

Лечение ревматической полимиалгии

А.М. Сатыбалдыев

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

При лечении ревматической полимиалгии (РП) средством выбора являются глюкокортикоиды (ГК), которые дают хороший и быстрый клинический эффект. Представлен обзор англоязычных публикаций, посвященные вопросам лечения РП. Проанализировано 30 исследований (13 рандомизированных и 17 наблюдательных), включающих 20 и более пациентов с РП. Особое внимание уделено начальной терапии ГК, оценке их различных суточных доз, схемами снижения дозы и завершения лечения ГК, а также частоте рецидивов. Рассмотрены исследования, посвященные лечению преднизолоном, метилпреднизолоном, дефлазакортом, инъекционными пролонгированными формами ГК. Проанализированы данные клинических испытаний глюкокортикоид-сберегающих агентов (метотрексат, азатиоприн) в периоды начала терапии и поддерживающей терапии. В качестве альтернативы рассмотрены изучавшиеся в клинических испытаниях генно-инженерные биологические препараты (инфликсимаб, этанерцепт); описан случай использования ритуксимаба. Оценивается также роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении РП. Представлен алгоритм ведения больного РП.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия, глюкокортикоиды, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дефлазакорт, метотрексат, азатиоприн, нестероидные противовоспалительные препараты, биологическая терапия.

Контакты: Сатыбалдыев Азамат Махмудович Azamatsat@yandex.ru

Treatment for rheumatic polymyalgia

A.M. Satybaldyev

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

Glucocorticosteroids (GCs) that provide a good and rapid clinical effect are the drug of choice to treat rheumatic polymyalgia (RP). A review of Englishlanguage publications on the treatment of RP is given. Thirty (13 randomized and 17 observational) studies of 20 and more patients with RP have been analyzed. Particular emphasis is laid on initial therapy with GCs, evaluation of their different daily doses, schemes for their dosage reduction and treatment termination, and on the frequency of recurrences. Studies dealing with the treatment with prednisone, prednisolone, methylprednisolone, and injectable sustained-release GC formulations are considered. The data of clinical trials of glucocorticoid-sparing agents (methotrexate, azathioprine) during early and maintenance therapy are analyzed. The genetically engineered agents (infliximab, etanercept) investigated in clinical trials are considered to be as alternatives; a case of using rituximab is described. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of RP is also evaluated. An algorithm is proposed for the management of a patient with RP.

Key words: rheumatic polymyalgia, glucocorticosteroids, prednisone, prednisolone, methyl-prednisolone, deflazacort, methotrexate, azathioprine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, biological therapy.

Contact: Azamat Makhmudovich Satybaldyev AzamatSat@yandex.ru

Ревматическая полимиалгия — РП (греч. poly — много + myalgia — мышечная боль) — остро развивающийся синдром с выраженными симметричными болями в области плечевого, тазового пояса и шеи, ограничением движений, часто сопровождается значительным повышением острофазовых показателей и анемией хронического заболевания. Характерны общие (конституциональные) симптомы. Назначение глюкокортикоидов (ГК) дает, как правило, быстрый эффект, и ГК являются предпочтительными средствами терапии [1–3]. РП за редким исключением развивается у людей старшего возраста, чаще у женщин. Предполагают, что клинические проявления РП обусловлены неспецифическим слабовыраженным воспалением преимущественно плечевых и тазобедренных суставов (подтверждено артроскопически [4]), синовиальных сумок (субакромиальных, субдельтовидных, вертельных, подвздошно-поясничных, седалищно-ягодичных и межпространственных нижнеше-ечных) и теносиновитом бицепса (подтверждено данными магнитно-резонансной томографии — МРТ) [5–8]. Часто наблюдаются конституциональные нарушения (субфебрилитет, утомляемость, потеря массы тела, депрессия), повы-

шение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ), анемия хронического заболевания [1–3]. РП может проявляться как изолированное состояние [9] или сочетаться с типичными краниальными симптомами гигантоклеточного артериита (ГКА), которые появляются уже после развития РП. По данным популяционных исследований, бессимптомный ГКА, установленный с помощью биопсии, в сочетании с клиническими признаками РП выявляется у 9–21% пациентов [10], а проявления РП — у 40–50% пациентов с доказанными результатами биопсии ГКА [11]. Существует гипотеза о патогенетической связи РП со скрыто протекающим ГКА. Имеются данные, подтверждающие, что больные РП, как и больные ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ) [12], подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний [13]. В частности, у них повышен риск болезни периферических артерий (БПА): относительный риск равен 2,4 по сравнению с аналогичными показателями у лиц, не страдающих РП. Вместе с тем различия в общей смертности и выживаемости у пациентов с БПА между группами лиц с РП и без РП выявлены не были [13].

Термин «ревматическая полимиалгия», предложенный Н. Barber в 1957 г. [14], стал общепринятым, хотя было показано, что основным проявлением заболевания является доброкачественный синовит, и термин «полимиалгия» патогенетически не обоснован [15]. Использовались и другие названия («ризомелический псевдоартрит», «палиндромный ревматизм»), но они не получили широкого признания. Многие авторы считают РП синдромом. В МКБ-10 РП выделен в отдельную нозологическую форму в подрубрике «Другие системные заболевания соединительной ткани» (M35) рубрики «Системные заболевания соединительной ткани» (M30PM36) в виде «ревматической полимиалгии» (M35.3) и отдельно выделенного «височного артериита с ревматической полимиалгией» (M31.5).

Для диагностики РП предлагались различные диагностические критерии [15P18]. Наиболее широко используются диагностические критерии, предложенные Европейской группой по изучению РП [19]. К ним относятся:

- двусторонняя боль и/или скованность в плечевых суставах;
- пик заболевания менее чем через 2 нед;
- СОЭ в начале болезни не менее 40 мм/ч (по Вестергрену);
- длительность утренней скованности более 1 ч;
- возраст начала болезни 65 лет и более;
- депрессия и/или снижение массы тела;
- двусторонняя болезненность верхних конечностей.

Диагноз РП считается достоверным при наличии по крайней мере 3 любых из перечисленных выше признаков [16].

ГК со времени их внедрения в практическую медицину остаются основными средствами лечения РП. Это имеет патогенетическое обоснование [1, 2]. До появления ГК мышечно-скелетные симптомы лечили нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [14, 20]. Сегодня преднизон и его основной активный метаболит преднизолон, а также метилпреднизолон в эквивалентных дозах считаются универсальным средством терапии РП. Начальная доза преднизолона 10–20 мг/сут является достаточной для большинства пациентов, которые страдают РП без ГКА [1, 2, 21]. Симптомы обычно полностью исчезают через несколько дней. Большинство пациентов требуется не менее 2 лет лечения, но в некоторых случаях болезнь принимает хроническое рецидивирующее и рефрактерное к терапии течение, требующее гораздо более длительного применения ГК [1, 2], которое зачастую приводит к развитию нежелательных явлений (НЯ) [1, 22]. Чтобы снизить общую кумулятивную дозу ГК и число НЯ, некоторые исследователи комбинировали их с цитостатиками, а в последнее время – с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [1]. Однако преимущество таких комбинаций по сравнению с монотерапией ГК при РП пока не доказано.

Настоящий обзор обобщает данные литературы о лечении РП, особенно преимущественно используемыми ГК, оптимальных начальных и поддерживающих дозах, графиках снижения дозы ГК и ГК-сберегающих средствах.

Представлены материалы Кокрановской базы данных, Кокрановского центрального регистра контролируемых испытаний и MEDLINE/PubMed. В работу включены англоязычные статьи, опубликованные в период с 1957 г. по декабрь 2008 г., которые были отобраны с помощью ключевого слова «ревматическая полимиалгия» в со-

четании с терминами «лечение», «глюкокортикоиды», «преднизон», «преднизолон», «метилпреднизолон», «дефлазакорт», «метотрексат», «азатиоприн», «НПВП» и «биологическая терапия». Проанализированы результаты 30 исследований (13 рандомизированных и 17 наблюдательных), включающих 20 и более пациентов с РП. Мета-анализы и систематические обзоры, посвященные данной проблеме, не обнаружены [23].

Анализ данных литературы значительно затруднен по следующим причинам. В разных исследованиях использовались различные диагностические критерии РП, исходные дефиниции (например, рецидива и ремиссии), оценочные системы, препараты и пути назначения, начальные дозы, схемы снижения дозы и продолжительность наблюдения. Большинство исследований были наблюдательными, и только 2 рандомизированных исследования могут считаться доказательными с расчетом адекватного объема выборки [24, 25]. Дизайны исследований рассматривались в следующем порядке (от низшей до самой высокой доказательности): группы случаев, исследования случай-контроль, когортные исследования и рандомизированные испытания.

Преднизон или преднизолон изучали в 14 наблюдательных исследованиях [26–33; 35–39; 43, 44, 46, 55, 56] и 2 рандомизированных испытаниях [24, 25]. Наблюдательные исследования включали 8 описаний серий случаев (5 ретроспективных испытаний [26–30] и 3 проспективных [31–33]), 3 ретроспективных исследования случай-контроль [34–36] и 3 проспективных когортных исследования [37–39]. Дефлазакорт оценивали в 1 проспективном исследовании [40] и 3 рандомизированных [41–43]. Метилпреднизолон [44] и 6-метилпреднизолон [45] изучали в рандомизированных исследованиях (каждый в одном). В 8 исследованиях оценивали ГК-сберегающие препараты, в 5 – метотрексат – МТ (3 рандомизированных испытания [46–48], 1 ретроспективное случай-контроль [49] и 1 проспективное когортное [50]); азатиоприн [51] и инфликсимаб (ИНФ) [52] протестированы в 2 рандомизированных исследованиях (каждый в одном). В 3 исследованиях оценивали НПВП [30, 53, 54].

Глюкокортикоиды: начальная терапия (индукция ремиссии)

В одном исследовании больным с РП, которым преднизолон назначали в дозе 10 мг/сут, требовалось повышать дозы реже, чем тем, кто получал менее 10 мг/сут, а у больных, принимавших более 10 мг/сут, не было необходимости в повышении дозы [38]. Сравнение больных, получавших преднизолон в дозе 15 мг/сут или менее и в дозе более 15 мг/сут, показало, что поддерживающая доза после 1-го и 2-го года лечения была выше у изначально получавших более 15 мг/сут, при этом начальная доза не влияла на развитие рецидивов или прекращение лечения [39]. При назначении преднизолона по 15 мг/сут в повышении дозы нуждалось менее 1% больных [32]. Только в одном рандомизированном испытании назначали преднизолон в стартовой дозе 10 или 20 мг/сут в течение 4 нед, которую быстро снижали в течение 2 мес. При начальной дозе преднизолона 20 мг/сут отмечено меньше рецидивов, чем при назначении его в дозе 10 мг/сут. 30% больных, получавших дозу 10 мг/сут, потребовалось ее повышение до 15 или 20 мг [55]. Преднизолон в дозе 10 мг/сут или более позволяет лучше

контролировать вновь возникшую РП, чем более низкие дозы, а в дозе 15 мг/сут эффективен у большинства пациентов с РП.

Схемы снижения дозы глюкокортикоидов в фазе поддерживающей терапии

Суточную дозу ГК постепенно снижают, учитывая результаты клинических и лабораторных исследований, включающих определение СОЭ и СРБ [27, 43]. М.А. Gonzalez-Gay и соавт. [26] обнаружили, что уменьшение суточной дозы менее чем на 1 мг в месяц ассоциировалось с меньшим числом рецидивов, чем при более быстром снижении дозы, первоначально составлявшей 10–20 мг/сут. Аналогичные результаты были получены другими авторами [28, 32, 44].

В двух исследованиях [32, 44] использовали преднизолон в дозе 15 мг/сут с постепенным ее снижением до 8 мг/сут (по 2,5 мг в месяц) и затем на 1 мг каждые 2 мес до отмены. Результаты этих исследований свидетельствовали об оптимальном контроле активности болезни в период их проведения. Напротив, более быстрое уменьшение дозы приводило к менее благоприятным результатам [38, 56]. Таким образом, после уменьшения дозы преднизолона до 10 мг/сут в дальнейшем ее следует снижать менее чем на 1 мг в месяц (например, 1 мг каждые 2 мес).

Прекращение лечения и частота рецидивов

При назначении преднизона в начальной дозе 10–20 мг/сут доля пациентов, успешно завершивших терапию, после 2 лет колеблется от 41 до 50% [27, 35, 36], после 3 лет достигает 70%, после 4 лет – 82% [27] и после 11 лет – 91% [26]. В нескольких исследованиях сравнивали влияние различных первоначальных доз ГК на длительность лечения и/или число рецидивов [34–36]. W.T. Ayoub и соавт. [36] не наблюдали существенные различия при назначении преднизона по 15 мг/сут или более и при более низких дозах. Однако, по данным G. Delecoeuillerie и соавт. [35], у пациентов, принимавших преднизон в дозе 10 мг/сут, рецидивов, как правило, было больше, чем у принимавших более высокие начальные дозы.

Сроки прекращения лечения преднизолоном были аналогичными при сопоставлении начальной дозы 10 мг/сут и менее с начальной дозой 15–20 мг/сут [34] и при сопоставлении начальной дозы 10 мг/сут (7–12 мг/сут) с начальной дозой 24 мг/сут (15–30 мг/сут) [35]. В то же время стартовые дозы более 15 мг/сут ассоциировались с повышенным риском НЯ, связанных с ГК [30, 35]. Рецидивы в течение 1-го года обычно возникали у 33% пациентов [32], а в на протяжении всего последующего периода наблюдения – у 23–29% [27]. Более высокая частота рецидивов (55%) наблюдалась в ретроспективном исследовании, предусматривавшем назначение преднизона в широком диапазоне доз (1–100 мг/сут; средняя доза – 15 мг/сут) [28]. В единственном исследовании, в котором оценивали половые различия при вновь диагностированных случаях РП, обнаружено, что у женщин рецидивы возникают чаще, они получают более высокие кумулятивные дозы и имеют больше НЯ, обусловленных ГК [33]. В целом назначение преднизолона в дозе от 10 до 20 мг/сут позволяет контролировать активность в начальном периоде РП и прекратить лечение ГК примерно у 50% пациентов в пределах 2 лет.

Дефлазакорт и метилпреднизолон при ревматической полимиалгии

В трех рандомизированных исследованиях сравнивали эффективность дефлазакарта с другими ГК [41–43]. При эквивалентных дозах дефлазакорт оказался менее эффективным, чем преднизон [41], преднизолон [43] и 6-метилпреднизолон [42]. Лечение дефлазакартом, начатое в дозах более 20 мг/сут, давало хорошие результаты при вновь диагностированных случаях РП [40], однако это было продемонстрировано в единственном наблюдательном исследовании.

Лечение инъекционными формами глюкокортикоидов

Два рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых испытания были посвящены анализу эффективности и безопасности введения метилпреднизолона внутримышечно и в плечевые суставы [44, 45]. Авторы первой работы в ходе исследования, которое продолжалось 1 год, сравнивали результаты внутримышечного введения метилпреднизолона ацетата (120 мг каждые 2 нед в течение 12 нед, затем снижение дозы на 20 мг каждые 3 мес) с пероральным приемом преднизолона внутрь (по 15 мг/сут с последующим снижением дозы до 10 мг/сут) при вновь диагностированных случаях РП. Дозу преднизолона 10 мг/сут в дальнейшем уменьшали на 1 мг каждые 8 нед. Хотя оба ГК индуцировали и поддерживали ремиссию, при использовании преднизолона отмечалась тенденция к более быстрому подавлению симптомов и чаще удавалось прекратить лечение, чем при внутримышечном введении. Однако принимающие преднизолон пациенты получили более высокую суммарную дозу преднизолона и у них было больше связанных с ГК НЯ [44]. Одно исследование предусматривало двустороннее введение в плечевые суставы 6-метилпреднизолона каждые 4 нед больным с вновь установленным диагнозом РП при наличии боли, скованности и/или ограничения подвижности плечевых суставов [45]. Локальный дискомфорт и системные симптомы были купированы изначально во всех случаях, и после 14 мес эффект сохранялся у 50% больных.

Недостаточный эффект и необходимость повторных инвазивных процедур ограничивают практическое применение инъекций метилпреднизолона (внутримышечно или внутрисуставно) при лечении РП, которое следует назначать только пациентам с высоким риском НЯ, связанных с ГК (внутримышечные инъекции), или ограниченным поражением плечевого пояса (инъекции в плечевые суставы).

Глюкокортикоид-сберегающие агенты: начальная терапия

В трех рандомизированных исследованиях изучали схемы назначения МТ при вновь диагностированных случаях РП [56–58]. По данным 2-летнего наблюдения, пероральное введение МТ по 7,5 мг в неделю с 20 мг/сут преднизона оказалось не более эффективным, чем монотерапия преднизолоном [56]. Тем не менее эти результаты могут быть ошибочными: во-первых, доза МТ 7,5 мг в неделю может быть недостаточной для ГК-сберегающего эффекта и, во-вторых, 15% пациентов (при сочетании РП с ГКА) обычно требуются более высокие дозы преднизона для контроля активности болезни. Назначение МТ внутрь [57] и внутримышечно [58] в дозе 10 мг в неделю в дополнение к преднизолону благо-

приятно сказалось на числе рецидивов, продолжительности терапии и кумулятивной дозе по сравнению с монотерапией преднизолоном [57, 58]. Внутримышечное введение МТ было закончено через 18 мес всем пациентам, у которых лечение преднизолоном было прекращено за 6 мес до этого [58]. НЯ, связанные с ГК, включая значительное уменьшение плотности костной ткани, чаще выявлялись у пациентов, получающих только преднизон [58].

Клинические испытания ИНФ проводились 7 клиниками Италии [25]. Обследован 51 больной с вновь установленным диагнозом РП. Пациентов с ассоциированным с РП ГКА или с ГКА, уже леченным ГК, иммунодепрессантами или биологическими агентами, не включали в исследование. Преднизолон назначали по 15 мг/сут с последующим снижением дозы и отменой через 16 нед в соответствии со стандартным протоколом. Добавляли инфузии плацебо или ИНФ в дозе 3 мг/кг на 0, 2, 6, 14 и 22-й неделях [25]. При наблюдении в течение 52 нед преимущества ИНФ над плацебо не выявлены.

Вводили низкую дозу ИНФ, а преднизон применяли коротким курсом. Судя по результатам, добавление ИНФ к ГК для лечения недавно установленной РП не только не дает эффекта, но и может оказаться вредным. Если и есть какое-то преимущество, то скорее всего оно невелико. Однако ограниченный объем исследования не позволяет сделать окончательный вывод о целесообразности такой терапии.

Эффективность другого ингибитора ФНО – этанерцепта (ЭТЦ) изучали у 20 больных с впервые выявленной РП и 20 больных без РП, рандомизированных в соотношении 1:1 для монотерапии ЭТЦ (25 мг 2 раза в неделю) или применения плацебо (физиологический раствор) в течение 14 дней [59]. Основным показателем было изменение активности РП (PMR-AS). Дополнительные показатели: изменение СОЭ, уровня ФНО и ИЛ6; функциональное состояние (по HAQ) и совокупная доза трамадола во время испытания. При исходном исследовании уровень ФНО был выше у больных РП, чем в контроле. Концентрация всегда возрастала при лечении ЭТЦ. При этом снижалась активность РП на 24%, что существенно улучшало подвижность плеча, общую оценку врачом, такой показатель, как СРБ, и незначительно уменьшало утреннюю скованность и боль. Параллельно снижался уровень СОЭ и ИЛ6. Лечение плацебо не изменяло активность РП, СОЭ и уровень ИЛ6. Функциональный статус также не изменялся, и доза трамадола в основной и контрольной группах не различалась. Таким образом, проведенное испытание не показало преимуществ ЭТЦ как ГК-сберегающего агента. Описан случай лечения преднизолоном и лефлуномидом РП, у пациента, у которого развилась приобретенная гемофилия, резистентная к лечению преднизолоном (1 мг/кг) и циклофосфаном (1,5 мг/кг). Ритуксимаб дал хороший эффект в отношении РП и гемофилии [60].

Если учесть высокий уровень ИЛ6 у больных РП, представляется перспективным назначение тоцилизумаба (ингибитора ИЛ6). Пока в англоязычной литературе описаны лишь 5 больных ГКА, у которых удалось получить быстрый ГК-сберегающий эффект [61].

Глюкокортикоид-сберегающие агенты: период поддерживающей терапии

В результате наблюдения за больными РП в течение 9 мес не отмечено улучшения по клиническим и биохимиче-

ским данным после назначения МТ в дозе 7,5 мг/нед внутрь с повышением дозы до 10–12,5 мг в зависимости от клинического ответа с целью поддержания ремиссии у ранее получавших преднизон в течение 3 мес или более и нуждавшихся в дозе 20 мг/сут и более [50]. Однако неэффективность МТ в подгруппе пациентов, которым требовались слишком высокие дозы ГК, не позволяет достоверно определить целесообразность его использования при обычном течении РП.

Долговременный эффект принимаемого внутрь МТ анализировали ретроспективно [49] в когортных рандомизированных клинических испытаниях [47]. Через 59 мес после начала терапии МТ обеспечивал сокращение числа обострений, но различия по другим параметрам не обнаружены [49].

Азатиоприн как глюкокортикоид-сберегающий агент

Единственное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором использовали азатиоприн (150 мг/сут) на этапе длительной поддерживающей терапии РП, показало высокую частоту ее побочных эффектов. Азатиоприн отменен у 44%, а плацебо – у 27% больных [51]. По прошествии 52 нед пациентам, получавшим азатиоприн, требовались меньшие кумулятивные дозы ГК, чем принимавшим плацебо. Небольшое количество завершивших исследование и высокий процент (29) включенных в него пациентов с ГКА затрудняют интерпретацию результатов этой работы.

Нестероидные противовоспалительные препараты

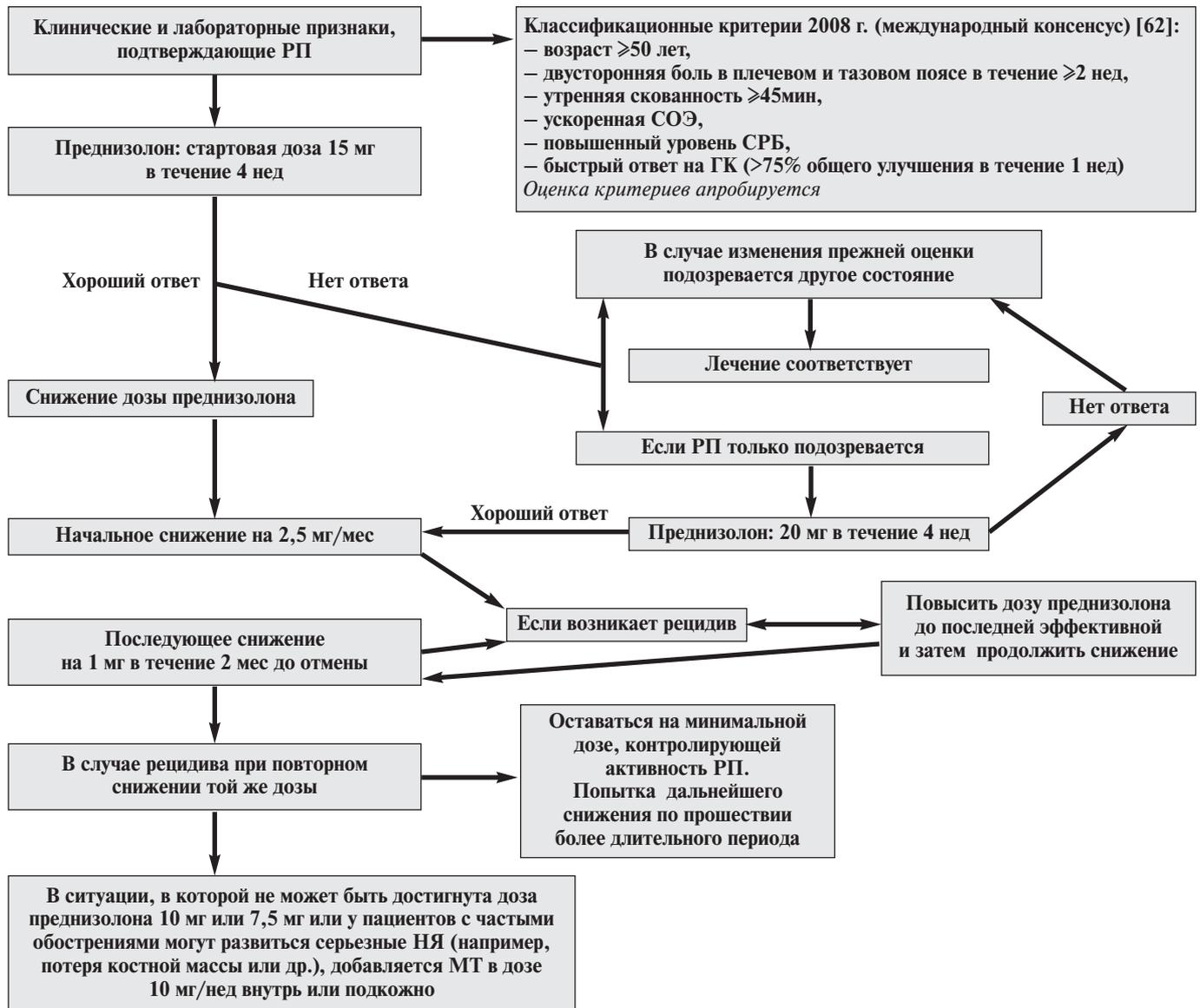
Добавление НПВП к ГК для лечения больных РП не обеспечивает преимущество над монотерапией ГК, но связано с увеличением числа НЯ [30]. Тем не менее у некоторых пациентов с РП может быть достигнута устойчивая ремиссия на фоне лечения НПВП [34]. Влияние нелегализованного НПВП тенидапа оценивали у больных с активной фазой РП. Отмечена высокая токсичность без ГК-сберегающего эффекта [54].

Обобщенные данные о лечении ревматической полимиалгии глюкокортикоидами и ГК-сберегающими препаратами

Хотя исследования, в которых оценивали результаты лечения РП, не ассоциированной с ГКА, существенно различаются в клиническом и методологическом отношении, а качество доказательств не позволяет давать конкретные рекомендации, наиболее достоверно известно, что преднизон или его эквиваленты в начальной дозе 15 мг/сут позволяют контролировать активность заболевания у большинства пациентов. Однако до 13% пациентов может потребоваться более высокая начальная доза [32, 38, 39, 55].

Начальную дозу преднизона снижают на 2,5 мг ежемесячно или каждые 2 нед до 10 мг/сут [1, 32, 44], а затем на 1 мг каждые 6–8 нед до прекращения лечения ГК [26, 28, 32, 44]. Поскольку обострения возникают при уменьшении дозы преднизолона до <10 мг/сут [37, 56] или <5 мг/сут [26, 27], в этот период [29, 32, 36] обоснованы контрольные посещения врача каждые 3 мес. Исследования, посвященные оценке ведения рефрактерной или рецидивирующей РП, отсутствуют. Опыт исследователей [23] основывается на

О Б З О Р Ы



Алгоритм ведения больного с РП

поддержании минимальной дозы преднизона, которая позволяет контролировать активность болезни. Вопрос о продолжении лечения ГК и добавлении ГК-сберегающих агентов следует решать с учетом риска возможных НЯ, преимуществ долгосрочной терапии ГК и противопоказаний к сопутствующей терапии.

Добавление МТ к ГК может представлять интерес, но нужно учитывать высокий риск связанных с такой терапией НЯ: при комбинированной схеме лечения отмечено меньше НЯ, чем при монотерапии ГК [48]. Повышение эффективности МТ и меньшее число НЯ при его парентеральном введении по сравнению с приемом внутрь наблюдалось при лечении ревматоидного артрита [57, 58]. Этот опыт позволяет предположить, что подкожное введение МТ может также оказаться перспективным методом лечения РП. Прекращение терапии МТ возможно через 6–12 мес после отмены ГК [48].

Предупреждение побочных эффектов, связанных с терапией глюкокортикоидами

К сожалению, гормональная терапия РП нередко приводит к НЯ, поэтому необходимо обратить внимание на их предупреждение. Такие больные нуждаются в профилактике остеопороза с использованием бисфосфонатов, препаратов кальция и витамина D [1]. Частота НЯ, по данным разных авторов, колеблется от 3,6 до 91% [26, 30–32, 36, 38, 44, 48]. НЯ чаще возникают у пациентов с большим числом рецидивов [26], а также у получающих ГК в более высоких дозах в течение более длительного периода [26, 30, 35, 36, 38].

Международной группой экспертов был разработан алгоритм ведения больного РП [62], в котором обобщается накопленный к настоящему времени опыт диагностики и лечения этого заболевания.

О Б З О Р Ы

Выводы.

1. Основным методом лечения РП является ГК-терапия.
2. Обычно назначается преднизолон по 15 мг/сут (стартовая доза) или преднизон, метилпреднизолон, 6-метилпреднизолон в эквивалентных дозах до достижения ремиссии продолжительностью до 4 нед.
3. Схема снижения дозы ГК до 10 мг/сут преднизона предусматривает ее уменьшение не более чем на 2,5 мг в месяц не чаще 1 раза в месяц (например, 1 раз в 2 мес).
4. В дальнейшем дозу снижают не более чем на 1 мг в месяц до полной отмены ГК. В случае обострения РП необходимо вернуться к последней, сохраняющей состояние ремиссии дозе.
5. Целесообразно назначение МТ как ГК-сберегающего средства больным РП в случае:
 - резистентности к терапии обычными дозами ГК (10–15 мг/сут) и необходимости повысить дозу до 20 мг/сут и более либо невозможности снизить дозу до 7,5 или 10 мг/сут;
 - частых обострений (рецидивов);
 - риска быстрой потери костной массы.
6. При назначении дополнительно к ГК-терапии МТ необходимо оценить соотношение польза/риск в отношении как ГК-терапии, так и терапии МТ, учитывая общее состояние пациента и коморбидные заболевания.
7. Терапия МТ в случае его назначения продолжается 6–12 мес после отмены ГК.
8. Поиск других ГК-сберегающих средств продолжается.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Salvarani C., Cantini F., Hunder G.G. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008;372(9634):234–45.
2. Salvarani C., Cantini F., Boiardi L., Hunder G.G. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347(4):261–71.
3. Бунчук Н.В. Ревматическая полимиалгия. В кн.: Н.В. Бунчук. Ревматические заболевания пожилых. М.: МЕДпресс-информ, 2010;87–135.
4. Meliconi R., Pulsatelli L., Ugucioni M. et al. Leukocyte infiltration in synovial tissue from the shoulder of patients with polymyalgia rheumatica: quantitative analysis and influence of corticosteroid treatment. *Arthr Rheum* 1996;39:1199–207.
5. Salvarani C., Cantini F., Olivieri I. et al. Proximal bursitis in active polymyalgia rheumatica. *Ann Int Med* 1997;127:27–31.
6. Cantini F., Salvarani C., Olivieri I. et al. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case-control study. *J Rheum* 2001;28:1049–55.
7. Cantini F., Niccoli L., Nannini C. et al. Inflammatory changes of hip synovial structures in polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheum* 2005;23:462–8.
8. Salvarani C., Barozzi L., Cantini F. et al. Cervical interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2008;67:758–61.
9. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Vazquez-Caruncho M. Polymyalgia rheumatica in biopsy proven giant cell arteritis does not constitute a different subset but differs from isolated polymyalgia rheumatica. *J Rheum* 1998;25:1750–5.
10. Gonzalez-Gay M.A. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthr Rheum* 2004;33:289–93.
11. Gonzalez-Gay M.A., Barros S., Lopez-Diaz M.J. et al. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Baltimore: Medicine*, 2005;84:269–76.
12. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthr Rheum* 2005;52:722–32.
13. Warrington K.J., Jarpa E.P., Crowson C.S. et al. Increased risk of peripheral arterial disease in polymyalgia rheumatica: a population-based cohort study. *Arthr Res Ther* 2009;11(2):R50.
14. Barber H.S. Myalgic syndrome with constitutional effect: polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1957;16:207–37.
15. Healey L.A. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence of synovitis. *Semin Arthr Rheum* 1984;13:322–8.
16. Bird H.A., Esselinckx W., Dixon A.S. et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979;38(5):434–9.
17. Jones J.G., Hazleman B.L. Prognosis and management of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1981;40(1):1–5.
18. Chuang T.Y., Hunder G.G., Ilstrup D.M., Kurland L.T. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study.
19. Bird H.A., Leeb B.F., Montecucco C.M. et al. European collaborating PMR group. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2005;64:626–9.
20. Hart F.D. Polymyalgia rheumatica. *Br Med J* 1969;2(5649):99–100.
21. Hernandez-Rodriguez J., Font C., Garcia-Martinez A. et al. Development of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica: study of a series of 100 patients. *Baltimore: Medicine*, 2007;86(4):233–41.
22. Angeli A., Guglielmi G., Dovio A. et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39(2):253–9.
23. Hernandez-Rodriguez J., Cid M.C., Lopez-Soto A. et al. Treatment of Polymyalgia Rheumatica. A Systematic Review. *Arch Int Med* 2009;169(20):1839–50.
24. Caporali R., Cimmino M.A., Ferraccioli G. et al. Systemic Vasculitis Study Group of the Italian Society for Rheumatology. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 2004;141(7):493–500.
25. Salvarani C., Macchioni P., Manzini C. et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Int Med* 2007;146(9):631–9.
26. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Vazquez-Caruncho M. et al. The spectrum of polymyalgia rheumatica in northwestern Spain: incidence and analysis of variables associated with relapse in a 10 year study. *J Rheum* 1999;26(6):1326–32.
27. Narvaez J., Nolla-Sole J.M., Clavaguera M.T. et al. Long-term therapy in polymyalgia rheumatica: effect of coexistent temporal arteritis. *J Rheum* 1999;26(9):1945–52.
28. Kremers H.M., Reinalda M.S., Crowson C.S. et al. Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *J Rheum* 2005;32(1):65–73.
29. Fauchald P., Rygvold O., Oystese B. Temporal arteritis and polymyalgia rheumatica: clinical and biopsy findings. *Ann Int Med* 1972;77(6):845–52.
30. Gabriel S.E., Sunku J., Salvarani C. et al. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthr Rheum* 1997;40(10):1873–8.
31. Spiera H., Davison S. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica. *Mt Sinai J Med* 1978;45(2):225–9.
32. Hutchings A., Hollywood J., Lamping D.L. et al. Clinical outcomes, quality of life, and diagnostic uncertainty in the first year of polymyalgia rheumatica. *Arthr Rheum* 2007;57(5):803–9.
33. Cimmino M.A., Parodi M., Caporali R., Montecucco C. Is the course of steroid-treated polymyalgia rheumatica more severe in women? *Ann NY Acad Sci* 2006;1069:315–21.

34. Mowat A.G., Camp A.V. Polymyalgia rheumatica. *J Bone Joint Surg Br* 1971;53(4):701–10.
35. Delecoeuillerie G., Joly P., Cohen de Lara A., Paolaggi J.B. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a retrospective analysis of prognostic features and different corticosteroid regimens (11 year survey of 210 patients). *Ann Rheum Dis* 1988;47(9):733–9.
36. Ayoub W.T., Franklin C.M., Torretti D. Polymyalgia rheumatica: duration of therapy and long-term outcome. *Am J Med* 1985;79(3):309–15.
37. Weyand C.M., Fulbright J.W., Evans J.M. et al. Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica. *Arch Int Med* 1999;159(6):577–84.
38. Behn A.R., Perera T., Myles A.B. Polymyalgia rheumatica and corticosteroids: how much for how long? *Ann Rheum Dis* 1983;42(4):374–8.
39. Myklebust G., Gran J.T. Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a prospective two-year study in 273 patients. *Scand J Rheum* 2001;30(5):260–7.
40. Cimmino M.A., Moggiana G., Montecucco C. et al. Long-term treatment of polymyalgia rheumatic with deflazacort. *Ann Rheum Dis* 1994;53(5):331–3.
41. Lund B., Egsmose C., Jorgensen S., Krogsgaard M.R. Establishment of the relative antiinflammatory potency of deflazacort and prednisone in polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int* 1987;41(6):316–20.
42. Di Munno O., Imbimbo B., Mazzantini M. et al. Deflazacort versus methylprednisolone in polymyalgia rheumatica: clinical equivalence and relative antiinflammatory potency of different treatment regimens. *J Rheum* 1995;22(8):1492–8.
43. Krogsgaard M.R., Lund B., Johnsson B. A long-term prospective study of the equipotency between deflazacort and prednisolone in the treatment of patients with polymyalgia rheumatica. *J Rheum* 1995;22(9):1660–2.
44. Dasgupta B., Dolan A.L., Panayi G.S., Fernandes L. An initially double-blind controlled 96-week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Br J Rheum* 1998;37(2):189–95.
45. Salvarani C., Cantini F., Olivieri I. et al. Corticosteroid injections in polymyalgia rheumatica: a double-blind, prospective, randomized, placebo controlled study. *J Rheum* 2000;27(6):1470–6.
46. Vander Veen M.J., Dinant H.J., van Booma-Frankfort C. et al. Can methotrexate be used as a steroid-sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis* 1996;55(4):218–23.
47. Caporali R., Cimmino M.A., Ferraccioli G. et al. Systemic Vasculitis Study Group of the Italian Society for Rheumatology. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 2004;141(7):493–500.
48. Ferraccioli G., Salaffi F., De Vita S. et al. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheum* 1996;23(4):624–8.
49. Cimmino M.A., Salvarani C., Macchioni P. et al. Systemic Vasculitis Study Group of the Italian Society for Rheumatology. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. *Clin Exp Rheum* 2008;26(3):395–400.
50. Feinberg H.L., Sherman J.D., Schrepferman C.G. et al. The use of methotrexate in polymyalgia rheumatica. *J Rheum* 1996;23(9):1550–2.
51. De Silva M., Hazleman B.L. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45(2):136–8.
52. Salvarani C., Macchioni P., Manzini C. et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Int Med* 2007;146(9):631–9.
53. Mowat A.G., Camp A.V. Polymyalgia rheumatica. *J Bone Joint Surg Br* 1971;53(4):701–10.
54. Littman B.H., Bjarnason D., Bryant G. et al. Steroid-sparing activity of tenidap in patients with polymyalgia rheumatica: a multicenter double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheum* 1995;22(6):1097–103.
55. Kyle V., Hazleman B.L. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis I: steroid regimens in the first two months. *Ann Rheum Dis* 1989;48(8):658–61.
56. Kyle V., Hazleman B.L. The clinical and laboratory course of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis after the first two months of treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52(12):847–50.
57. Wegrzyn J., Adeleine P., Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1232–4.
58. Braun J., Kastner P., Flaxenberg P. et al. MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthr Rheum* 2008;58(1):73–81.
59. Kreiner F., Galbo H. Effect of etanercept in polymyalgia rheumatica: a randomized controlled trial. *Arthr Res Ther* 2010;12(5):R176.
60. Braunert L., Bruegel M., Pfrepper C. et al. Rituximab in the treatment of acquired haemophilia A in a patient with polymyalgia rheumatica. *Hemostaseologie* 2010;30 (Suppl 1):S40–3.
61. 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: 13156. doi: 10.4414/smw.2011.13156.
62. Dasgupta B., Salvarani C., Schirmer M. et al. members of the American College of Rheumatology Work Group for Development of Classification Criteria for PMR. Developing classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison of views from an expert panel and wider survey. *J Rheum* 2008;35(2):270–7.