

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

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

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

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

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев
elismax@ramber.ru

Contact:
Maksim Eliseev
elismax@ramber.ru

Поступила 16.01.14

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

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

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

EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF CANAKINUMAB, AN INTERLEUKIN 1 β INHIBITOR, IN A PATIENT WITH CHRONIC TOPHACEOUS GOUT

M.S. Eliseev, O.V. Zhelyabin, **V.G. Barskova**, E.L. Nasonov

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

Keywords: gout; canakinumab; arthritis, uric acid.

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

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

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

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

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

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

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

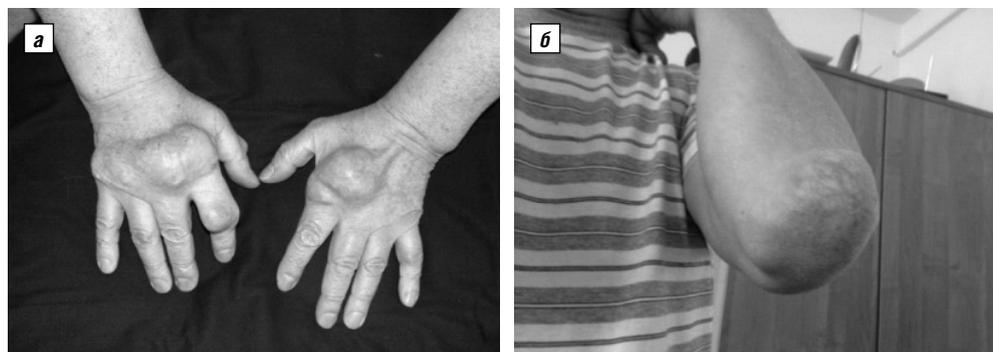


Рис. 1. Больной Е. до введения канакинумаба: а – тофусы в области суставов кистей; б – артрит локтевого сустава, тофусы в области сустава

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

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

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

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

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

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

Обсуждение

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

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

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

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

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

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

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

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

Примечание. СРБ – С-реактивный белок

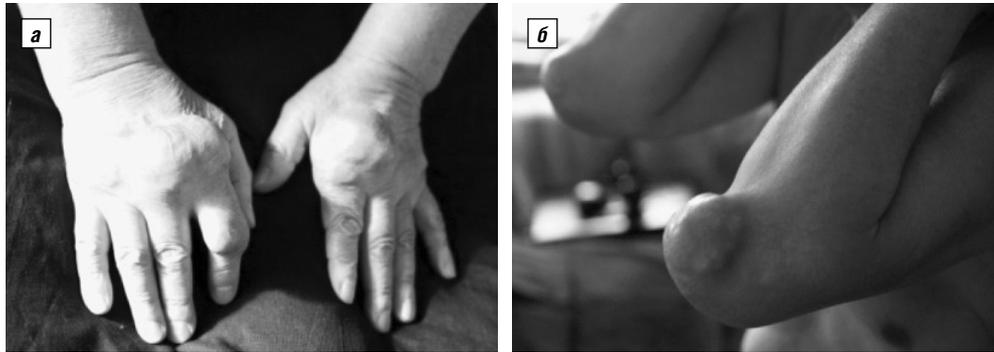


Рис. 2. Больной Е. через 14 дней после введения канакинумаба: *а* – тофусы в области суставов кистей; *б* – тофусы в области локтевых суставов, артрит левого локтевого сустава купирован

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Silva L, Miguel ED, Peiteado D, et al. Compliance in gout patients. *Acta Reumatol Port.* 2010;35(5):466–74.
- Schlesinger N, Thiele RG. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1907–12. DOI: 10.1136/ard.2010.128454.
- Primatesta P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:103. DOI: 10.1186/1471-2474-12-103.
- Барскова ВГ, Елисейев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(6):15–8. [Barskova VG, Eliseyev MS, Denisov IS, et al. The rate of metabolic syndrome and comorbidities in patients with gout: data of a multicenter trial. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):15–8.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1287>.
- Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE, Lawrence Edwards N. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Med.* 2010;26(12):2813–21. DOI: 10.1185/03007995.2010.533647.
- 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.
- Ferraz MB, O'Brien B. A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in nontophaceous recurrent gouty arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22(5):908–14.
- So A, de Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3064–76. DOI: 10.1002/art.27600.
- Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1839–48. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200908.
- Sunkureddi P, Bardin T, Alten R, et al. Efficacy and safety of canakinumab in gouty arthritis patients with chronic kidney disease stage ≥ 3 . *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):447. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200908.

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

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

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

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