



## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

# Канакинумаб в лечении периодической болезни и других аутовоспалительных заболеваний — исследование CLUSTER

**С.В. Моисеев, В.В. Рамеев**

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Аутовоспалительные заболевания включают в себя различные наследственные болезни, в том числе семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), известную в РФ как периодическая болезнь (ПБ), криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), синдром дефицита мевалонаткиназы/гипер-IgD-синдром (MKD/HIDS), периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли- $\alpha$  (TRAPS), и др. В основе патогенеза аутовоспалительных заболеваний ведущую роль играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, а не изменения гуморального или клеточного иммунитета. Общим медиатором при аутовоспалительных состояниях является интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , эффекты которого могут быть блокированы с помощью генно-инженерных биологических препаратов, в том числе канакинумаба, эффективность и безопасность которого установлены у больных CAPS, системным юношеским идиопатическим артритом и болезнью Стилла взрослых. В статье обсуждаются результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования CLUSTER, в котором была подтверждена эффективность канакинумаба у пациентов с колхицинрезистентной ПБ, MKD/HIDS и TRAPS.

**Ключевые слова.** Аутовоспаление, периодическая болезнь, синдром дефицита мевалонаткиназы, TRAPS, интерлейкин-1 $\beta$ , канакинумаб.

**Клин. фармакол. тер., 2018, 24 (4), 59-64.**

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5, клиника им. Е.М.Тареева

Термин “аутовоспалительные заболевания” был предложен М. McDermott и D. Kastner в конце XX века для описания семейных периодических лихорадок — группы наследственных моногенных заболеваний, характеризующихся повторяющимися спонтанными приступами лихорадки в сочетании с воспалением кожи, серозных оболочек и суставов [1]. Неконтролируемое воспаление может осложниться развитием AA амилоидоза, который клинически характеризуется преимущественным поражением почек. Основное проявление амилоидоза почек — протеинурия, обычно не сопровождающаяся изменениями мочевого осадка и артериальной гипертонией. Если подавить воспаление не удастся, то протеинурия постепенно нарастает, формируется нефротический синдром и начинает ухудшаться функция почек, что в конечном итоге приводит к развитию терминальной хронической почечной недостаточности [2].

В основе патогенеза аутовоспалительных заболеваний ведущую роль играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, а не изменения гуморального или клеточного иммунитета, поэтому при обследовании у пациентов выявляют высокие лабораторные показатели активности воспаления при отсутствии аутоантител или признаков активации иммунных клеток. Для подтверждения диагноза необходимо молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить специфические мутации определенных генов. Аутовоспалительные заболевания включают в себя различные наследственные болезни, в том

числе семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), известную в РФ как периодическая болезнь (ПБ), крио-пирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), синдром дефицита мевалонаткиназы/гипер-IgD-синдром (MKD/HIDS), периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли- $\alpha$  (TRAPS), и др.

Для оценки риска наличия семейных периодических лихорадок предложен специальный индекс [3], который можно рассчитать на сайте Eurofever Project (<https://www.printo.it/eurofever/index.asp>). Пациентам с высоким риском следует проводить генетическое тестирование для исключения семейных периодических лихорадок. У выходцев из Среди земноморья и Кавказа с непродолжительными приступами (менее 3 дней) в первую очередь следует исключать ПБ, у остальных пациентов с длительностью приступов до недели и эпизодами рвоты необходимо думать о MKD/HIDS, приступы длительностью более недели являются основанием для исключения TRAPS.

Основной патогенеза многих аутовоспалительных заболеваний (т.н. инфламмасопатий), в том числе ПБ, CAPS и MKD/HIDS, считают активацию инфламмасы в клетках фагоцитарной системы – нейтрофилах, макрофагах и дендритных клетках [4]. В состав инфламмасы входят специфические белки, такие как крио-пирин (NLRP3), а также вспомогательный белок ASC и прокаспазы-1, превращающаяся в активную каспазу-1. Последняя вызывает активацию и секрецию интерлейкинов (ИЛ)-1 $\beta$  и 18, которые являются мощными провоспалительными цитокинами и, в свою очередь, индуцируют выделение других цитокинов, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Образование инфламмасы – это нормальная реакция, обеспечивающая защиту от чужеродных микроорганизмов, прежде всего, бактерий. Однако мутации генов, кодирующих крио-пирин или регуляторные белки (пирин, PSTPIP1 и мевалонаткиназа), приводят к неконтролируемой активации инфламмасы, повышению экспрессии ИЛ-1 $\beta$  и развитию клинической картины аутовоспалительного заболевания [5].

Альтернативным механизмом аутовоспаления являются конформационные изменения белков рецепторов цитокинов, которые создают условия для их гиперстимуляции и развития избыточных эффектов цитокинов. Примером таких аутовоспалительных заболеваний является TRAPS [6].

ПБ – это одно из самых часто встречающихся наследственных аутовоспалительных заболеваний, которое широко распространено у народов, проживающих в бассейне Средиземного моря – армян, евреев-сефардов и, реже, арабов, турков [7]. Наследуется по аутосомно-рецессивному пути. Причиной развития ПБ являются мутации гена *MEFV*, кодирующего белок пирин, или маренострин [8]. Мутации этого гена могут сопровождаться утратой ингибирующего эффекта пирина на ASC и, как следствие, активацией каспазы-1 или формированием пирином собственной инфламмасы [9,10].

Болезнь возникает преимущественно в детском или юношеском возрасте, чаще у мужчин, и характеризуется приступообразным течением. Приступы продолжаются от 12 ч до 3 суток, а затем самостоятельно проходят. Продолжительность межприступного периода составляет от нескольких дней до нескольких месяцев. У большинства больных наблюдаются приступы болей в животе, сопровождающихся высокой лихорадкой и лейкоцитозом периферической крови и обусловленных рецидивирующим асептическим воспалением серозной оболочки брюшной полости [11]. У половины больных развивается торакальный вариант ПБ, в основе которого лежит асептический плеврит. Несколько реже встречаются артрит и артралгии, а также рожеподобная эритема. Самое тяжелое осложнение ПБ, как и других аутовоспалительных заболеваний, – AA-амилоидоз, формирующийся из циркулирующего белка-предшественника SAA. Для лечения ПБ применяют колхицин, который обеспечивает надежную профилактику приступов ПБ и амилоидоза. Механизм противовоспалительного действия колхицина связывают с торможением дегрануляции полиморфноядерных лейкоцитов, способностью уменьшать продукцию ИЛ-1, снижать проницаемость сосудистой стенки. Приблизительно у 15-20% больных колхицин оказывается неэффективным.

Хотя молекулярные механизмы развития моногенных аутовоспалительных заболеваний отличаются, тем не менее, общим медиатором при аутовоспалительных состояниях является ИЛ-1 $\beta$ , эффекты которого могут быть блокированы с помощью генно-инженерных биологических препаратов, таких как анакинра, рилонацепт и канакинумаб. Последний представляет собой первый одобренный в РФ препарат для лечения 4 периодических лихорадок (колхицинрезистентной ПБ, CAPS, MKD/HIDS, TRAPS). Канакинумаб – это человеческие моноклональные IgG1 антитела к ИЛ-1 $\beta$ , которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. Средний конечный период полувыведения препарата составляет 26 дней, что позволяет вводить его подкожно каждые 4 недели (каждые 8 недель при CAPS).

Эффективность и безопасность канакинумаба у больных CAPS были установлены в двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании [12]. CAPS – это одна нозологическая форма, проявляющаяся разными фенотипами, в том числе семейной холодовой крапивницей, синдромом Макла-Уэллса и младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием (*Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease – NOMID*), или хроническим младенческим неврологическим кожно-артикулярным синдромом (*Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome – CINCA*) [13]. Семейная холодовая крапивница характеризуется развитием приступов лихорадки, крапивницы, конъюнктивита и артралгий после охлаждения. Приступы продолжаются не более 24 ч. При синдроме Макла-Уэллса отмечаются сходные

**ТАБЛИЦА 1. Критерии диагностики ПБ (Tel-Hashomer)**

Большие критерии	Малые критерии
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повторные приступы лихорадки в сочетании с серозитом (перитонитом, синовитом или плевритом)</li> <li>• АА-амилоидоз при отсутствии предрасполагающего заболевания</li> <li>• Эффективность терапии колхицином</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повторные приступы лихорадки</li> <li>• Рожеподобная эритема</li> <li>• ПБ у родственника первой степени родства</li> </ul>

Примечание: диагноз ПБ может быть установлена при наличии по крайней мере двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев

приступы, однако специфические триггеры отсутствуют. Кроме того, у пациентов развивается нейросенсорная тугоухость и нередко – АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек. Наиболее тяжелым течением отличается синдром NOMID/CINCA. Помимо сыпи, лихорадки, артралгий и потери слуха при этом синдроме наблюдаются поражение центральной нервной системы, прогрессирующее снижение зрения, деформация костей и суставов, задержка роста, укорочение ног и рук, дисморфизм лица.

В клиническом исследовании полный ответ на одну инъекцию канакинумаба был достигнут у 34 (97%) из 35 пациентов с CAPS. Во время двойной слепой части ответ на лечение сохранялся у всех 15 больных, получавших канакинумаб, в то время как у 13 (81%) из 16 пациентов группы плацебо развивались обострения заболевания ( $p < 0,001$ ). Переход с плацебо на канакинумаб во время третьей части исследования привел к быстрому уменьшению симптомов и снижению концентрации острофазовых белков. К концу 48-недельного исследования ремиссия наблюдалась у 28 (90%) из 31 больного. Эффективность канакинумаба была подтверждена в 2-летнем открытом, многоцентровом исследовании у 166 детей и взрослых со всеми тремя фенотипами CAPS [14].

Еще одним зарегистрированным показанием к назначению канакинумаба является лечение системного юношеского идиопатического артрита и болезни Стилла взрослых, которые характеризуются не только сходными клиническими проявлениями, но и общими механизмами развития, в частности, важное значение в патогенезе придают аутовоспалению. Соответственно, их часто рассматривают как два варианта одного заболевания (болезнь Стилла) [15]. Эффективность канакинумаба в лечении системного юношеского идиопатического артрита установлена в двух рандомизированных клинических исследованиях [16]. В первом из них сравнивали результаты однократного подкожного введения канакинумаба (4 мг/кг) или плацебо у 84 детей. По эффективности, которую оценивали на основании нормализации температуры тела и улучшения на 30% и более по крайней мере 3 из 6 основных проявлений заболевания, антагонист ИЛ-1 $\beta$  достоверно превосходил плацебо. Через 15 дней частота ответа на лечение, сохранявшегося через 29 дней, в двух группах составила 84% и 10%, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Во втором исследовании 177 детей с системным юношеским идиопатическим артритом получали канакинумаб открытым методом в течение от 14 до 32

недель (медиана – 4 инъекции). Во время открытой фазы 73% больных ответили на лечение, а у 31% – была достигнута ремиссия заболевания. После завершения открытой фазы 100 пациентов, ответивших на лечение и снизивших дозу глюкокортикостероидов, были рандомизированы на две группы и продолжили лечение канакинумабом или плацебо. К концу наблюдения ремиссия заболевания была отмечена у 62% больных группы канакинумаба и 34% пациентов группы плацебо.

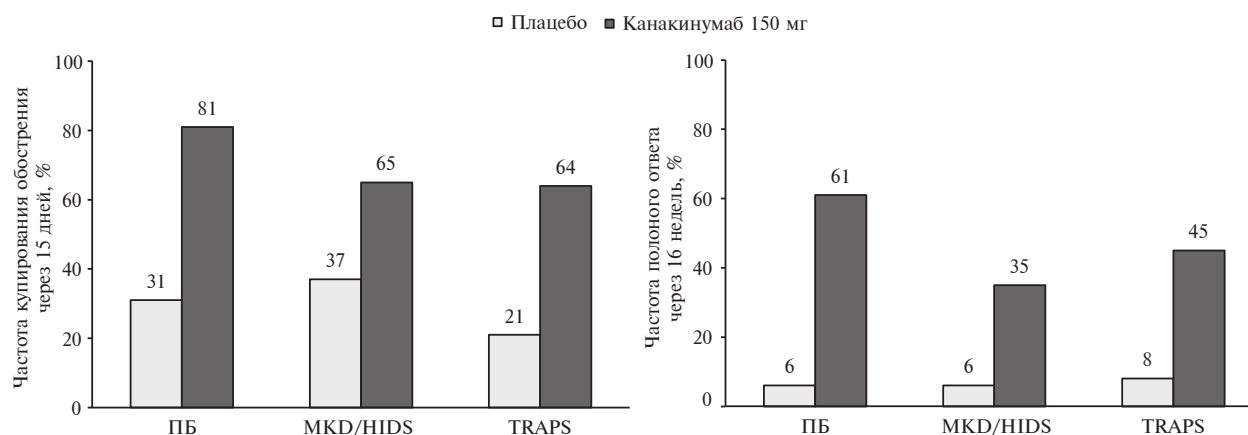
Результаты нескольких небольших исследований показали, что канакинумаб может быть эффективным в лечении колхицинрезистентной ПБ, MKD/HIDS и TRAPS [17-21]. Целью исследования CLUSTER (*Canakinumab Pivotal Umbrella Study in Three Hereditary Periodic Fevers*) было подтвердить эффективность и безопасность канакинумаба при этих трех наследственных заболеваниях [22].

### Дизайн исследования CLUSTER

Исследование проводилось по одинаковому протоколу в трех когортах пациентов. В него включали детей и взрослых с обострением аутовоспалительного заболевания, критериями которого были повышение уровня С-реактивного белка более 10 мг/л и общая оценка активности болезни врачом (индекс  $\geq 2$  по 5-балльной шкале). Диагноз ПБ устанавливали на основании диагностических критериев Tel-Hashomer (табл. 1) при наличии по крайней мере одной мутации гена *MEFV* и по крайней мере одного приступа лихорадки в месяц несмотря на лечение колхицином в стандартной дозе (1,0-3,0 мг/сут). Во время исследования терапию колхицином продолжали в стабильной дозе, не сопровождавшейся непереносимыми побочными эффектами. Критериями диагноза MKD/HIDS были наличие соответствующей мутации или снижение активности мевалонаткиназы в сочетании по крайней мере с тремя эпизодами лихорадки за предыдущие 6 мес. Диагноз TRAPS устанавливали на основании результатов генетического исследования и наличия постоянной или рецидивирующей лихорадки (более 6 эпизодов за год).

Во время первой 16-недельной части исследования пациентов рандомизировали на две группы и назначали канакинумаб в дозе 150 мг подкожно или плацебо каждые 4 недели. При отсутствии ответа доза препарата могла быть увеличена слепым методом до 300 мг каждые 4 недели. Через 16 недель пациентов, ответивших на лечение, повторно рандомизировали и продолжали лечение канакинумабом в дозе 150 мг каждые 8 недель

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



**Рис. 1. Эффективность канакинумаба у пациентов с колхицинрезистентной ПБ, MKD/HIDS и TRAPS в исследовании CLUSTER.**

или плацебо. Во время второй 24-недельной части исследования допускалось увеличение кратности инъекций до одной каждые 4 недели, а также дозы препарата до 300 мг в случае развития обострения. В последующем пациенты получали канакинумаб открытым методом в течение еще 72 недель.

Первичной конечной точкой служила доля пациентов, у которых был достигнут полный ответ через 15 дней (индекс активности <2 и уровень СРБ ≤10 мг/л) и отсутствовали новые обострения в течение 16 недель.

**Результаты исследования CLUSTER**

**Эффективность канакинумаба.** В международное многоцентровое исследование были включены 63 больных колхицинрезистентной ПБ, 72 пациента с MKD/HIDS и 46 больных TRAPS. У всех пациентов диагноз был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании, а течение заболевания было тяжелым. Большинство больных ПБ получали лечение колхицином.

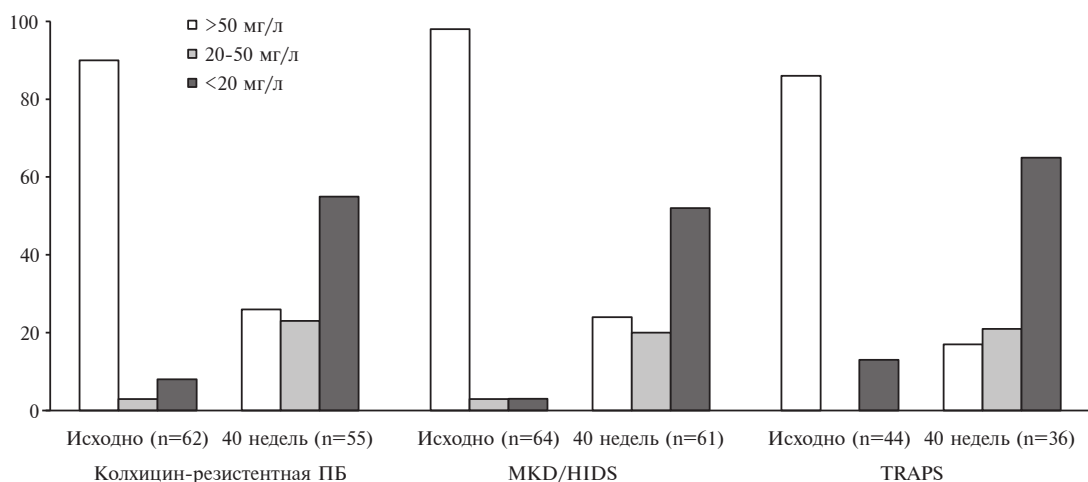
Через 15 дней во всех трех когортах частота купирования обострения аутовоспалительного заболевания в группах канакинумаба превышала таковую в группах плацебо (рис. 1). Еще более выраженное преимущество канакинумаба перед плацебо было выявлено при анализе первичной конечной точки, которая предполагала оценку частоты полного ответа через 16 недель: 61% и 6%, соответственно, в когорте пациентов с ПБ (p<0,001), 35% и 6% в когорте больных с MKD/HIDS (p=0,003) и 45% и 8% в когорте больных TRAPS (p=0,006) (рис. 1). При включении в анализ пациентов, у которых дозы канакинумаба была увеличена до 300 мг каждые 4 недели в связи с недостаточностью эффективностью лечения, частота полного ответа увеличилась до 71% у больных ПБ, 57% у пациентов с недостаточностью MKD/HIDS и 73% у больных TRAPS (p<0,001 по сравнению с плацебо во всех трех случаях). Канакинумаб по эффективности превосходил плацебо во всех возрастных группах пациентов (от 2 до <12 лет, от 12 до <18 лет, 18 лет и старше).

По частоте клинического ответа на лечение (индекс активности по оценке врачей <2) через 16 недель канакинумаб также достоверно превосходил плацебо у больных ПБ (65% и 9%, соответственно; p<0,001), MKD/HIDS (46% и 6%; p=0,001) и TRAPS (45% и 4%; p=0,006). Эффективность канакинумаба была подтверждена при анализе частоты лабораторного ответа (снижение уровня СРБ ≤10 мг/л), которая при лечении ингибитором ИЛ-1 β была достоверно выше, чем при введении плацебо, во всех когортах больных, в том числе ПБ (68% и 6%, соответственно; p<0,001), MKD/HIDS (41% и 6%; p=0,002) и TRAPS (36% и 8%; p=0,03). Частота снижения уровня SAA ≤10 мг/л в группах канакинумаба также была выше, чем в группах плацебо, хотя разница достигла статистической значимости только в когорте больных TRAPS (27% и 0%, p=0,047).

У больных, прекративших лечение канакинумабом и переведенных на инъекции плацебо во время второй части исследования, частота рецидивов была достоверно выше, чем у пациентов, продолжавших терапию исследуемым препаратом (73% и 32%, соответственно). Продолжение лечения канакинумабом у больных, достигших полного ответа, позволяло сохранить достигнутый эффект в течение 24 недель у всех больных ПБ, 82% пациентов с MKD/HIDS и 83% больных TRAPS. Введение канакинумаба каждые 8 недель обеспечивало контроль над активностью болезни у 46% пациентов с колхицинрезистентной ПБ, 23% больных с MKD/HIDS и 53% пациентов с TRAPS. Дозу препарата пришлось увеличить до 300 мг каждые 4 недели у 10%, 29% и 8% пациентов, соответственно.

Через 40 недель уровень SAA снизился во всех когортах больных. К этому сроку медиана его концентрации составляла 20,0, 14,5 и 10,5 мг/л у больных ПБ, MKD/HIDS и TRAPS, соответственно. Примерно у 25% пациентов содержание SAA превышало 50 мг/л, однако более чем у половины больных оно составляло менее 20 мг/л (рис. 2). Последний уровень ассоциируется с

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



**Рис. 2.** Доля пациентов (%) с различными уровнями SAA исходно и на фоне лечения канакинумабом в исследовании CLUSTER

подавлением прогрессирования АА-амилоидоза [23].

**Безопасность.** Во время исследования оппортунистические инфекции, случаи туберкулеза или смерти зарегистрированы не были. Частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений при лечении канакинумабом была выше, чем при применении плацебо. Самыми распространенными нежелательными явлениями были инфекции (прежде всего дыхательных путей), боль в животе, головная боль и реакции в месте инъекции (табл. 2). Тем не менее, частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений была низкой. Так, препарат был отменен только у 2 пациентов с MKD/HIDS и 2 больных TRAPS.

**Заключение**

ИЛ-1β — это основной провоспалительный цитокин, играющий ключевую роль в патогенезе аутовоспалительных заболеваний, что обосновывает применение ингибиторов ИЛ-1β для их лечения. Эффективность и безопасность канакинумаба ранее были установлены в двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (болезнь Стилла) и CAPS.

Исследование CLUSTER подтвердило эффективность препарата у больных колхицин резистентной ПБ и другими более редкими аутовоспалительными заболеваниями — MKD/HIDS и TRAPS. У пациентов, получавших плацебо, полный ответ на лечение отмечался редко — в 6-8% случаев, в то время как применение канакинумаба, дозу которого при необходимости увеличивали вдвое (со 150 до 300 мг каждые 4 недели), полного ответа удалось достичь примерно у 70% пациентов с колхицинрезистентной ПБ и TRAPS и более чем у половины больных с MKD/HIDS. Продолжение терапии канакинумабом в течение последующих 24 недель обеспечивало контроль над активностью болезни у большинства

обследованных пациентов, ответивших на лечение, что указывало на устойчивость достигнутого эффекта. При отсутствии полного ответа терапия канакинумабом ассоциировалась со значительным сокращением числа и длительности эпизодов лихорадки в год (рис. 3). При поддерживающей терапии примерно у половины больных ПБ и TRAPS для профилактики приступов было достаточно введения препарата каждые 8 недель, в то время как в трети случаев кратность введения была увеличена до исходной (каждые 4 недели). У пациентов с MKD/HIDS для профилактики приступов требовались более высокие дозы канакинумаба.

Одним из основных осложнений аутовоспалительных заболеваний является АА-амилоидоз, поражающий в основном почки и приводящий к развитию терминальной хронической почечной недостаточности. АА-амилоид формируется из циркулирующего белка-предшественника SAA, близкого СРБ. В исследовании CLUSTER лечение канакинумабом у большинства



**Рис. 3.** Число приступов в год до исследования и во время лечения канакинумабом в исследовании CLUSTER

**ТАБЛИЦА 2. Частота нежелательных явлений (на 100 пациенто-лет) в исследовании CLUSTER**

	Плацебо	ПБ	MKD/HIDS	TRAPS
Экспозиция, пациенто-лет	8,0	45,6	51,0	39,2
Инфекции	236,5	173,3	313,5	148,0
Боль в животе	112,0	26,3	29,4	25,5
Головная боль	87,1	28,4	49,0	28,1
Диарея	49,8	19,7	39,2	20,4
Артралгии	24,9	15,4	39,2	23,0
Реакции в месте инъекции	12,4	43,9	33,3	28,1

пациентов привело к снижению содержания SAA в сыворотке менее 20 мг/л. Такой уровень SAA позволяет избежать развития или прогрессирования АА-амилоидоза.

Переносимость канакинумаба у детей и взрослых с аутовоспалительными заболеваниями была в целом хорошей. Лечение было прекращено из-за нежелательных явлений только у 4 пациентов.

- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97(1):133-44.
- Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). *Тер архив* 1993;6:48.
- Gattorno M, Sormani M, D’Osuolo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthr Rheum* 2008;58(6):1823.
- de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol* 2015;33:823-74.
- Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621-68.
- Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev Mol Med* 2005;7(22):1-18.
- Рамеев В.В., Козловская Л.В., Богданова М.В., Моисеев С.В. Современные представления о периодической болезни и клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Клин фармакол тер* 2018;27(2):18-26.
- Pras E, Aksentjevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509.
- Chae JJ, Wood G, Richard K, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood* 2008;112(5):1794-803.
- Yu J-W, Wu J, Zhang Z, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ* 2006;13(2):236-49.
- Виноградова О.М. Периодическая болезнь, М., Медицина, 1973.
- Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Eng J Med* 2009;360(23):2416-25.
- Козловская Л.В., Рамеев В.В., Новиков П.И. и др. Криопирин-ассоциированный периодический синдром. *Клин фармакол тер* 2018;25(2):82-9.
- Kuemmerle-Deschner JB, Nachulla E, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70(12):2095-102.
- Моисеев С.В., Новиков П.И., Рамеев В.В. Болезнь Стилла у детей и взрослых: новые представления о патогенезе и современные методы лечения. *Клин фармакол тер* 2017;26(4):15-20.
- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2396-406.
- Gul'A, Ozdogan H, Ezer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther* 2015;17:243.
- Brik R, Butbul-Aviel Y, Lubin S, et al. Canakinumab for the treatment of children

- with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a 6-month open-label, single-arm pilot study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3241-3.
- Arostegui JI, Anton J, Calvo I, et al. Open-label, phase II study to assess the efficacy and safety of canakinumab treatment in active hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1679-88.
- Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58:1516-20.
- Obici L, Meini A, Cattalini M, et al. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1511-2.
- De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378(20):1908-19.
- Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361-71.

**The interleukin-1β inhibitors for the treatment of familial Mediterranean fever and other autoinflammatory diseases: CLUSTER trial**

**S.V. Moiseev, V.V. Rameev**

Inherited autoinflammatory diseases are a group of familial periodic fevers that include familial Mediterranean fever, cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), mevalonate kinase deficiency/hyperimmunoglobulin D syndrome (MKD/HIDS), tumor necrosis factor-associated periodic syndrome (TRAPS), etc. Autoinflammatory syndromes are defined as conditions caused by an exaggerated innate immune system response rather than by disorder of humoral or cellular immunity. Interleukin-1β is a common mediator in these diseases. Several biologic agents, including canakinumab, inhibit effects of interleukin-1β and were shown to be safe and effective in the treatment of CAPS, systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still’s disease. In the recent double-blind, randomized, placebo controlled trial (CLUSTER), the efficacy and safety of canakinumab were shown in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever, MKD/HIDS, and TRAPS.

**Key words.** *Autoinflammation, familial Mediterranean fever, mevalonate kinase deficiency /hyperimmunoglobulin D syndrome, TRAPS, interleukin-1β, canakinumab.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 24 (4), 59-64.**