не отмечалось. По 1 приступу артрита было у 7 больных, 2 приступа – у 3. Целевой сывороточный уровень МК достигнут у 17 (85%) больных, у 12 (60%) пациентов он составлял <300 мкмоль/л. Медиана доз аллопуринола – 400 [300; 600] мг/сут. Потребность в НПВП к моменту завершения исследования сохранялась у 4 (20%) больных.

*Заключение.* У больных тяжелой подагрой, резистентных к терапии НПВП, колхицином и ГК, применение канакинумаба – эффективный метод лечения артрита и профилактики острых атак при терапии аллопуринолом. Использование высоких доз аллопуринола приводит к таргетному снижению сывороточного уровня МК у большинства пациентов.

**Ключевые слова:** подагра; ингибитор интерлейкина 1 $\beta$  канакинумаб; аллопуринол.

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

**Для ссылки:** 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.

**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**

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Mukagova M.V., Nasonov E.L.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

*The interleukin (IL)-1 $\beta$  inhibitor canakinumab may be effective in relieving an acute gout attack and in preventing an arthritis exacerbation. However, there are insufficient data on the use of this agent to abolish and prevent arthritis in patients who are resistant to another anti-inflammatory therapy.*

**Objective:** to evaluate the efficacy of the interleukin (IL)-1 $\beta$  inhibitor canakinumab in patients with chronic tophaceous gout, who are resistant to traditional anti-inflammatory therapy, in order to abolish arthritis and to prevent its exacerbations when adjusting the optimal dose of allopurinol.

**Subjects and methods.** An open-labeled prospective study was conducted in 20 patients (mean age, 54.5 $\pm$ 12.7 years) with chronic tophaceous gout. Serum uric acid (UA) levels were 486.3 $\pm$ 135.2  $\mu$ mol/l. The inclusion criteria were crystal-verified gout; arthritis affecting more than 5 joints; inefficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids (GCs), or colchicine when used for over a month; more than 4 arthritis attacks during year. The exclusion criteria were Stage  $\geq$ 3 chronic kidney disease, infectious diseases.

All the patients received a single subcutaneous injection of canakinumab 150 mg. NSAIDs and/or colchicine was discontinued a day before the injection. The number of swollen and tender joints and visual analogue scale (VAS) pain intensity were estimated before and 14 and 120 days after the injection; SF-36v1 and HAQ changes were assessed before and 120 days after the injection. 14 days after the injection, all the patients were given allopurinol, the dosage of which was individually adjusted, by starting on 100 mg/day and subsequently increasing by 100 mg/day every 2 weeks (not more than 800 mg/day) until the goal UA level (<360  $\mu$ mol/l) was reached.

**Results.** 14 days after canakinumab injection, arthritis was abolished in 8 (40%) patients and 3 patients needed to continue NSAID therapy. Following 14 days of the injection, there was a decline in the number of swollen joints from 12 [5; 16] to 3 [0; 4] ( $p < 0.001$ ), that of tender joints from 10 [1; 25] to 4 [0; 15], VAS pain from 60 to 24 [10; 30] mm, and high-sensitivity serum C-reactive protein from 29 [1.8; 168] to 7.6 [0.2; 41] mg/l. After 120 days, the decline in the indicators remained in the majority of the patients; there were significant improvements in physical component summary (PCS) from 39 $\pm$ 6.9 to 44.5 $\pm$ 9.4 ( $p = 0.04$ ), mental component summary (MCS) from 52.6 $\pm$ 7.6 to 55.6 $\pm$ 8.2 ( $p = 0.01$ ); HAQ scores decreased from 1 [0.1; 1.5] to 0.7 [0; 0.9] ( $p = 0.049$ ). No attacks of arthritis were observed in 10 patients. Seven and 3 patients had 1 and 2 arthritis attacks, respectively. 17 (85%) patients achieved the goal serum UA level; the latter was <300  $\mu$ mol/l in 12 (60%) patients. Median allopurinol dosage was 400 [300; 600] mg/day. By the completion of the study, 4 (20%) patients required continued NSAID therapy.

**Conclusion.** The use of canakinumab in patients with severe gout, who are resistant to therapy with NSAIDs, colchicine, and GCs, is an effective method to treat arthritis and to prevent acute arthritis attacks during allopurinol therapy. The administration of high-dose allopurinol causes a target reduction in serum UA levels in most patients.

**Key words:** gout; interleukin (IL) 1 $\beta$  inhibitor canakinumab; allopurinol.

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

**For reference:** Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Mukagova M.V., Nasonov E.L. 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.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-16-22>

Благодаря разработке и внедрению в клиническую практику новых антигиперурикемических препаратов в лечении подагры наметился прогресс. Однако эпидемиологические данные свидетельствуют не только о росте распространенности этого заболевания, но и о плохом контроле за его проявлениями у большей части пациентов [1, 2]. В результате больные продолжают нести «бремя подагры» сначала в виде острых приступов артрита, а затем – хронического артрита, тофусной подагры, что приводит к ухудшению качества жизни и работоспособности [3–5]. Именно купирование артрита является одной из важнейших задач лечения подагры, поскольку суставы являются основной мишенью поражения, а артрит при подагре относят к числу наиболее болезненных состояний [6]. Для купирования приступов артрита используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин и глюкокортикоиды (ГК) [7]. Однако в случае рефрактерности или противопоказаний к традиционной противовоспалительной терапии, особенно при полиартикулярном поражении, хроническом артрите, тофусной форме подагры, может возникать потребность в использовании более действенных препаратов – биологических агентов, имеющих конкретные «точки приложения» при подагрическом артрите [8]. Кроме того, в первые месяцы терапии уратснижающими препаратами, без назначения которых невозможно адекватное лечение подагры, в результате ремоделирования кристаллов мочевой кислоты (МК) при их растворении возможны более частые обострения артрита [9]. Это диктует необходимость длительного применения противовоспалительной терапии с целью профилак-

тики обострений артрита в первые месяцы после назначения антигиперурикемических препаратов [10, 11].

Альтернативой стандартной противовоспалительной терапии могут быть препараты, действие которых направлено на ингибирование интерлейкина 1 (ИЛ1), провоспалительного цитокина, играющего ведущую роль в развитии подагрического артрита. Синтез ИЛ1 индуцируется кристаллами МК через систему Toll-подобных рецепторов, расположенных на поверхности моноцитов и мононуклеарных клеток синовиальной оболочки, путем активации цитозольного белка NLRP3 (криопирин). Белок NLRP3 в свою очередь активирует каспазу 1, под действием которой образуется активная форма ИЛ1 $\beta$ , вовлекающая различные типы клеток эффекторов воспаления, запуская каскад клеточных иммунных реакций, в том числе миграцию нейтрофилов в очаг воспаления и синтез других зрелых форм провоспалительных белков. Было показано, что селективная блокада ИЛ1 $\beta$  эффективно уменьшает боль, воспаление и риск рецидивов обострений у пациентов с острым подагрическим артритом, а также риск повторных обострений при назначении уратснижающих препаратов [12, 13].

Недавно нами был опубликован первый в Российской Федерации опыт клинического применения препарата канакиномаб, представляющего собой человеческие моноклональные антитела IgG1/к-изотипа к ИЛ1 $\beta$ , у больного с тяжелой тофусной подагрой, резистентной к стандартной противовоспалительной терапии [14]. Полученные положительные результаты послужили основанием для проведения данного исследования.

**Цель** настоящей работы – оценка эффективности и безопасности применения канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой, резистентных к традиционной противовоспалительной терапии, а также изучение профилактического влияния препарата на риск развития артрита при титровании дозы аллопуринола.

**Материал и методы.** В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проведено открытое проспективное исследование эффективности и безопасности канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой с неэффективностью и/или непереносимостью предшествующей противовоспалительной терапии. Кроме того, оценивали возможность достижения у них целевого уровня МК путем титрования дозы аллопуринола, согласно рекомендациям EULAR [10].

**Критерии включения** в исследование: взрослые мужчины и женщины (старше 18 лет) с хронической тофусной подагрой, кристаллверифицированной; негативная культура синовиальной жидкости, неэффективность НПВП (постоянный прием более 4 нед) или наличие абсолютных противопоказаний к приему НПВП, колхицина и ГК, стабильные дозы принимаемых более 3 мес препаратов (антигипертензивные, противодиабетические, липидснижающие).

**Критерии исключения:** прием антигиперурикемических препаратов, активные или рекуррентные инфекции, отказ от пункции сустава; беременность, кормление грудью; отказ от использования эффективных методов контрацепции (для женщин детородного возраста); системные заболевания соединительной ткани, псориатический артрит или любое другое сопутствующее ревматическое заболевание, протекающее с симптомами артрита; гиперчувствительность к канакинумабу или аллопуринолу либо любому из компонентов указанных препаратов; гипоплазия костного мозга, включая лейкопению, тромбоцитопению или анемию; язва желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); вакцинация с использованием живых вакцин; синдромы иммунной недостаточности.

Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включено 20 больных подагрой: 3 (15%) женщины и 17 (85%) мужчин, средний возраст –  $54,5 \pm 12,7$  года. У всех больных диагноз подтвержден выявлением кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или содержанием тофусов методом поляризационной микроскопии (микроскоп Olympus CX31-P).

Всем больным, включенным в исследование, на первом этапе однократно вводили канакинумаб 150 мг подкожно. За 1 день до инъекции больные прекращали прием НПВП и/или колхицина. Через 14 дней после введения всем больным назначали аллопуринол, дозу которого подбирали индивидуально, путем титрования, начиная со 100 мг/сут, с последующим увеличением на 100 мг/сут каждые 2 нед до достижения целевого уровня МК ( $<360$  мкмоль/л). Максимальная доза аллопуринола составляла 800 мг/сут. Первый этап исследования включал скрининговый визит (накануне введения канакинумаба), осмотр в 1-й, а затем на 2-й, 7-й и 14-й день после введения. На 14-й день оценивали эффективность канакинумаба. Далее, на втором этапе (визиты после назначения аллопуринола), больных осматривали каждые 2 нед. Через  $120 \pm 3$  дня проводили окончательную оценку возможности достижения целевого уровня урикемии.

В течение исследования больные при необходимости принимали перорально парацетамол в максимальной суточ-

ной дозе 3000 мг (не более 1000 мг на прием, не более 3 раз в сутки), при развитии обострения артрита – НПВП, использование которых они фиксировали в дневнике приема лекарств. Потребность в дополнительной противовоспалительной терапии оценивали при каждом визите. Дополнительные инъекции канакинумаба, инъекционных форм ГК в течение исследования не проводились.

При осмотре больного оценивали клинические проявления заболевания: число припухших (ЧПС) и число болезненных (ЧБС) суставов, наличие и число подкожных тофусов, наличие боли в покое и при движении (по визуальной аналоговой шкале – ВАШ, мм), а также показатели качества жизни по опросникам SF-36v1 и HAQ перед инъекцией и через 120 дней наблюдения. Оценивали потребность в анальгетической и противовоспалительной терапии, а также нежелательные реакции (НР). Лабораторные исследования (клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, уровень СРБ, который определяли количественно высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом – вчСРБ, мг/л), проводили перед введением канакинумаба, а затем на 2, 7, 14-й и 120-й день после инъекции; исследование суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации осуществляли перед введением препарата, на 14-й и 90-й день после инъекции; определение сыровоточного уровня МК, трансаминаз, креатинина, мочевины выполняли каждые 2 нед амбулаторно в период титрования дозы аллопуринола.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft/Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ( $M \pm SD$ ) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала ( $Me [Q_1; Q_3]$ ). В процессе статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерий Манна–Уитни, для оценки значимости изменений показателей – критерий Уилкоксона. Сравнение качественных показателей проводили с помощью критерия Пирсона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** У всех 20 пациентов имелось тяжелое течение подагры. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Средняя длительность заболевания на момент скрининга составила  $14,6 [10,1; 18,8]$  года. Артрит на момент включения наблюдался у всех 20 (100%) больных, артрит более 5 суставов – у 16 (80%). У всех больных сыровоточный уровень МК превышал целевые значения, отмечались подкожные тофусы (медиана –  $12 [8; 18]$  тофусов).

Все больные на момент включения в исследование непрерывно принимали НПВП (более 4 нед), 6 пациентов, помимо НПВП, получали колхицин и/или ГК. Еще 4 больных ранее использовали колхицин и ГК (бетаметазон или триамцинолон в виде внутримышечных инъекций), однако без эффекта.

Интенсивность боли по ВАШ варьировала от 40 до 90 мм (медиана –  $60 \pm 19$  мм). Средний сыровоточный уровень вчСРБ составил  $28,2 \pm 18,1$  г/дл.

Характерной особенностью пациентов была крайне высокая коморбидность. Так, все больные страдали артериальной гипертензией (АГ), среди других коморбидных заболеваний наиболее часто определялись: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 8 (40%) больных, ожирение – у 7 (35%), хроническая болезнь почек (ХБП)  $\geq 3$  стадии (скорость клу-

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

бочковой фильтрации – СКФ <60 мл/мин) – у 6 (30%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 5 (25%). В регулярном приеме диуретиков нуждались 6 (30%) больных, каждый 2-й принимал препараты ацетилсалициловой кислоты. Гиперхолестеринемия (сывороточный уровень холестерина – ХС >200 мг/дл) выявлена у 13 (65%) больных.

Динамика клинических проявлений подагры, оцененная через 2, 7 и 14 дней после инъекции канакинумаба, свидетельствовала об эффективности препарата у всех больных: к 14-му дню у 9 (45%) пациентов артрит купировался полностью, потребность в приеме противовоспалительных препаратов сохранялась только у 3 пациентов, интенсивность боли, ЧПС и ЧБС уменьшились у всех больных (табл. 2). Интенсивность боли по ВАШ снизилась в среднем в 2,5 раза, сывороточный уровень вЧСРБ – в 3 раза. Таким образом, ни один больной не был исключен из исследования после первого этапа и достигнутый результат позволил инициировать подбор дозы аллопуринола у всех больных.

В результате титрования дозы аллопуринола достичь целевого уровня МК удалось у 17 (85 %) пациентов, т. е. у подавляющего большинства. Доза препарата при этом варьировала и составила 600 мг у 8 больных, 500 мг у 1, 400 мг у 6 и 300 мг у 2. Из 3 больных, у которых не была достигнута нормоурикемия, 1 принимал аллопуринол в максимальной дозе 800 мг/сут (уровень МК снизился с 641 до 406 мкмоль/л). У 1 больной при приеме препарата в дозе 200 мг/сут отмечено развитие дерматита и препарат был отменен. Еще у 1 больного при назначении 300 мг/сут аллопуринола наблюдалось повышение печеночных ферментов более чем в 3 раза. У 12 из 20 больных на момент завершения исследования сывороточный уровень МК был <300 мкмоль/л. Медиана дозы аллопуринола у 18 больных, которые продолжали принимать препарат к моменту завершения исследования, составила 400 [300; 600] мг/сут. Среднее снижение сывороточного уровня МК у них составило 65,8% (с 496,2±98,1 мкмоль/л на момент начала приема препарата до 299 [181; 414] мкмоль/л через 120 дней после начала исследования).

У 10 больных приступов артрита не отмечалось. По 1 приступу артрита за время наблюдения развилось у 7 больных, 2 приступа – у 3. Потребность в НПВП к моменту завершения исследования сохранялась только у 4 больных, у 2 из них целевой уровень МК не был достигнут.

Тяжелых НР при применении канакинумаба не наблюдалось. Среди НР у 5 пациентов отмечены миалгии, оссалгии, которые купированы приемом парацетамола. У 1 больного через 2 нед после инъекции препарата возникла острая респираторная вирусная инфекция.

Динамика показателей качества жизни по опросникам SF-36, HAQ и индексу EQ-5D представлена в табл. 3. Как видно из данных таблицы, к 120-му дню наблюдения по сравнению с первоначальным обследованием качество жизни по стандартизованному шкалам опросника SF-36 достоверно улучшилось по всем показателям, кроме общего состояния здоровья, жизнеспособности и ролевого эмоционального функционирования. Имели положительную динамику, но были статистически не значимы различия с первоначальными показателями качества жизни по опроснику HAQ и индексу EQ-5D.

**Обсуждение.** Вариантов лечения артрита при подагре немного, несмотря на широкий выбор препаратов. Применение НПВП, ГК и колхицина у таких пациентов имеет дав-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных подагрой (n=20)

Параметр	Значение
Возраст, годы, M±SD	53,8±12,3
Длительность заболевания, годы, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	14,6 [10,1; 18,8]
Прием аллопуринола, n (%)	–
Артрит на момент исследования, n (%)	20 (100)
ЧПС, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	12 [5; 16]
Вовлечение >5 суставов, n (%)	16 (80)
≥4 приступов артрита в год, n (%)	10 (50)
Сывороточный уровень вЧСРБ, мг/дл, M±SD	28,2±18,1
Сывороточный уровень вЧСРБ >5,0 мг/дл, n (%)	18 (90)
Сывороточный уровень МК, мкмоль/л, M±SD	486,3±135,2
Нормоурикемия <360 мкмоль/л, n (%)	–
Подкожные тофусы, n (%)	20 (100)
Число тофусов, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	12 [8; 18]
НПВП >4 нед, n (%)	20 (100)
НПВП + колхицин, n (%)	2 (10)
НПВП + ГК, n (%)	3 (15)
НПВП + колхицин + ГК, n (%)	1 (5)
Боль, ВАШ, мм, M±SD	59,5±19,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	28,5±4,8
Ожирение, n (%)	7 (35)
АГ, n (%)	20 (100)
СД 2-го типа, n (%)	2 (10)
ИБС, n (%)	8 (40)
ХСН, n (%)	5 (25)
ХБП >2 стадии (СКФ<60 мл/мин), n (%)	6 (30)
Нефролитиаз, n (%)	9 (45)
Гиперхолестеринемия >200 мг/дл, n (%)	13 (65)
Салицилаты, n (%)	10 (50)
Диуретики, n (%)	6 (30)
Употребление алкоголя, n (%)	2 (10)

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет.

нюю историю и, казалось бы, должно быть досконально изучено. Однако при несомненной эффективности такой терапии, ее возможности и безопасность не до конца исследованы [7]. Более того, имеющийся опыт позволяет судить об эффектах указанных препаратов, как правило, по данным «рафинированных» исследований, в которых сущест-

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Динамика клинических проявлений у больных подагрой через 2 нед после подкожного введения 150 мг канакиумаба (n=20)

Параметр	Исходно (I)	Через 7 дней (II)	Через 14 дней (III)	p <sub>I-II</sub>	p <sub>I-III</sub>	p <sub>II-III</sub>
Артрит на момент исследования, n (%)	20 (100)	7 (35)	3 (15)	>0,001	>0,001	>0,001
ЧПС, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	12 [5; 16]	7 [0; 10]	2,5 [0; 10]	>0,001	>0,001	0,22
ЧБС, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	10,24 [1; 25]	4 [0; 14]	4 [0; 14]	0,001	0,001	0,077
Сывороточный уровень вчСРБ, мг/дл, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	29,24 [1,8; 168]	13,84 [0,2; 158]	7,6 [0,2; 41,2]	>0,001	0,003	0,06
Сывороточный уровень вчСРБ >5,0 мг/дл, n (%)	18 (90)	7 (35)	6 (30)	>0,001	0,001	1,0
Вовлечение >5 суставов, n (%)	16 (80)	4 (20)	3 (15)	>0,001	>0,001	0,67
Боль, ВАШ, мм, M±SD	60±19	28±10	24±15	0,001	0,001	0,003

Таблица 3. Динамика показателей качества жизни через 17 нед наблюдения (n=20)

Показатели качества жизни	Исходно (I)	Через 120 дней (II)	p <sub>I-II</sub>
Шкалы SF-36, M±SD:			
физический компонент здоровья	39,00±6,87	44,47±9,35	0,04
психологический компонент здоровья	52,57±7,61	55,55±8,16	0,01
физическое функционирование	38,29±11,61	43,24±11,16	0,02
ролевое физическое функционирование	44,67±9,33	49,83±10,19	0,004
интенсивность боли	41,12±5,10	48,36±10,18	0,0008
общее здоровье	45,57±6,40	47,12±7,56	0,81
жизнеспособность	47,36±9,05	48,79±9,73	0,18
социальное функционирование	44,27±5,7	54,27±11,02	0,01
ролевое эмоциональное функционирование	49,26±11,96	53,24±10,77	0,68
психологическое здоровье	51,00±7,41	53,09±9,13	0,009
HAQ, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	1 [0,1; 1,5]	0,7 [0; 1,65]	0,05
EQ, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	0,6 [0,52; 0,85]	0,7 [0,5; 0,9]	0,57

вовали ограничения для включения больных тяжелой тофусной подагрой с поражением большого числа суставов, многими сопутствующими заболеваниями и т. д.

Еще более усложняет задачу лечения высокая коморбидность у больных подагрой, предопределяющая наличие противопоказаний к применению отдельных препаратов и риск развития тяжелых НР, связанных с их назначением [15].

Для купирования подагрического артрита недавно начали использовать препараты, воздействующие на ИЛ1. Один из них — канакиумаб, был выбран нами в качестве альтернативы стандартной противовоспалительной терапии в случае ее несостоятельности. К достоинствам этого препарата можно отнести большую продолжительность действия и непосредственное ингибирование ИЛ1 $\beta$ , а не рецепторов к нему, и максимальную эффективность в отношении боли и воспаления, превышающую таковую ГК и колхицина [7, 16, 17]. Однако отсутствие эффекта стандартной противовоспалительной терапии, высокий риск осложнений, а у ряда пациентов и пренебрежение противопоказаниями к приему НПВП, было не единственной сложностью. Так, фоку-

сируюсь на купировании артрита при неэффективности НПВП (треть больных, помимо НПВП принимали колхицин или/и ГК), мы не могли не задаваться вопросом: что делать дальше? Необходимость приема антигиперурикемических препаратов была очевидна, но такой возможности исходно у нас не было: во-первых, антигиперурикемическую терапию целесообразно начинать не ранее чем через 2 нед после купирования артрита [18], во-вторых, в течение первых недель и месяцев после начала такой терапии повышался риск обострений артрита у больных хронической подагрой [16]. Мы предположили, что назначение канакиумаба позволит решить обе задачи, тем более что есть опыт профилактики обострений при применении этого препарата параллельно с подбором антигиперурикемической терапии [19]. Решено было назначать аллопуринол после прохождения пика действия канакиумаба, когда удастся достичь стойкого противовоспалительного эффекта. И действительно, хотя уменьшение боли, ЧПС и ЧБС отмечалось уже на 2-е сутки после введения препарата, максимальный эффект был зарегистрирован именно к концу 2-й недели. Параллельно клиническому улучшению происходило и снижение

сывороточного уровня вчСРБ, что также характерно для канакинумаба и рассматривается в качестве возможного метода подавления хронического воспаления с целью профилактики атеросклероза [20–22].

Оправдались наши ожидания и в отношении возможности профилактики обострений артрита: у половины больных острых приступов не возникло, в противном случае артрит купировался коротким курсом терапии НПВП, и только у 3 больных сохранялась потребность в приеме НПВП к концу исследования. N. Schlesinger и соавт. [23] провели 16-недельное исследование больных, принимавших либо различные дозы канакинумаба, либо колхицин. Как показали результаты исследования, средняя частота обострений артрита при применении 100 или 300 мг канакинумаба составила 0,23, а колхицина – 0,75.

Несколько большая частота обострений в нашем исследовании объясняется тем, что мы включали больных только с полиартикулярным артритом, причем резистентных к терапии НПВП, а в исследовании N. Schlesinger и соавт. среди пациентов, которым назначали канакинумаб, полиарткулярный артрит был только у 29,9%. Кроме того, в нашем случае всем пациентам проводилось титрование дозы аллопуринола до достижения целевого уровня, в то время как в описанном выше исследовании около 15% пациентов препарат получали до начала исследования, его доза была стандартной (300 мг/сут) и не менялась на протяжении всего периода наблюдения. Однако, как и в нашем исследовании, в работе N. Schlesinger и соавт., достигнутый клинический эффект отождествлялся с улучшением показателей качества жизни.

Другим важным результатом нашей работы было достижение большинством больных целевого уровня МК, однако только в 3 случаях мы смогли добиться этого при назначе-

нии низких доз аллопуринола ( $\leq 300$  мг/сут). Интересно, что возможности препарата в отношении как достижения нормоурикемии, так и редукции тофусов, частоты приступов артрита изучены недостаточно и уровень доказательности подобных исследований колеблется от низкого до умеренного [24]. Результаты последнего Кокрановского обзора [24] позволяют констатировать сопоставимое влияние аллопуринола и бензбромарона на сывороточный уровень МК, больший антигиперурикемический эффект аллопуринола по сравнению с плацебо и меньший по сравнению с фебуксостатом. Тем не менее исследований, в которых сравнивались бы максимально высокие дозы аллопуринола и других препаратов, мы не обнаружили.

У 2 (10%) пациентов лечение аллопуринолом было прекращено из-за развития НР. И хотя в целом по безопасности аллопуринол не уступает другим антигиперурикемическим средствам, данных о безопасности его высоких доз, особенно при длительном лечении, пока недостаточно [25].

К основным ограничениям исследования следует отнести отсутствие группы сравнения. Однако мы не формировали ее по этическим соображениям и включали в исследование только наиболее тяжелых больных с заведомой неэффективностью проводившейся ранее противовоспалительной терапии, у которых назначение канакинумаба было безальтернативным.

**Заключение.** Таким образом, наш опыт применения ингибитора ИЛ1 $\beta$  канакинумаба у пациентов с хронической тофусной подагрой позволяет считать перспективным купирование артрита и его последующую профилактику при назначении антигиперурикемической терапии, даже в случае резистентности к другим противовоспалительным препаратам. Полагаем также, что необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности высоких доз аллопуринола.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan 15. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463. Epub ahead of print.
2. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3<sup>rd</sup>, Gelber AC. Gout, Urate Lowering Therapy and Uric Acid Levels among US Adults. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep 8. doi: 10.1002/acr.22469. Epub ahead of print.
3. Taylor WJ, House M, Horne A, et al. The Work Instability Scale predicts absenteeism in people with gout and suggests a higher risk for those in manual occupations. *J Clin Rheum*. 2012;18(8):405–410.
4. Khanna PP, Nuki G, Bardin T, et al. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2012 Sep 22;10:117. doi: 10.1186/1477-7525-10-117
5. Мукагова МВ, Барскова ВГ, Елисеев МС. Особенности качества жизни больных подагрой. Доктор.ру. 2014;4(92):60–3. [Mukagova MV, Barskova VG, Eliseev MS. Features of quality of life in patients with gout. *Doktor.ru*. 2014;4(92):60–3. (In Russ.)].
6. Montecucco C, Cavagna L, Caporali R. Pain and rheumatology: an overview of the problem. *Eur J Pain Suppl*. 2009;3(2):105–9.
7. Wechalekar MD, Vinik O, Moi JH, et al. The Efficacy and Safety of Treatments for Acute Gout: Results from a Series of Systematic Literature Reviews Including Cochrane Reviews on Intraarticular Glucocorticoids, Colchicine, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, and Interleukin-1 Inhibitors. *J Rheumatol Suppl*. 2014; 92:15–15.
8. Cavagna L, Taylor WJ. The emerging role of biotechnological drugs in the treatment of gout. *Biomed Res Int*. 2014;2014:264859.
9. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Evil humors take their toll as innate immunity makes gouty joints TREM-ble. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:383–6.
10. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1312–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055269>
11. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):328–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
12. CHMP post-authorisation summary of positive option for Ilaris. First published 18/01/2013. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001109/smops/Positive/human\\_smop\\_000473.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001109/smops/Positive/human_smop_000473.jsp&mid=WC0b01ac058001d127)
13. 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 Jul;70(7):1264–71. doi:10.1136/ard.2010.144063. Epub 2011 May 3.
14. Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 $\beta$  канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):99–101. [Eliseev MS,

- Zhelyabina 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: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-99-101>
15. 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.
16. 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.
17. Bardin T, So A, Alten R, et al. Efficacy and Safety of Canakinumab Vs Triamcinolone Acetonide in Patients with Gouty Arthritis Unable to Use Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Colchicine, and On Stable Urate Lowering Therapy (ULT) or Unable to Use ULT. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(10(Suppl)):S811–S812.
18. Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, et al. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2014 Dec 18. Epub ahead of print.
19. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-11 inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*. 2011; 162(4):597–605.
20. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-11 inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012; 126(23):2739–48.
21. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-11 inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*. 2011; 162(4):597–605.
22. Bardin T, Schlesinger N, Alten R, et al. Surrogate markers of comorbidities: impact of canakinumab versus triamcinolone acetonide in acute gouty arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl3):182.
23. Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhlak A, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthr Res Ther*. 2011;13:R53. doi: 10.1136/ard.2010.144063
24. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 14;10:CD006077. doi: 10.1002/14651858.CD006077.pub3.
25. Ferraz MB, O'Brien B. A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in non-tophaceous recurrent gouty arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22(5):908–14.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.