

Гигантоклеточный артериит. Часть II. Лечение

А.М. Сатыбалдыев

ФГБУ «НИИР РАМН», Москва

Рассматриваются варианты лечения гигантоклеточного артериита (ГКА) и его осложнений. ГКА поддается терапии ГК. Данные литературы свидетельствуют о необходимости госпитализации больных ГКА с острой потерей зрения или ишемией мозга для внутривенного введения мегадоз метилпреднизолона, а также контроля и предупреждения осложнений терапии ГК. В этих случаях целесообразно назначение аспирина. Обсуждаются доказательства применения в качестве ГК-сберегающих агентов метотрексата, а также других базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, лечение, глюкокортикоиды, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Азамат Махмудович Сатыбалдыев AzamatSat@yandex.ru

Giant cell arteritis.

Part II. Treatment

A.M. Satybaldyev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Treatment options for giant cell arteritis (GCA) and its complications are considered. GCA is treatable with glucocorticoids (GC). The data available in the literature suggest that it is necessary to hospitalize GCA patients with acute vision loss or brain ischemia to administer intravenous megadose methylprednisolone and to control and prevent complications of GC therapy. It is expedient to use aspirin in these cases. The evidence for the use of methotrexate and other disease-modifying antirheumatic and genetically engineered drugs as GC-saving drugs is discussed.

Key words: giant cell arteritis, treatment, glucocorticoids, methotrexate, genetically engineered drugs.

Contact: Azamat Makhmudovich Satybaldyev AzamatSat@yandex.ru

Позднее установление диагноза гигантоклеточного артериита (ГКА) приводит к губительным для зрения последствиям. При этом возможно излечение таких больных, что делает своевременную диагностику ГКА и раннее начало терапии необычайно важными [1].

Глюкокортикоиды (ГК)

ГК — основа лечения ГКА, которое должно быть незамедлительным и агрессивным, чтобы прервать воспаление и предотвратить такие осложнения, как потеря зрения или ишемический инсульт [2–5]. Начальная доза ГК варьирует в широких пределах — от 20 мг/сут преднизона у пациентов с ГКА либо с ГКА и ревматической полимиалгией (РП), имеющих конституциональные симптомы (депрессия, лихорадка, потеря массы тела и др.) [6], до 100 мг/сут и более при недавней или надвигающейся потере зрения [4]. Хотя нет единого мнения о начальной дозе ГК, у большинства пациентов эффективна доза преднизона 1 мг/кг в сутки, или 40–60 мг/сут [2, 7]. Пациентам с глазными или неврологическими симптомами могут быть назначены более высокие дозы ГК (80–100 мг/сут) [3, 4].

Используется внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном, особенно в случаях риска слепоты. В ряде работ, в том числе в двух проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), изучалась эффективность при ГКА внутривенного введения ГК [8, 9] (табл. 1).

Однократное внутривенное введение низкой дозы (250 мг) метилпреднизолона не имело преимуществ в отношении сокращения кумулятивной дозы ГК в течение 1 года [8]. Однако 3-дневное внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 15 мг/кг в сутки (около 1000 мг/сут) позволяло сократить кумулятивную дозу ГК на 78-й неделе и раньше отменять преднизон, чем в группе с плацебо [9].

Только одно исследование было посвящено оценке внутривенного введения ГК исключительно у пациентов с ГКА, доказанным биопсией височной артерии (БВА), с высоким риском потери зрения или уже наступившей слепотой. При этом продемонстрировано повышение остроты зрения у значительно большего числа пациентов при внутривенном введении ГК по сравнению с пероральным их использованием [10]. J.A. Fraser и соавт. рекомендуют 3-дневное внутривенное введение метилпреднизолона (15 мг/кг в сутки), после чего больные получают преднизон перорально в начальной дозе 1 мг/кг в сутки (поддерживающая терапия) [1].

После начала лечения ГК системные симптомы ГКА быстро исчезают (в течение нескольких часов или дней) почти у всех больных [2]. Восстановление зрения у пациентов с передней ишемической зрительной невропатией (ПИЗН), связанной с артериитом, происходит медленнее и лишь у 4–34% пациентов, при этом остаются стойкие и часто серьезные дефекты полей зрения [11–13]. Неотложное назначение терапии ГК в течение первых 24 ч после появле-

Л Е К Ц И Я

Таблица 1. РКИ, посвященные оценке эффективности внутривенного введения ГК у больных ГКА

Исследование	Препараты	Число больных	Эффективность
P. Chevalet и соавт. (2000) [8]	1) Метилпреднизолон 240 мг в/в, затем внутрь преднизон 0,7 мг/кг в сутки; 2) метилпреднизолон 240 мг в/в, затем внутрь преднизон 0,5 мг/кг в сутки; 3) преднизон внутрь 0,7 мг/кг в сутки	164	Однократное в/в введение 240 мг метилпреднизолона не имеет преимуществ в отношении сокращения кумулятивной дозы ГК в течение 1 года
M. Mazlumzadeh и соавт. (2006) [9]	1) Метилпреднизолон 1000 мг в/в в течение 3 дней, затем преднизон 40 мг в сутки; 2) преднизон 40 мг в сутки	27	Внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном дает возможность более быстрой отмены преднизона (71% против 15%, $p=0,003$), ГК-сберегающий эффект после 78-й недели
C.C.K. Chan и соавт. (2001) [10]	Исключительно у пациентов с высоким риском ГКА: 1) метилпреднизолон 1000 мг в/в в течение 3 дней, затем преднизон 75 мг/сут внутрь; 2) преднизон 75 мг/сут внутрь	73	Значительное улучшение остроты зрения у большинства пациентов при в/в введении ГК по сравнению с ГК, назначенными только внутрь (40% против 13%, $p=0,01$)

ния глазных симптомов дает положительный результат (улучшение зрения) у 58% пациентов, а при задержке такого лечения — только у 6% [14].

Цель терапии ГК — сохранение зрения в другом глазу. Несмотря на лечение высокими дозами ГК, иногда происходит двусторонняя утрата зрения или одностороннее его ухудшение [15, 16], обычно в течение первых 5 дней лечения [17, 18].

Схемы снижения дозы глюкокортикоидов и рецидивы

Течение ГКА считается контролируемым при исчезновении системных и конституциональных проявлений, стабилизации глазных симптомов и неизменно нормальном уровне СРБ и СОЭ. Для подавления воспаления обычно достаточно нескольких недель лечения (ежедневный прием высоких доз ГК внутрь) [2–4]. В дальнейшем рекомендуется медленное снижение дозы ГК до достижения стабильной поддерживающей дозы или полной отмены препарата. Этот процесс должен быть индивидуальным для каждого пациента и нередко занимает годы, так как в период снижения дозы ГК заболевание может рецидивировать [2]. Обычно требуется 1–2 года лечения. Суточная доза ГК может снижаться ежемесячно вначале по 10 мг, затем по 5 мг, а после достижения дозы 10–15 мг/сут по 1 мг [19]. Проспективные исследования демонстрируют уменьшение эффективности и повышение риска рецидивов при альтернирующем приеме ГК, поэтому пациент должен получать ГК ежедневно [20]. Рекомендуется тщательное наблюдение больных (каждые 2–3 нед) до достижения дозы 40 мг, а затем каждые 4–6 нед до достижения низкой поддерживающей дозы ГК, после чего визиты к врачу могут стать более редкими (раз в 3 мес) [1, 3].

Дозу ГК можно снижать только у больных, не имеющих симптомов ГКА, при нормальном уровне СРБ и СОЭ. Поскольку необратимая слепота вследствие ПИЗН может наступить и при отсутствии симптомов (окулярный ГКА), при снижении дозы ГК недостаточно только мониторинга симптомов [1, 4, 19]. При повышении уровня СРБ и СОЭ у пациентов без интеркуррентных заболеваний (считается рецидивом ГКА) рекомендуется немедленное повышение дозы ГК до уровня последней эффективной [19]. Более половины пациентов с ГКА во время уменьшения дозы ГК имели хотя бы один рецидив. По этой причине в настоящее время

ГКА рассматривается как «неугасающее» заболевание [4, 21]. Стойкий подъем уровня интерлейкина 6 (ИЛ6), даже при нормальных показателях СРБ и СОЭ, поддерживает концепцию постоянной субклинической активности болезни [21]. Даже после успешного снижения дозы и прекращения терапии ГК целесообразно наблюдать пациентов по крайней мере 1 год [22].

Глюкокортикоид-сберегающие агенты

В настоящее время нет лекарственных средств, действующих столь же быстро и эффективно, как ГК, и предупреждающих развитие слепоты и инсульта у больных ГКА. Для профилактики осложнений ГКА или обратного их развития проводятся исследования совместного применения ГК и иммуносупрессивных препаратов, наиболее изученным среди которых является метотрексат (МТ; табл. 2).

Последний метаанализ исследований МТ [26] показал преимущество использования орального МТ в дозе 7,5–15 мг/нед перед плацебо в предотвращении как первого, так и второго рецидива ГКА и снижении кумулятивной дозы ГК в течение 48 нед. При этом количество нежелательных явлений (НЯ) было сравнимо с таковым при применении плацебо. Поиск безопасных и эффективных препаратов для лечения ГКА привел к тому, что в их число, помимо МТ, был включен ряд цитотоксических и иммуномодулирующих агентов.

Так, при иммуногистохимическом исследовании поврежденных стенок сосудов при БВА у больных ГКА определяются большие количества цитокина (фактор некроза опухоли — ФНО α внутри гигантских клеток, макрофагов и Т-клеток) [31]. Описаны случаи успешного лечения ГКА, резистентного к ГК, инфликсимабом — ИНФ [32, 33].

Однако эффективность ИНФ не подтверждена в проспективном двойном слепом РКИ [27]. Более того, исследование было завершено преждевременно. Низкий уровень доказательности положительного влияния других цитотоксических или иммуномодулирующих агентов при ГКА обусловлен небольшим количеством наблюдений. Так, первое проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование этанерцепта (ЭТЦ) при ГКА проведено всего у 16 пациентов (только 8 из них назначали ЭТЦ по 25 мг 2 раза в неделю в течение 12 мес, 8 — плацебо) [28]. Хотя были по-

Л Е К Ц И Я

Таблица 2. РКИ ГК-сберегающих лекарственных средств при лечении ГКА

Исследование	Препараты	Число больных	Эффективность
R.F. Spiera и соавт. (2001) [23]	Преднизон 1 мг/кг в сутки, после снижения дозы до 30 мг/сут добавлены: 1) МТ 7,5 мг/нед; 2) плацебо	21	Не отмечено уменьшения частоты рецидивов и ГК-сберегающего эффекта в течение 1 года
G.S. Hoffman и соавт. (2002) [24]	Преднизон 1 мг/кг в сутки, после снижения дозы до поддерживающей добавлены: 1) МТ 0,15 мг/кг в неделю; 2) плацебо	98	Не отмечено снижения частоты рецидивов и ГК-сберегающего эффекта в течение 1 года
J.A. Jover и соавт. (2001) [25]	Преднизон 60 мг/сут внутрь, после начала снижения дозы добавлены: 1) МТ 10 мг/нед; 2) плацебо	42	Значительное снижение кумулятивной дозы ГК с 5489,6 мг до 4187 мг и рецидивов на 2-м году с 84,2 до 45% (p=0,04)
A.D. Mahg и соавт. (2007) [26] (метаанализ)	Преднизон внутрь, добавлены: 1) МТ 7,5–10 мг/нед внутрь; 2) плацебо	161	Преимущество МТ перед плацебо в предотвращении 1-го и 2-го рецидива ГКА (ОР 0,65; p=0,04; ОР 0,49; p=0,02 соответственно) и снижение кумулятивной дозы ГК в течение 48 нед на 842 мг (p<0,001)
G.S. Hoffman и соавт. (2007) [27]	ГК внутрь (преднизон или преднизолон), сниженная доза (клиническая ремиссия не менее 1 нед), добавлены: 1) ИНФ 5 мг/кг; 2) плацебо	44	Промежуточный анализ на 22-й неделе: при безопасности терапии отсутствует эффект в группе ИНФ. Исследование завершено преждевременно
V.M. Martinez-Taboada и соавт. (2008) [28]	ГК внутрь (преднизолон или преднизон), сниженная доза, добавлены: 1) ЭТЦ 25 мг 2 раза в неделю; 2) плацебо	17	В группе ЭТЦ более низкая кумулятивная доза преднизона в течение 12 мес (p=0,03). Различий в частоте НЯ нет
M. De Silva и B.L. Hazleman (1986) [29]	Преднизолон внутрь, добавлены: 1) азатиоприн 150 мг/сут; 2) плацебо	31	Мягкий ГК-сберегающий эффект при снижении дозы ГК на 52-й неделе в группе азатиоприна с 4,2 мг до 1,9 мг (p<0,05). Высокая частота случаев гепатотоксичности и канцерогенеза
C. Shaufelberger и соавт. (2006) [30]	Преднизолон внутрь, сниженная доза (клиническая ремиссия), добавлены: 1) циклоспорин А 2 мг/кг в сутки (снижение дозы в соответствии с ответом и наличием НЯ); 2) плацебо	60	Нет оценки эффективности; высокий уровень досрочного прекращения лечения и НЯ в группе циклоспорина А по сравнению с группой плацебо (50 и 22% соответственно)

лучены обнадеживающие результаты в отношении снижения кумулятивной дозы преднизолона, применение ЭТЦ при ГКА требует проведения более крупных исследований. Наиболее достоверными представляются результаты использования азатиоприна в смешанной популяции пациентов (либо с ГКА, либо с РП) [29]. Однако в настоящее время препарат не применяется для лечения ГКА [34] из-за большого числа случаев гепатотоксичности и канцерогенеза.

При попытке назначения циклоспорина А дополнительно к терапии ГК также был отмечен высокий уровень досрочного прекращения приема этого препарата из-за развития НЯ при незначительной эффективности. Имеются сообщения о положительном опыте применения при ГКА дапсона [35–37] и циклофосфамида [38]. Серьезные НЯ дапсона (гематологические, включая гемолиз и гранулоцитопению, а также рак мочевого пузыря), и циклофосфамида (супрессия костного мозга) явились причиной отказа большинства пациентов от лечения. Контролируемые клинические исследования у пациентов, получавших эти препараты, не проводились.

Имеется единственное описание эффективного использования адалимумаба (АДА) (человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО α) при ГКА [39], но имеется и описание развития ГКА при применении АДА у больного РА [40]. Рандомизированное двойное слепое

плацебоконтролируемое испытание (хумира как стероид-сберегающий агент при ГКА – НЕСТНОР), в котором изучаются эффективность и безопасность АДА в качестве дополнения к терапии ГК у пациентов с ГКА, в настоящее время не завершено.

Описана пациентка с РП и ГКА [41], которой назначали «терапию В-клеточного истощения» (внутривенно метилпреднизолон, циклофосфамид и ритуксимаб (РТМ) – химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-клеток). Через 4 дня после начала лечения у пациентки развилась дыхательная недостаточность, и она была переведена в отделение интенсивной терапии. Симптомы ГКА разрешились, показатели СРБ и СОЭ нормализовались. Через 4,5 мес после инфузии РТМ выполнена позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с флюорородеоксиглюкозой (ФДГ): отмечено отсутствие накопления ФДГ в подвздошной артерии и ветвях восходящей аорты (см. рисунок).

Обучение пациентов

До начала лечения пациентов необходимо информировать не только о преимуществах, но и о риске длительного использования ГК. Обычно лечение ГК при ГКА длится 1–3 года, но в части случаев оно может продолжаться и дольше. Кроме того, в процессе снижения дозы ГК может возникнуть рецидив ГКА, что чревато потерей зрения. В этом слу-

Л Е К Ц И Я



ПЭТ с ФДГ: а — до инфузии РТМ: определяется значительное поглощение ФДГ брюшной аортой, наружными сонными, подключичными, подвздошными, бедренными артериями; б — через 4,5 мес после инфузии РТМ: снижение поглощения ФДГ бедренными артериями и отсутствие поглощения подвздошными артериями и ветвями восходящей аорты [41]

чае пациент должен сразу же обратиться за медицинской помощью, особенно при ухудшении остроты зрения [1].

В 2009 г. опубликованы **рекомендации EULAR** [42] по ведению больных с васкулитами крупных сосудов (в классификации системных васкулитов ГКА отнесен к васкулитам с преимущественным поражением крупных сосудов наряду с васкулитом Черджа–Стросс [43]). Приводим основные положения рекомендаций, касающиеся ведения больных ГКА.

1. При подозрении на ГКА необходимо проводить БВА. Планируемая БВА не является поводом для задержки начала терапии. При этом биопсия выполняется на стороне поражения (уровень доказательности – III, степень рекомендации – С).

Протяженность иссеченного при биопсии участка артерии должна быть не менее 1 см. Отрицательный результат патоморфологического исследования не отвергает диагноза ГКА (при наличии других критериев) и не является поводом для проведения повторной биопсии. Отказ от проведения биопсии или невозможность ее проведения не являются поводом для задержки начала терапии. Появляется все больше исследований, демонстрирующих ассоциацию результатов БВА у больных ГКА и проявлений васкулита по данным ультразвуковой доплерографии, магнитно-резонансной томографии, ПЭТ (которые являются важными для подтверждения васкулита и оценки его активности и уже рекомендованы для использования при артериите Такаюсу).

2. При васкулитах крупных сосудов для индукции ремиссии рекомендуется раннее назначение высоких доз ГК (уровень доказательности – III, степень рекомендации – С).

При тяжелом течении ГКА (как и при васкулитах средних и мелких сосудов), особенно при угрозе развития слепоты или ишемического либо геморрагического инсульта, доза ГК может быть увеличена до 60–80 мг/сут преднизоло-

на или даже более или проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим переходом на поддерживающую дозу 20–40 мг преднизолона. В большинстве же случаев течение заболевания бывает более мягким, и индуцировать ремиссию можно дозой 20–30 мг преднизолона с последующим постепенным переходом на поддерживающую дозу 10–15 мг. Длительность терапии для каждого больного индивидуальна. Если в течение 6 мес при дозе 2,5 мг преднизолона клинические проявления заболевания отсутствуют, можно попытаться прекратить лечение.

3. При ГКА иммуносупрессивные препараты рекомендуется рассматривать в качестве дополнительной терапии (уровень доказательности – IA, степень рекомендации – В).

MT 10–15 мг/нед назначается при рефрактерном течении заболевания в сочетании с небольшими дозами ГК. Назначение более низких доз MT ($\leq 7,5$ мг/нед) неэффективно.

В случаях непереносимости MT при рефрактерном течении ГКА возможно применение азатиоприна. Однако использование азатиоприна значительно ограничивается его повышенной гепатотоксичностью и канцерогенностью.

4. Эффективность терапии необходимо контролировать с помощью лабораторных маркеров воспаления (уровень доказательности – III, степень рекомендации – С).

При ГКА, кроме оценки клинической активности, необходимо мониторировать уровень СРБ и СОЭ. При интерпретации результатов учитывают и другие состояния, способные влиять на эти показатели (например, инфекцию). В процессе снижения дозы ГК СОЭ и уровень СРБ контролируют каждые 4 нед в течение первых 3 мес, затем – каждые 12 нед на протяжении 12–18 мес после завершения лечения.

5. Рекомендуется назначать низкие дозы аспирина всем больным с ГКА (уровень доказательности – III, степень рекомендации – С).

Низкие дозы аспирина (80–100 мг/сут) ингибируют продукцию ИФН γ , препятствуют агрегации тромбоцитов и высвобождению веществ, стимулирующих пролиферацию интимы сосудов. Назначение аспирина при ГКА снижает риск слепоты и церебро- и кардиоциркулярных катастроф.

Таким образом, рекомендации EULAR по ведению больных ГКА в основном базируются на слабой доказательной базе и имеют небольшую рекомендательную силу. Это обусловлено следующими обстоятельствами:

1) БВА желательна, но не всегда доказательна (возможно очаговое поражение артерии, находящееся вне иссеченного участка). При этом новые неинвазивные методы диагностики поражения сосудов постепенно повышают степень доказательности БВА;

2) назначение высоких доз ГК – уровень доказательности этой рекомендации ограничивается невозможностью проведения двойного слепого исследования и назначения альтернативного препарата и плацебо в связи с опасностью развития грозных осложнений ГКА. Основой лечения ГКА остаются ГК, которые эффективно подавляют симптомы болезни и предотвращают наиболее тяжелые осложнения – потерю зрения и инсульт. Тем не менее их использование сопровождается серьезными побочными эффектами более чем у половины пациентов, поэтому усилия исследователей направлены на поиск эффективного ГК-сберегающего аген-

Л Е К Ц И Я

та. Тромбоз может быть следствием прокоагулянтного эффекта ГК, обусловленного артериальным поражением коронарных сосудов, предшествующей атеросклеротической коронарной болезнью или сочетания всех трех факторов. Таким пациентам возможно назначение антиагрегантов. Лечение высокими дозами ГК сопряжено с серьезным риском, в том числе и развития тромбоза, особенно у пожилых пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями;

3) поиск иммуносупрессивных препаратов, обладающих ГК-сберегающим эффектом, продолжается. Наиболее изученными являются МТ и азатиоприн (применение последнего ограничено частым развитием НЯ).

МТ может иметь умеренный эффект как ГК-сберегающий агент, но не ясно, не будут ли НЯ при его использовании более тяжелыми, чем неблагоприятные эффекты длительной терапии ГК. В настоящее время не доказано положительное влияние других цитотоксических или иммуномоделирующих препаратов при ГКА;

4) об эффективности лечения судят по совокупности клинических признаков активности ГКА в сочетании с оценкой уровня СРБ и СОЭ. Однако, по-видимому, более эффективным показателем активности ГКА является уровень ИЛ6, что требует проведения специальных исследований;

5) назначение аспирина, как и антикоагулянтов, позволяет улучшить прогноз при тяжелом течении ГКА. Эффективность антикоагулянтов у таких больных должна быть оценена в специальных исследованиях. Назначение аспирина или антикоагулянтов необходимо отложить до проведения БВА. Польза аспирина для предотвращения ишемических осложнений ГКА подтверждена в ретроспективных исследованиях, но проспективные испытания не проводились.

Рекомендации EULAR в основном соответствуют положениям по ведению больных ГКА, представленным в «Национальном руководстве по ревматологии» [44].

Несмотря на отсутствие альтернативы ГК, в настоящее время получен определенный опыт использования при ГКА некоторых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Главной мишенью ГИБП являются провоспалительные молекулы, в связи с этим биологические агенты изначально предназначались для лечения рефрактерных артритов. Постепенно были накоплены доказательства их эффективности при васкулитах. Так, у больных с рецидивом васкулитов крупных сосудов (ГКА и артериит Такаюсу) применение ингибиторов ФНО α давало хороший результат (даже в качест-

ве альтернативы ГК [33]), в то время как при вновь выявленных случаях ГКА подключение их к терапии ГК не давало более выраженного эффекта, чем монотерапия ГК. В связи с поздним развитием ГК-сберегающего эффекта ингибиторы ФНО α не рассматриваются как альтернатива ГК, а расцениваются только как дополнительное ГК-сберегающее средство для предупреждения рецидивов. В то же время необходимо проведение двойных слепых РКИ с соответствующим дизайном и учетом более позднего наступления ГК-сберегающего эффекта ингибиторов ФНО α (в частности, ИНФ).

Надежды возлагаются на тоцилизумаб — ТЦЗ (антагонист рецепторов ИЛ6), который оказался эффективным как при ГКА, резистентном к терапии ГК, так при нелеченом ГКА и артериите Такаюсу [45]. Однако в связи с небольшим количеством наблюдений целесообразно проведение более широких клинических РКИ ТЦЗ.

Начальное лечение мегадозами ГК требует особого внимания врача в связи с возможным развитием НЯ, как и последующий пероральный прием ГК (поддерживающие ремиссию дозы), при этом необходим также контроль за эффективностью терапии. ГК регулируют Th17-сигнальный путь, который реализуется сосудистыми и системными проявлениями, в то время как Th1-сигнальный путь может поддерживать течение хронического заболевания. Аспирин в дополнение к снижению агрегации тромбоцитов блокирует Th1-медиатор γ -интерферона [46].

Единственное опубликованное описание применения РТМ при ГКА продемонстрировало отчетливую регрессию васкулита. Этот позитивный результат требует дальнейшего изучения и рассмотрения вопроса о возможном проведении клинических испытаний у этой категории больных, учитывая, что РТМ является не менее эффективным, чем циклофосфамид (стандарт лечения АНЦА-позитивных васкулитов), для достижения ремиссии и эффективнее последнего в индуцировании ремиссии у больных с рецидивами заболевания [47].

Таким образом, поиск эффективной и безопасной ГК-сберегающей терапии продолжается. Делаются попытки найти альтернативу терапии ГК (использование ИНФ в качестве монотерапии [33]), но пока некоторые препараты (например, ГИБП) могут быть отнесены только к перспективным ГК-сберегающим средствам. Наиболее выраженным ГК-сберегающим эффектом обладают сами ГК (внутривенное введение высоких доз метилпреднизолона). Доказан также ГК-сберегающий эффект МТ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Fraser J.A., Weyand C.M., Newman N.J. et al. The Treatment of Giant Cell Arteritis. *Rev Neurol Dis* 2008;5(3):140–52.
- Salvarani C., Cantini F., Bolardi L. et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347:261–71.
- Rahman W., Rahman F.Z. Major review P giant cell (temporal) arteritis: an overview and update. *Surv Ophthalmol* 2005;50:415–28.
- Hayreh S.S., Zimmerman B. Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. *Ophthalmologica* 2003;217:239–59.
- Pipitone N., Boiardi L., Salvarani C. Are steroids alone sufficient for the treatment of giant cell arteritis? *Best Pract Res Clin Rheum* 2005;19:277–92.
- Lundberg I., Hedfors E. Restricted dose and duration of corticosteroid treatment in patients with polymyalgia rheumatic and temporal arteritis. *J Rheum* 1990;17:1340–5.
- Weyand C.M., Goronzy J.J. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160–9.
- Chevalet P., Barrier J.H., Pottier P. et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year follow-up study of 164 patients. *J Rheum* 2000;27:1484–91.
- Mazlumzadeh M., Hunder G.G., Easley K.A. et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose corticosteroids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthr Rheum* 2006;54:3310–8.
- Chan C.C.K., Paine M., O'Day J. Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1061–4.
- Hayreh S.S., Zimmerman B., Kardon R.H. Visual improvement with corticosteroid ther-

Л Е К Ц И Я

- apy in giant cell arteritis: report of a large study and review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:353–67.
12. Foroozan R., Deramo V.A., Buono L.M. et al. Recovery of visual function in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology* 2003;110:539–42.
13. Danesh-Meyer H., Savino P.J., Gamble G.G. Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology* 2005;112:1098–103.
14. Eberhardt R.T., Dhady M. Giant cell arteritis: diagnosis, management, and cardiovascular implications. *Cardiol Rev* 2007;15:55–61.
15. Cornblath W.T., Eggenberger E.R. Progressive visual loss from giant cell arteritis despite high-dose intravenous methylprednisolone. *Ophthalmology* 1997;104:854–8.
16. Loddenkemper T., Sharma P., Katzan I. et al. Risk factors for early visual deterioration in temporal arteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1255–9.
17. Gonzales-Gay M.A., Blanco R., Rodriguez-Valverde V. et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthr Rheum* 1998;41:1497–504.
18. Hayreh S.S., Zimmerman B. Visual deterioration in giant cell arteritis patients while on high doses of corticosteroid therapy. *Ophthalmology* 2003;110:1204–15.
19. Rucker J.C., Biousse V., Newman N.J. Ischemic optic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2004;17:27–35.
20. Hunder G.G., Sheps S.G., Allen G.L. et al. Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. *Ann Int Med* 1975;82:613–8.
21. Weyand C.M., Fulbright J.W., Hunder G.G. et al. Treatment of giant cell arteritis: Interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthr Rheum* 2000;43:1041–8.
22. Wilke W.S., Hoffman G.S. Treatment of corticosteroid-resistant giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:59–71.
23. Spiera R.F., Mitnick H.J., Kupersmith M. et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheum* 2001;19:495–501.
24. Hoffman G.S., Cid M.C., Hellmann D.B. et al. for the International Network for the Study of Systemic Vasculitides (INSSYS) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 2002;46:1309–18.
25. Jover J.A., Hernandez-Garcia C., Morado I.C. et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 2001;134:106–14.
26. Mahr A.D., Jover J.A., Spiera R.D. et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthr Rheum* 2007;56:2789–97.
27. Hoffman G.S., Cid M.C., Rendt-Zagar K.E. et al. Infliximab for maintenance of glucocorticoid-induced remission of giant cell arteritis. *Ann Int Med* 2007;146:621–30.
28. Martinez-Taboada V.M., Rodriguez-Valverde V., Carreno L. et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008;67:625–30.
29. De Silva M., Hazleman B.L. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:136–8.
30. Schaufelberger C., Hollby H., Bratt J. et al. No additional steroid-sparing effect of cyclosporine A in giant cell arteritis. *Scand J Rheum* 2006;35:327–9.
31. Field M., Cook A., Gallagher G. Immuno-localisation of tumour necrosis factor and its receptors in temporal arteritis. *Rheum Int* 1997;17:113–8.
32. Cantini F., Niccoli L., Savarani C. et al. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthr Rheum* 2001;44:2933–5.
33. Uthman I., Kanj N., Atweh S. Infliximab as monotherapy in giant cell arteritis. *Clin Rheum* 2006;25:109–10.
34. Nuenninghoff D.M., Matteson E.L. The role of disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheum* 2003;21(6 Suppl 2):S29–34.
35. Liozon F., Vidal E., Barrier J. Does dapsone have a role in the treatment of temporal arteritis with regard to efficacy and toxicity? *Clin Exp Rheum* 1993;11:694–5.
36. Neshher G., Sonnenblick M. Steroid-sparing medications in temporal arteritis: report of three cases and review of 174 reported patients. *Clin Rheum* 1994;13:289–92.
37. Doury P., Pattin S., Eulry F. et al. The use of dapsone in the treatment of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthr Rheum* 1983;26:689–90.
38. De Vita S., Tavoni A., Jeracitano G. et al. Treatment of giant cell arteritis with cyclophosphamide pulses. *J Int Med* 1992;232:373–5.
39. Ahmed M.M., Mubashir E., Hayat S. et al. Treatment of refractory temporal arteritis with adalimumab. *Clin Rheum* 2007;26:1353–5.
40. Leydet-Quilici H., Luc M., Armingeat T. et al. Giant cell arteritis during adalimumab treatment for rheumatoid arthritis. *J Bone Spine* 2007;74:299–305.
41. Bhatia A., Ell P.J., Edwards J.C.W. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) as an adjunct in the treatment of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1099–100.
42. Mukhtyar C., Guilevin L., Cid M.C. et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;3:318–23.
43. Баранов А.А. Рекомендации по ведению больных васкулитами (по материалам рекомендаций европейской антиревматической лиги). *Совр ревматол* 2009;2:5–9.
44. Национальное руководство по ревматологии. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;565–7.
45. Seitz M., Reichenbach S., Bonel H.M. et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13156.
46. Vinit J., Bielefeld P., Muller G. et al. Efficacy of tocilizumab in refractory giant cell arteritis. *J Bone Spine* 2012 [Epub ahead of print].
47. Catanoso M., Pipitone N., Magnani L. et al. New indications for biological therapies. *Int Emerg Med* 2011;6(Suppl 1):1–9.