

# Применение препарата Ремикейд® у больных хронической тофусной подагрой: теоретические предпосылки и оценка собственного опыта

М.С. Елисейев, И.С. Денисов, В.Г. Барскова  
НИИ ревматологии РАМН, Москва

Статья посвящена клиническому опыту применения препарата Ремикейд® — ингибитора ФНО  $\alpha$  — у больных хронической тофусной подагрой, резистентной к терапии глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Отмечен хороший продолжительный клинический эффект препарата, заключающийся в уменьшении числа болезненных и припухших суставов, что подтверждает теоретическое обоснование применения антицитокиновых препаратов, в частности ингибиторов ФНО  $\alpha$ , у больных подагрой.

**Ключевые слова:** подагра, ингибитор ФНО  $\alpha$ .

**Контакты:** Максим Сергеевич Елисейев [elictax@rambler.ru](mailto:elictax@rambler.ru)

## USE OF REMICADE® IN PATIENTS WITH CHRONIC TOPHACEOUS GOUT: THEORETICAL RATIONALE AND ASSESSMENT OF OWN EXPERIENCE

M.S. Eliseyev, I.S. Denisov, V.G. Barskova  
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper deals with the clinical experience in using Remicade®, a tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitor, in patients with chronic tophaceous gout resistant to therapy with glucocorticoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The agent is noted to have a good long-acting clinical effect in reducing the number of tender and swollen joints, as confirmed by the theoretical rationale for the use of anti-cytokine agents, TNF- $\alpha$  inhibitors in particular, in gouty patients.

**Key words:** gout, tumor necrosis factor- $\alpha$ .

Подагра — системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Лечение подагры можно условно разделить на две составляющие: антигиперурикемическую терапию и симптоматическое лечение артрита. Однако выбор методов купирования подагрического артрита весьма ограничен. С этой целью назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин, глюкокортикоиды (ГК) [2]. Однако в ряде случаев прием этих препаратов может сдерживаться наличием сахарного диабета, артериальной гипертензии, синдрома Иценко—Кушинга, тяжелого поражения почек, а их эффективность, особенно у больных с хроническим артритом, не всегда достаточна. Поэтому поиск новых методов лечения артрита у таких больных остается крайне актуальным.

Одним из перспективных направлений в лечении острого подагрического артрита является применение биологических агентов. Наиболее широко используемыми и хорошо изученными на сегодняшний день так называемыми антицитокиновыми препаратами являются средства, в основе действия которых лежит ингибция ФНО  $\alpha$ . Перечень ревматических заболеваний, при которых с успехом используются ингибиторы ФНО  $\alpha$ , пока

ограничен такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, ювенильный артрит [3—6]. Однако есть данные об успешном применении этих препаратов при болезни Бехчета, васкулитах, в частности при гранулематозе Вегенера [7, 8].

Имеются теоретические предпосылки для применения биологических агентов и при подагре. При подагрическом артрите кристаллы МУН фагоцитируются моноцитами и нейтрофилами, приводя к мощному воспалительному ответу со стороны синовиальной оболочки суставов с выработкой провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО  $\alpha$  [9—11]. Так, еще в начале 90-х годов прошлого века было доказано, что кристаллы МУН стимулируют дозозависимый синтез человеческими моноцитами ФНО  $\alpha$ , причем другие кристаллы (пирофосфата кальция или гидроксипатита) выработку ФНО  $\alpha$  существенно не потенцировали [12]. Тогда же было показано, что провоспалительные эффекты ФНО  $\alpha$  быстро подавляются моноклональными антителами к ФНО  $\alpha$  [12]. Максимальной способностью к продукции ФНО  $\alpha$ , обусловленной действием кристаллов МУН, обладают макрофаги с достаточно низкой дифференциацией [13], а максимальная активность макрофагов в отношении синтеза ФНО  $\alpha$  отмечается в течение первых суток, обуславливая явную связь с особенностями подагрического воспаления [12].

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

Есть данные и о хорошем эффекте применения ингибитора ИЛ 1 у 10 больных острым подагрическим артритом при неэффективности или наличии противопоказаний к терапии НПВП [14].

Еще одним возможным аргументом в пользу применения ингибиторов ФНО α у больных данной группы могут быть их метаболические эффекты, которые сейчас активно изучаются при других ревматических заболеваниях. Так, известно, что, помимо прямого провоспалительного действия, ФНО α обладает широким спектром иммунорегуляторных эффектов и участвует в регуляции обменных процессов. Одним из важнейших эффектов анти-ФНО α-препаратов является улучшение инсулиночувствительности, достигаемое уже после их однократного применения, что было продемонстрировано у больных ревматоидным артритом [15]. Этот факт может иметь принципиальное значение для больных подагрой, учитывая, что у большинства из них выявляется инсулинорезистентность, а уровень мочевой кислоты (МК), риск развития и тяжесть подагры прямо коррелируют с сывороточным уровнем инсулина [16–19].

Тем не менее, клинический опыт применения препаратов, в основе действия которых лежит ингибция провоспалительных цитокинов, в частности ингибиторов ФНО α, как в мире, так и в нашей стране невелик и ограничивается описанием единичных случаев успешного лечения у больных с обострением подагрического артрита [20, 21].

Приводим сравнительное описание случаев применения Ремикейда® — одного из наиболее широко применяемых в мире ингибиторов ФНО α — у 2 больных хронической тофусной подагрой (больного А., 46 лет, и больной Ч., 29 лет).

Таблица 2. Динамика индекса боли по ВАШ, числа болезненных, припухших суставов до и после внутривенной инфузии 200 мг Ремикейда® у наших пациентов

Показатель	До введения		Через 4 ч после введения		На 4-е сутки после введения	
	больной А.	больная Ч.	больной А.	больная Ч.	больной А.	больная Ч.
Боль в покое, ВАШ, мм	40	45	25	20	0	10
Число болезненных суставов	20	9	15	2	9	1
Число припухших суставов	18	5	11	5	4	1

Краткая сравнительная клиническая характеристика больных до проведения инфузий Ремикейда представлена в табл. 1. В обоих случаях течение болезни отличалось быстрым формированием хронического артрита, ростом большого числа подкожных тофусов. Основанием для назначения Ремикейда послужила неэффективность проводимой ранее терапии НПВП и ГК, которая сопровождалась развитием серьезных осложнений и наличием противопоказаний.

Так, у больной Ч. назначение ГК привело к формированию сахарного диабета. Кроме того, дальнейшее применение НПВП и колхицина у этих пациентов было невозможно из-за стойкого снижения скорости клубочко-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика	Больной А.	Больная Ч.
Длительность заболевания, годы	16	4
Хроническое течение артрита, годы	12	2
Число пораженных за время болезни суставов	26	16
Число подкожных тофусов	>30	>20
Сывороточный уровень МК, мкмоль/л	582	745
СОЭ, мм/ч	55	31

вой фильтрации (до 29 мл/мин у больного А. и 45 мл/мин у больной Ч.).

Во время пребывания больных в стационаре НИИ ревматологии по согласованию с Этическим комитетом были проведены инфузии Ремикейда® в дозе 200 мг (3 мг/кг) внутривенно капельно в течение 2 ч.

В обоих случаях после инфузии довольно быстро развился выраженный противовоспалительный и анальгетический эффект (табл. 2), однако его продолжительность у больных существенно отличалась. Так, при динамическом обследовании оказалось, что клинически значимое улучшение у больного А. сохранялось и через 6 мес после введения Ремикейда®, что объяснялось хорошим эффектом аллопуринола, доза которого составила 200 мг/сут (сывороточный уровень МК — 380 мкмоль/л). В то же время у больной Ч., несмотря на постепенное увеличение дозы аллопуринола (со 100 до 500 мг/сут), сывороточный уровень МК оставался стойко высоким (от 600 до 900 мкмоль/л), а к концу 3-й недели после инфузии вновь появились боли в суставах и их припухлость, продолжился рост подкожных тофусов.

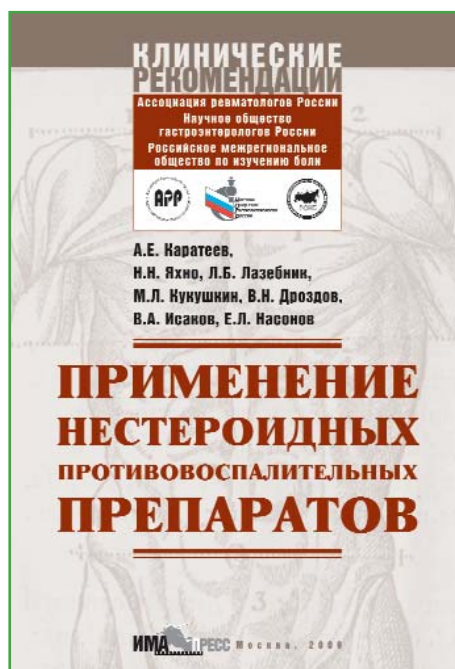
Так, с одной стороны, и в первом, и во втором случае зафиксировано клиническое улучшение (уменьшение

числа болезненных суставов, выраженности болевого синдрома), позволившее избежать риска обострения артрита при назначении терапии аллопуринолом. Однако отсутствие какого-либо уратснижающего действия при приеме аллопуринола у больной Ч. привело к постепенной потере эффекта, наблюдаемого по мере снижения биологического действия Ремикейда®.

Таким образом, наш опыт применения Ремикейда® у больных хронической подагрой, рефрактерной к терапии НПВП и ГК, свидетельствует о хорошем клиническом эффекте препарата и показывает, что максимальную пользу он может принести только при успешном параллельном проведении уратснижающей терапии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч-практич ревматол 2004;1:5—7.
2. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Ann Rheum Dis 2006;65(10):1301—11.
3. Antoni C.E., Kavanaugh A., Kirham B. et al. The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT): substantial efficacy on sinovitis and psoriatic lesions with or without concomitant DMARD therapy. Ann Rheum Dis 2003;62(Suppl. 1.1):90.
4. Clegg D.O. Promise of TNF inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis. J Musculoskel Med 2004;21(2, Suppl.):27—33.
5. Lipsky P., Heijde van der D., St Clair E. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. New Engl J Med 2000;343:1594—602.
6. Gerloni V., Pontikaki I., Lurati A. et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, infliximab, in persistently active refractory juvenile idiopathic (chronic) arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62(Suppl. 1):286.
7. Sfikakis P.P., Theodossiadis P.G., Katsiari C.G. et al. Effect of infliximab on sight-threatening puvnetis in Behcet's disease. Lancet 2001;358:295—6.
8. Booth A., Jefferson H., Aylife W. et al. Safety and efficacy of TNF-  $\alpha$  blockade in relapsing vasculitis. Ann Rheum Dis 2002;61(Suppl. 1):559.
9. Yagnic D.R., Hyllier P., Marshall D. et al. Noninflammatory phagocytosis of monosodium urate monohydrate crystals by mouse macrophages. Arthr Rheum 2000;43:1779—89.
10. Landis R.C., Yagnic D.R., Florey O. et al. Safe disposal of inflammatory monosodium urate monohydrate crystals by differentiated macrophages. Arthritis Rheum 2002;46:3026—33.
11. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. Механизмы развития подагрического воспаления. Тер арх 2006;6:74—7.
12. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E. et al. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. Clin Invest 1991;87(4):1375—81.
13. Landis R.C., Yagnic D.R., Florey O. et al. Safe disposal of inflammatory monosodium urate monohydrate crystals by differentiated macrophages. Arthritis Rheum 2002;46:3026—33.
14. So A., De Smedt T., Revaz S. et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthr Res Ther 2007;9:R28.
15. Gonzalez-Gay M.A., De Matias J.M., Gonzalez-Juanatey C. et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006;24(1):83—6.
16. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the Metabolic syndrome among US Adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356—9.
17. Choi H.K., Ford E.S., Li C. et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum 2007;57:109—15.
18. Eliseev M.S., Barskova V.G., Nasonova V.A. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis. Abstracts. Ann Rheum Dis 2006;65(Suppl. II):432.
19. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре. Клини ревматол 2006;2:29—33.
20. Насонов Е.Л., Кудаева Ф.М., Федорова А.А. и др. Случай успешного лечения хронической тофусной подагры. Современная ревматология 2007;1:51—2.
21. Taushe A.K., Richter K., Graessler A. et al. Severe gouty arthritis refractory to anti-inflammatory drugs: Treatment with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  as a new therapeutic option. Ann Rheum Dis 2004;63:1351—2.



## Н О В Ы Е К Н И Г И

А.Е. Каратеев, Н.Н. Яхно, Л.Б. Лазебник, М.Л. Кукушкин, В.Н. Дроздов, В.А. Исаков, Е.Л. Насонов.

**Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации.** — М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.

В книге рассматриваются важнейшие вопросы клинического применения НПВП. Представлены основные положения, касающиеся использования НПВП в различных областях современной медицины. Большая часть работы посвящена наиболее частым осложнениям, возникающим на фоне приема этих препаратов, приведены эпидемиологические данные, факторы риска, методы эффективного лечения и профилактики. Несомненный интерес представляют разделы, в которых дана объективная характеристика всех НПВП, имеющихся на российском фармацевтическом рынке, а также алгоритм выбора конкретного препарата с учетом клинической ситуации и факторов риска развития побочных эффектов. В каждом разделе приведены наиболее важные первоисточники (исследования), на основании анализа которых формировались соответствующие выводы и рекомендации.

Книга адресована врачам самых разных специальностей — терапевтам, кардиологам, ревматологам, неврологам, хирургам, анестезиологам и др.

**Информация о книгах: 721-48-20.**