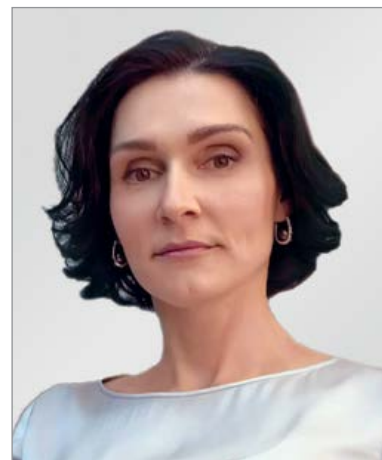


Гігантоклітинний артеріїт: новини в діагностиці та лікуванні

Гігантоклітинний артеріїт (ГКА) – це хронічний гранулематозний васкуліт великих і середніх судин, притаманний здебільшого пацієнтам похилого віку. За даними епідеміологічних досліджень, щорічна захворюваність на ГКА варіює в широкому діапазоні – від 1,1 до 32,8 випадку на 100 тис. населення віком понад 55 років (Lee J.L., 2008; Gonzalez-Gay M.A., 2010). Це найпоширеніше аутоімунне ревматологічне захворювання в популяції пацієнтів похилого віку, котре, на жаль, переважно діагностується несвоєчасно чи взагалі стає патоморфологічною знахідкою.



О.О. Гармш

Незважаючи на численні дослідження, досі не ідентифіковано початкові тригери розвитку ГКА. Розглядається етіологічна роль вірусних, а саме varicella-zoster virus, і бактеріальних агентів у поєднанні з віковими особливостями реакцій уродженого імунітету та генетичними варіантами за системою HLA II класу (алелі DRB1*0401 та DRB1*0404).

Найчастішою локалізацією судинних уражень при ГКА є каротидний і вертебральний басейни, через що типова клінічна картина включає краніальні симптоми у вигляді «нового» головного болю та болючості скальпа в ділянці скроневої артерії – СА (Salvarani C., 2012; Jennette J.C., 2013). Пацієнти з ізольованим ураженням аорти й інших великих судин, як правило, залишаються «за кадром» унаслідок орієнтованості ревматологів на типову клінічну картину та відсутності алгоритму систематизованого діагностичного пошуку. Дотепер не існує специфічних для ГКА лабораторних маркерів, тому золотим стандартом діагностики залишається біопсія СА [3-5].

У патогенезі ГКА задіяні обидві ланки імунної системи – вроджена та набута. Основну роль у розвитку захворювання відіграє дендритна клітина (ДК), яка є зв'язною ланкою між уродженим і набутим імунітетом. Трансформація незрілої ДК в активний Т-лімфоцит, яка відбувається під впливом невідомого тригерного фактора, є ключовим моментом у дебюті ГКА. Наслідком взаємодії вродженого та набутого імунітету є цитокіновий каскад, який спричиняє запалення судинної стінки, її ремоделювання та в підсумку оклюзію судини, що зумовлює розвиток відповідних ішемічних уражень різної локалізації. Патологічною ознакою васкулітів великих судин, зокрема ГКА, є те, що хронічний запальний процес розвивається лише в межах судинної стінки, на відміну від васкулітів дрібних судин, коли запальний процес не обмежується лише судинною стінкою, а поширюється й на навколишні тканини (Terrades-Garcia N., 2018).

Історія вивчення

Уперше клінічну картину скроневого артеріїту 1889 р. описав відомий англійський клініцист Jonathan Hutchinson. Пацієнтом виявився швейцар лондонського шпиталю, де працював Hutchinson, котрий поскаржився, що не може носити капелюх через «червоні жили» на голові. «Червоні жили» пізніше виявилися запаленням СА та після зникнення пульсу через тотальну оклюзію судин перетворилися на щільні тяжі (Бунчук Н.В., 2010). Наступне повідомлення про випадок ГКА було зроблено через 40 років M. Schmidt.

Про морфологічні зміни в біоптатах СА вперше повідомили незалежні американські дослідники з клініки Мейо В. Horton, Т. Magath і G. Brown у серії

клінічних випадків, опублікованих у 1932-1937 рр. У семи хворих було виявлено однотипні морфологічні зміни: артеріїт гранулематозного типу з наявністю гігантських багатоядерних клітин у складі гранулем. З огляду на типову гістологічну картину було запропоновано назву «скроневої артеріїт». У 1938 р. G. Jennings описав однобічну сліпоту (офтальмоплегію) у хворого на ГКА. Спостерігаючи ураження інших артерій черепа (потиличної, язикової, верхньощелепної), Е. Kilbourne та Н. Wolf у 1946 р. запропонували термін «темпоральний артеріїт».

Надалі протягом трьох десятиліть накопичувалися патоморфологічні дані щодо наявності типових змін, описаних у СА, аорті й інших великих артеріях. С. Harrison у 1948 р., аналізуючи дані 75 клінічних випадків, дійшов висновку про системність поширених судинних змін і запропонував сучасний термін

«гігантоклітинний, або темпоральний, артеріїт». Окрім судинних уражень, чимало дослідників у клінічній картині відзначали наявність конституційних симптомів, а саме: загальної слабкості, анорексії, зниження маси тіла, анемії, лейкоцитозу (Calamia K.T., 1980).

Важливу роль в історії вивчення ГКА відіграв В. Hamrin, який після виявлення типових гістологічних змін у біоптатах СА у хворих на ревматичну поліміалгію (РПМ) зробив висновок про спільність механізмів розвитку обох захворювань.

Першою спробою застосування глюкокортикоїдів (ГК) для лікування ГКА було призначення В. Horton екстракту кори наднирників, що виявилось неефективним. Але вже 1957 р. N. Birkhead повідомив перші результати застосування кортизону в 55 хворих на ГКА. На тлі прийому ГК було зареєстровано істотне, майже у 2,5 раза, зниження частоти розвитку сліпоты.

Патогенез

Починаючись в адвентиції з активації ДК, запальний процес через цитокіновий каскад швидко поширюється на середній шар артерії, де відбувається проліферація лейоміоцитів, які, порушуючи цілісність внутрішньої еластичної мембрани, мігрують у просвіт судини, спричиняючи її оклюзію (рис. 1). Тому всі клінічні симптоми при ГКА, за винятком конституційних, пов'язані з ішемією відповідного судинного басейну. Лише в аорті процеси деструкції судинної стінки переважають над формуванням стенозів, що клінічно виражається у виникненні аневризми, розривів або дисекції (Mackie S.L., 2014; Kermani T.A. 2015).

Клітинні механізми патогенезу

Після активації ДК стимулюють диференціювання та проліферацію патогенних Т-лімфоцитів у всіх шарах судинної стінки через синтез численних цитокінів – інтерлейкінів (ІЛ) 6, 18, 23, 32 та 33 (Vanden-Eijnden S., 2006). Першим у ланці патогенних Т-лімфоцитів є CD4⁺-Т-лімфоцити, котрі у великій кількості присутні в ділянках васкуліту судинної стінки пацієнтів із ГКА (Weyand C.M., 1994). За умови нормального функціонування імунної системи CD4⁺-Т-лімфоцити відіграють центральну роль у запобіганні розвитку аутоімунних реакцій і визначають інтенсивність і тривалість імунних реакцій проти патогенних макро- та мікроорганізмів. У дебюті ГКА під впливом ефektorних цитокінів відбувається диференціювання наївних CD4⁺-Т-лімфоцитів у Th1- (ІЛ-12, -18), Th17- (ІЛ-6, -23, -1β, трансформувальний фактор росту-β), Th2- та Th9-лімфоцити. Згідно з даними сучасних патоморфологічних досліджень, в артеріальній стінці в пацієнтів із ГКА визначено істотне підвищення інтерферону (ІФ) γ, що секретується Th1, ІЛ-9, який секретується Th9, та ІЛ-17, який секретується Th17-лімфоцитами. Завдяки наявності рецепторів до ІЛ-17 на лейоміоцитах судин, фібробластах і ендотеліюцитах вони є головними гравцями в процесі ремоделювання, що відбувається в судинній стінці під час васкуліту судин великого та середнього калібру. Трансмуральне запалення судинної стінки відбувається переважно за механізмом Th1-імунної відповіді, розвиток васкуліту дрібних судин опосередкований через систему Th1/Th17, у виникненні васкуліту vasa vasorum домінує шлях Th9 (Ciccía F., 2017).

Цитокіновий каскад при ГКА

На сучасному етапі досліджено два основні шляхи розвитку цитокінового каскаду гранулематозного запалення при ГКА: вісь ІЛ-6 – ІЛ-17 і вісь ІЛ-12 – ІФ-γ (Terrades-Garcia N., 2018). У дебюті

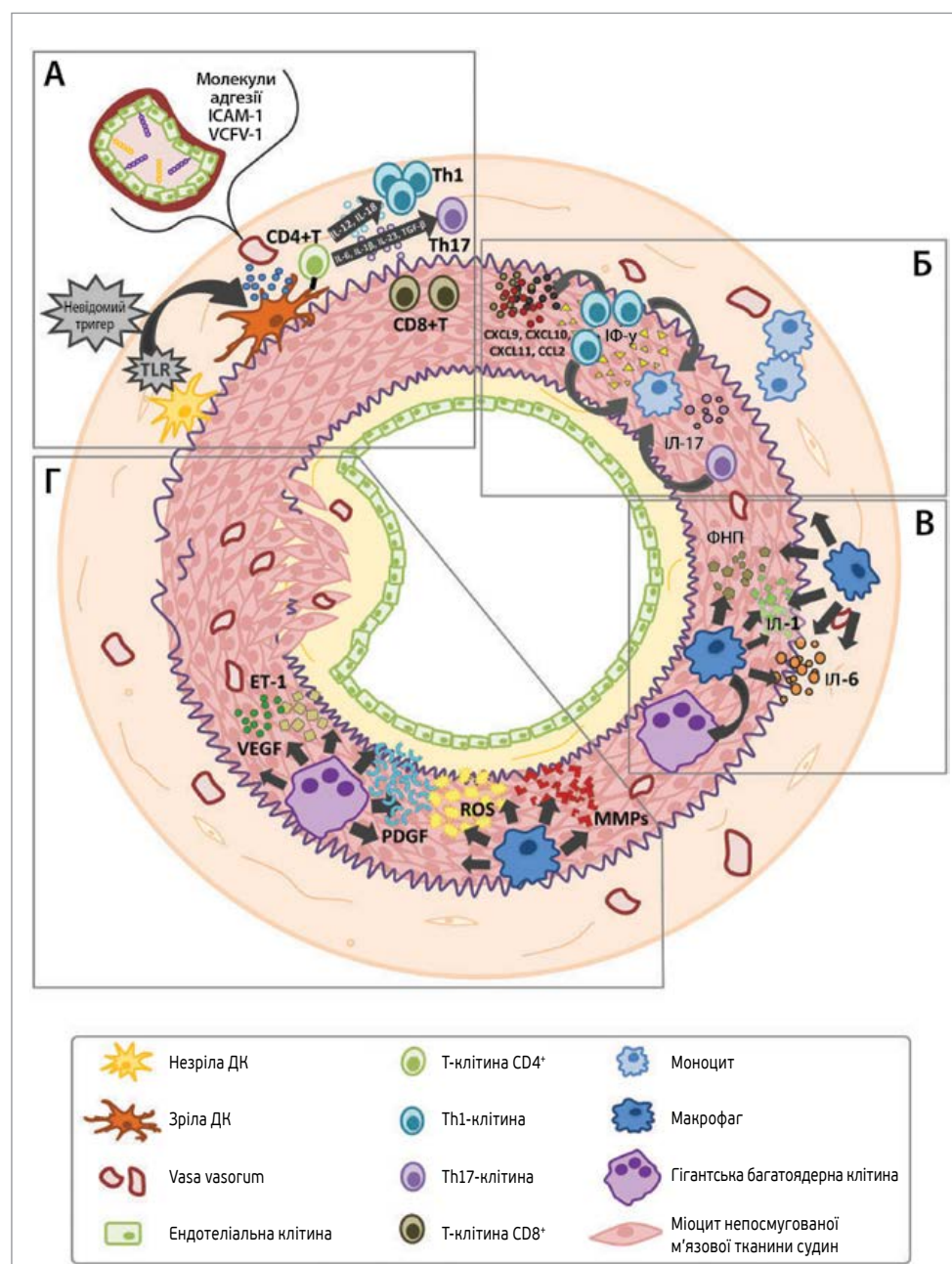


Рис. 1. Патогенетичні механізми, що беруть участь у судинному запаленні та ремоделюванні при ГКА
Примітки: А – активація дендритних клітин, а також залучення, активація та диференціація Т-клітин субпопуляцій CD4⁺ та CD8⁺; Б – залучення та активація моноцитів, їх диференціація в макрофаги; В – ампліфікація запальної відповіді; Г – ремоделювання й оклюзія судин.

Продовження на стор. 12.

О.О. Гармійш, к.м.н., відділ некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Гігантоклітинний артеріїт: новини в діагностиці та лікуванні

Продовження. Початок на стор. 11.

Таблиця 1. Чинні критерії ACR (1990) і проєкт нових критеріїв Шведського товариства ревматологів (2018)	
Оригінальні критерії ACR (1990)	Проєкт нових критеріїв Шведського товариства ревматологів (2018)
Розвиток симптомів у віці >50 років	Розвиток симптомів у віці >50 років
«Новий» головний біль (початок і тип)	«Новий» головний біль (тип і локалізація), переміжна кульгавість під час ковтання/жування
Патологія СА	Патологія СА та/або екстракраніальних артерій
ШОЕ >50 мм/год	ШОЕ >50 мм/год та/або СРП ≥10 мг/л
Позитивна біопсія СА	Позитивна біопсія СА та/або УЗД, МРТ, ФДГ-ПЕТ

захворювання та/або за відсутності лікування основним у патогенезі запалення є гіперпродукція цитокінів за шляхом ІЛ-6 – ІЛ-17, яка швидко знижується після початку терапії ГК. Кластер цитокінів, що зосереджується на осі ІЛ-12 – ІФ-γ, є стійкішим до медикаментозної імуносупресії й зумовлює резистентні варіанти перебігу хвороби (Cornelia M., 2013).

Цитокіновий кластер ІЛ-6 – ІЛ-17

Ера вивчення ролі ІЛ-6 у патогенезі ГКА почалася близько 30 років тому й логічно завершилася реєстрацією тоцилізумабу (ТОЦ), блокатора ІЛ-6, для лікування цього захворювання. На початку досліджень було доведено значне підвищення сироваткового рівня ІЛ-6 у пацієнтів із ГКА та його кореляцію з клінічними показниками активності хвороби, рівнями ШОЕ та С-реактивного протеїну (СРП). Після призначення ГК рівень ІЛ-6 швидко знижувався та підвищувався знову після їх відміни, навіть у пацієнтів у ремісії, через що сироватковий рівень розглядався як маркер для розрахунку індивідуальної дози та контролю ефективності терапії ГК (Roche N.E., 1993). Також під час імуногістохімічних досліджень біопсійного матеріалу СА було виявлено секрецію ІЛ-6 різними типами клітин (макрофаги, фібробласти тощо) в усіх шарах судинної стінки. На відміну від ІЛ-6, для фактора некрозу пухлини (ФІН) не було зареєстровано підвищення сироваткового рівня у хворих як із ГКА, так і з РПМ.

Основними ефектами ІЛ-6 є активація макрофагів і нейтрофілів, диференціація Th17- і В-лімфоцитів, пригнічування супресивної активності регуляторних Т-клітин, стимуляція ендотеліоцитів, продукції гострофазових білків гепатоцитами. Крім того, вважається, що ІЛ-6 відіграє важливу роль у переході від гострого запалення до хронічного (Roberts J., 2017). Істотне підвищення транскрипції ІЛ-6 зареєстровано у вогнищах ураження СА в пацієнтів із ГКА (Corbera-Bellalta M., 2014).

Th17-лімфоцит продукує такі ефекторні цитокіни, як ІЛ-8, -17, -21, -22, -26, CCL20, GM-CSF. Вони беруть участь у патологічних реакціях у межах судинної стінки на всіх рівнях порушення імунітету при ГКА: ІЛ-21 посилює диференціювання цитотоксичних клітин, ІЛ-22 регулює секрецію гострофазових протеїнів гепатоцитами, ІЛ-17 регулює проліферацію й диференціювання ендотеліальних, лейоміоцитів і фібробластів, а також міграцію макрофагів і нейтрофілів периферичної крові до вогнища запалення. За даними цитофлоуметрії зареєстровано 10-разове підвищення концентрації Th17-клітин у крові пацієнтів із ГКА.

Отже, ГКА має складніший патогенез, аніж здавалося дослідникам минулого сторіччя. Проте за недостатньої кількості та функціональної обмеженості експериментальних моделей механізми патогенезу

ГКА натеper остаточно не встановлені та потребують подальшого вивчення. Нещодавнє впровадження біологічної терапії в лікування ГКА дало важливе розуміння ролі, котру імунна система відіграє в розвитку хвороби. Клінічна ефективність таргетної терапії (ІЛ-6 і ФНП) є об'єктивним доказом обґрунтованості конкретних патологічних механізмів у розвитку та підтриманні судинного запалення при ГКА.

Діагностика

Нині актуальними залишаються діагностичні критерії, запропоновані Американською колегією ревматологів (ACR) 1990 р. (табл. 1). Утім, їх діагностична можливість не відображає сучасних даних щодо патогенезу та поширеності судинних змін. Тому декілька груп із вивчення васкулітів працюють над удосконаленням цих критеріїв. Зокрема, раціональну пропозицію щодо доповнення запропоновано 2018 р. Шведським товариством ревматологів (табл. 1) (Turesson C., 2019).

Рекомендації французької групи з вивчення васкулітів великих судин доповнено 2016 р. інформацією про використання сучасних методів дослідження в діагностиці ГКА, а саме (Bienvenu B., 2016):

Топік 4: біопсія СА.

4а. Необхідна для підтвердження діагнозу, але не є приводом для затримки початку лікування. Негативний результат не виключає діагнозу.

4с. Гістологічний матеріал СА має бути щонайменше 1 см з оцінюванням великої кількості зрізів.

Топік 5: візуалізація СА.

5а. Візуалізація СА (доплер-УЗД або МРТ) не замінює біопсію як метод першого вибору для діагностики.

5б. Допплер-УЗД має проводитися досвідченим фахівцем.

5с. МРТ не рекомендовано.

Топік 6: візуалізація аорти та її гілок.

Клінічний діагноз може бути підтверджено за допомогою КТ-, МРТ-ангіографії чи позитронно-емісійної томографії з фтордезоксиглюкозою (ФДГ-ПЕТ), але візуалізація не замінює біопсію.

Топік 7: не рекомендовано використовувати біомаркери для діагностики, за винятком ШОЕ, СРП, фібриногену.

У 2016 р. експертами ACR також було запропоновано й опубліковано проєкт оновлених критеріїв ГКА (Sait M.R., 2017) (табл. 2).

Рекомендації Європейської протиревматичної ліги (EULAR; Dejaco C., 2018) щодо використання інструментальних методів діагностики в клінічній практиці представлені на рисунку 2. Інструментальні дослідження необхідно проводити до чи якомога раніше після початку ГК-терапії (протягом першого тижня) у зв'язку зі швидким зниженням чутливості методів діагностики під впливом ГК.

Таблиця 2. Проєкт оновлених критеріїв ГКА (ACR, 2016)	
Бали	Симптоми
Загальні	
	Розвиток симптомів у віці >50 років
	Відсутність критеріїв виключення
Домен I	
1	Початок «нового» локалізованого головного болю
1	Раптовий початок зорових порушень
2	РПМ
1	Переміжна кульгавість при жуванні
2	Патологія СА (збільшення – 16, зниження пульсу / болючистість – 16)
Домен II	
1	Незрозуміла лихоманка та/або анемія
1	ШОЕ >50 мм/год
2	Васкулярний та/або периваскулярний фібриноїдний некроз із лейкоцитарною інфільтрацією – 16, гранулема – 16

Також за відсутності можливості своєчасного проведення інструментальної діагностики не можна затримувати призначення терапії за умови відповідності клінічному діагнозу.

Слід зазначити, що в Україні наразі відсутні технічні можливості оцінки запалення судинної стінки за допомогою МРТ згідно з вимогами останніх рекомендацій EULAR. Можливо оцінити лише наявність стенозів.

Лікування

ГК у початковій дозі 0,75-1 мг/кг/добу з поступовим зниженням дози за умови досягнення ремісії залишаються препаратами вибору з доведеною ефективністю. Нещодавнє проспективне тривале клінічне дослідження 40 пацієнтів із діагнозом ГКА, встановленим за даними біопсії СА, надало об'єктивне підтвердження ефективності ГК. За даними КТ-ангіографії було зареєстровано істотне зменшення кількості уражених судинних сегментів і потовщення судинної стінки (Prieto-Gonzalez S., 2015).

Безумовно, ГК мають доведену перевагу в лікуванні ГКА, однак їх широке використання обмежено великою кількістю побічних реакцій, особливо в пацієнтів похилого віку. Тому вже понад півстоліття провідними фахівцями в галузі васкулітів проводиться пошук хворобомодифікувальних препаратів (ХМП), які дадуть змогу швидко знизити дозу та відмінити ГК, запобігаючи розвитку важких ускладнень і загострень. Майже всі синтетичні й окремі представники кожного класу біологічних агентів вивчалися як потенційні стероїдознижувальні препарати.

Синтетичні ХМП

Досить суперечливі дані стосуються ефективності метотрексату (MTX) і можливості зменшення дози ГК за рахунок його додавання при лікуванні ГКА. Так, в одному з найбільших рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) із лікування вперше виявленого ГКА (n=89), яке було проведено Міжнародною асоціацією з вивчення системних васкулітів, додавання MTX у дозі 15 мг/тиж до ГК у дозі 1 мг/кг/добу не сприяло зменшенню кумулятивної дози та токсичності ГК і суттєво не впливало на активність захворювання (Hoffman G.S., 2002). Проте, за результатами метааналізу трьох РКД із використанням MTX при ГКА, в 161 хворого (більшість становили пацієнти з вищенаведеного дослідження) лікування дало змогу знизити ризик

загострень і дозу ГК (Mahr A.D., 2007). Отже, роль MTX у лікуванні ГКА досі остаточно не з'ясована.

В одному подвійному сліпому дослідженні з азатиоприном (АЗА) не було доведено переваги його комбінації з ГК у дозі 150 мг/добу. Статистично значущу різницю в дозі ГК у 31 хворого було зареєстровано лише на останньому візиті дослідження, на 52-му тижні, що не дало змоги зробити остаточні висновки стосовно доцільності використання АЗА в лікуванні ГКА (Silva M.D., Hazleman B.L., 1986). Інших РКД щодо вивчення ефективності АЗА в лікуванні ГКА не знайдено.

Блокатори ФНП

Загалом блокатори ФНП виявилися неефективними в лікуванні ГКА. Гіпотеза про їх можливу терапевтичну ефективність була протестована в трьох дослідженнях. Адалімумаб (АДА) призначали з метою індукції ремісії 70 хворим зі вперше встановленим діагнозом ГКА. Інфліксимаб (ІНФ) і етанерцепт (ЕТА) призначали відповідно з метою повної відміни ГК 44 хворим із наявністю ГК-ремісії та 17 хворим із наявністю ускладнень унаслідок терапії ГК (цукровий діабет, остеопороз, артеріальна гіпертензія). ІНФ призначали в дозі 5 мг/кг за стандартною схемою протягом 52 тиж. Дослідження було достроково припинено на 22-му тижні через неефективність ІНФ (Hoffman G.S., 2007).

У дослідженні НЕСТНОР до стандартної ГК-терапії додавали АДА в дозі 40 мг 1 раз на 2 тиж протягом 10 тиж (Seror R., 2014). У 71,4% випадків діагноз було підтверджено за даними біопсії СА. Метою дослідження було збереження ремісії при швидкому зниженні дози ГК з 0,7 до 0,1 мг/кг на 26-му тижні. Через 6 міс лікування ефективність АДА була зівставна з плацебо. За умови зниження дози ГК <0,1 мг/кг ремісією було досягнуто відповідно у 20/34 (58,9%) та 18/36 (50,0%) хворих у групах АДА та плацебо (p=0,46). Що стосується безпечності, то комбінація АДА з ГК мала певні переваги перед монотерапією ГК. Серйозні побічні реакції в групі АДА виникали втричі рідше, ніж у групі плацебо (14,71 проти 47,2%). Зареєстровано три летальні випадки: двоє пацієнтів померли від септичного шоку та раку в групі плацебо й один – від пневмонії в групі АДА.

На відміну від моноклональних антитіл до ФНП, блокатор рецепторів до ФНП – ЕТА – продемонстрував значну ефективність у лікуванні ГКА. Вдвічі більше пацієнтів у групі ЕТА змогли повністю відмінити ГК за умови збереження ремісії (50 проти 22%) протягом року лікування. Проте невелика вибірка не дала змоги отримати статистично значущі результати та обґрунтувати подальше застосування (Martinez-Taboada V.M., 2008).

Профілі безпеки всіх досліджених блокаторів ФНП залишаються задовільними навіть з огляду на вік і тяжку коморбідну патологію в пацієнтів із ГКА. Не зареєстровано збільшення частоти інфекційних або будь-яких інших ускладнень.

Інші біологічні агенти

Порівняно з монотерапією ГК додавання абатацепту (АБА) до стандартної схеми лікування ГКА дало змогу істотно збільшити як кількість пацієнтів у ремісії (31 проти 48%; p=0,049), так і саму тривалість ремісії (9,9 проти 3,9 міс) (Langford C.A., 2015).

Однак аналогічне дослідження в популяції пацієнтів з артеріїтом Така-ясу не виявило зменшення ризику загострень у разі зниження дози ГК (Langford C.A., 2016). Зважаючи на те що

Таблиця 3. Сучасний досвід використання ТОЦ у РКД та клінічній практиці						
Публікація	Дослідження	Кількість пацієнтів і тривалість спостереження	Популяція пацієнтів	Доза	Результат (ТОЦ vs плацебо)	Доза ГК (ТОЦ vs плацебо)
J.H. Stone, 2017	GIACTA (фаза III, плацебо-контрольоване)	n=251; 52 тиж	Дебют або загострення	162 мг 1 р/тиж або 1 раз на 2 тиж	Стойка ремісія (56 проти 17,6%)	Кумулятивна доза – 1862 проти 3818 мг
P.M. Villiger, 2016	Фаза II, плацебо-контрольоване	n=30; 52 тиж	Дебют або загострення	8 мг/кг в/в 1 раз на 4 тиж	Ремісія, 12-й тиждень (85 проти 40%) Стойка ремісія, 52-й тиждень (85 проти 20%)	Кумулятивна доза – 43 проти 110 мг/кг
J. Loricera, 2015	Багатоцентрове відкрите дослідження	n=22; 52 тиж	Рефрактерне захворювання Побічні ефекти ГК	8 мг/кг в/в 1 раз на 4 тиж	Швидкий клінічний ефект і ↓ лабораторних маркерів у 19 з 22 пацієнтів	Зниження дози – з 18,6 до 5 мг/добу
J. Evans, 2016	Серія клінічних випадків	n=8; 2 роки 10 міс	Рефрактерне захворювання	6-8 мг/кг в/в 1 раз на 4 тиж	Клінічна ремісія та ↓ лабораторних маркерів у всіх пацієнтів	Зниження дози – з 24,6 до 2,5 мг/добу
M. Seitz, 2011	Серія клінічних випадків	n=7; 8 міс	Рефрактерне захворювання	8 мг/кг в/в 1 раз на 4 тиж	Швидка та повна ремісія	Зниження дози – з 26,5 до 4,5 мг/добу (n=3), відміна ГК (n=2), монотерапія ТОЦ, ГК не призначали
S. Unizony, 2012	Серія клінічних випадків	n=10; ГК (n=7); артеріїт Такаюсу (n=2); РПМ (n=1)	Рефрактерне захворювання, 2,4 загострення на рік	4-8 мг/кг в/в 1 раз на 4 тиж	Повна ремісія та ↓ лабораторних маркерів у всіх пацієнтів. 1 загострення через 2 міс після відміни	Зниження дози – з 20,8 до 4,1 мг/добу

обидва дослідження з АБА були мало-чисельними дослідженнями II фази та немає інформації щодо подальших розробок у цьому напрямі, наразі можливо зробити висновок про відсутність перспективи застосування АБА в лікуванні ГКА.

Перспективним і патогенетично обґрунтованим є вивчення ефективності моноклонального антитіла до ІЛ-12/-23 – устекінумабу (УСТ). Його ефективність у дозі 90 мг підшкірно за стандартною схемою (0, 4-й тиждень, потім кожні 12 тиж) була оцінена в 14 хворих із рефрактерним перебігом ГКА та неможливістю знизити дозу ГК <10 мг/добу. До призначення УСТ більшість пацієнтів (23%) отримувала МТХ у дозі 20 мг/тиж, решта – АЗА (14%), лефлуномід (7%) та АДА (7%). Під час прийому УСТ не спостерігалось жодних загострень. У середньому через рік лікування ГК було відмінено в 4 (29%) хворих, імуносупресанти – в 11 (92%). За даними КТ-ангіографії зареєстровано значну позитивну динаміку змін судинної стінки, з повним регресом у 2 випадках. У 5 хворих кратність введення була збільшена до 1 разу на 8 тиж замість 1 разу на 12 тиж за наявності конституційних проявів. Відміна препарату призвела до загострення симптомів РПМ у 2 із 3 випадків (Conway R., 2016).

Триває відкрите дослідження ефективності інгібітора JAK 1/2 – барицитинібу – в пацієнтів із рефрактерним ГКА (ClinicalTrials.gov, реєстраційний номер: NCT03026504).

ТОЦ – перший ХМП, зареєстрований FDA й ЕМА для лікування ГКА

Сучасний досвід застосування ТОЦ для лікування ГКА наведено в таблиці 3. Він складається з двох рандомізованих

клінічних досліджень II та III фази й серій клінічних випадків. Загалом не було доведено переваги призначення ТОЦ щотижня, тому для лікування ГКА препарат зареєстровано в дозі 162 мг 1 раз на 2 тиж.

GIACTA є головним передреєстраційним і взагалі найбільшим дослідженням (n=225) за участю цієї популяції пацієнтів. Головною метою була порівняльна оцінка кількості пацієнтів зі стійкою ремісією без ГК через 26 і 52 тиж лікування в групах ТОЦ і монотерапії ГК. Ремісія була визначена як відсутність загострень і зниження рівня СРП <10 мг/л, стійка ремісія – як відсутність загострень у період із 12-го по 52-й тиждень на тлі застосування стандартної схеми зниження ГК. Через 52 тиж стійкої ремісії досягли відповідно 56 та 18% пацієнтів у групах ТОЦ і плацебо, через 26 тиж – 53 та 14%. Кумулятивна доза ГК при лікуванні ТОЦ дорівнювала 1862 мг, що майже удвічі менше, ніж при монотерапії ГК (3296 і 3818 мг відповідно при застосуванні протягом 26 та 52 тиж). Співвідношення пацієнтів із загостренням до пацієнтів зі вперше встановленим діагнозом на момент включення в дослідження становило в середньому 1:1, тому додатково було проаналізовано ефективність ТОЦ у цих субпопуляціях пацієнтів. Загалом групи не відрізнялися за ефективністю, за винятком пацієнтів із рецидивом захворювання на момент включення, в яких ризик загострень був вірогідно нижчим у разі прийому ТОЦ щотижня порівняно з прийомом 1 раз на 2 тиж.

Під час терапії ТОЦ зареєстровано не лише клінічний ефект і значне зниження рівня гострофазових лабораторних показників, а й позитивну динаміку

з боку запальних змін судинної стінки за даними інструментальних досліджень. Так, S. Unizony (2012) було зареєстровано повний регрес запальних змін у сонній, підключичній і легеневій артеріях в 1 пацієнта за даними ФДГ-ПЕТ через 4 міс прийому ТОЦ.

У серії клінічних випадків, опублікованих M. Seitz (2011), було показано значну позитивну динаміку запальних змін грудної, брючної аорти та її гілок за даними МРТ-ангіографії. Так, через 3 міс лікування ТОЦ у 3 із 5 пацієнтів (ГКА-3, ТА-2) з наявністю магнітно-резонансних ознак васкуліту при початковому обстеженні запальні зміни взагалі не спостерігалися. У 2 пацієнтів з артеріїтом Такаюсу інтенсивність запальних змін істотно зменшилася. Необхідно зазначити, що через 1 міс прийому ТОЦ іще не було зареєстровано позитивної динаміки за даними МРТ-ангіографії, а клінічної ремісії в усіх хворих було досягнуто через 2 міс лікування, включно з відсутністю конституційних симптомів і проявів РПМ. Не менш важливим є факт наявності аортиту при початковому МРТ-обстеженні в 3 хворих на ГКА з негативними результатами біопсії СА.

За даними J. Evans (2016), у 8 хворих на рефрактерний ГКА на тлі тривалого (в середньому 2 роки та 10 міс) прийому ТОЦ зареєстрована значна позитивна динаміка запальних змін аорти та її гілок за даними ФДГ-ПЕТ і УЗД, із повною реканалізацією в 1 випадку. Початково в усіх досліджуваних були ознаки васкуліту великих судин за даними ФДГ-ПЕТ, навіть за відсутності ішемічних змін відповідного басейну.

Аналіз даних усіх опублікованих досліджень демонструє зіставність показників безпечності в разі прийому ТОЦ

і ГК. Не було зареєстровано збільшення загальної кількості побічних реакцій під час лікування ТОЦ. Але на відміну від ГК найчастішими реакціями в разі прийому ТОЦ були лейко-, нейтропенія та підвищення трансаміназ. Лабораторні порушення були транзиторними, контролювалися корекцією дози та в жодному випадку не потребували відміни препарату. Зважаючи на вік пацієнтів і важкість захворювання, необхідно проводити ретельний скринінг на наявність інфекцій перед призначенням біологічної терапії та продовжувати моніторинг відповідних симптомів протягом усього періоду лікування. Лише в одному дослідженні наявність серйозних інфекцій супроводжувалася відміною ТОЦ у 3 хворих у зв'язку з розвитком важкої нейтропенії, пневмонії та цитомегаловірусної інфекції.

Отже, в кожного пацієнта похилого віку з наявністю конституційних проявів у поєднанні з ішемічними симптомами слід підозрювати ГКА. Цей діагноз необхідно мати на увазі під час виключення інфекційних та онкологічних захворювань у хворих на лихоманку невизначеного генезу. Судинні ураження не обмежуються лише СА, а можуть виникати в усіх судинних басейнах. Діагностика ГКА базується на поєднанні конституційних симптомів (лихоманка, втома, зниження маси тіла), «нового» головного болю, офтальмологічних, ішемічних і неврологічних симптомів різної локалізації (інсульт, транзиторна ішемічна атака, інфаркт міокарда) у хворих відповідної вікової категорії. РПМ супроводжує ГКА в 40% випадків. За даними останнього метааналізу, найчастішими причинами смерті хворих на ГКА є серцево-судинні (39%), цереброваскулярні (14%), інфекційні (13%) та онкологічні захворювання (12%) (Hill C.L., 2017).

ГКА потребує невідкладного лікування, а саме призначення ГК у дозі 40-60 мг/кг/добу з урахуванням коморбідності. Дотепер немає жодного РКД із вивчення застосування ГК при цій хворобі. Ускладнення ГК-терапії спостерігаються майже в 90% пацієнтів і включають цукровий діабет, остеопороз, глаукому, катаракту, серйозні інфекції, швидке прогресування атеросклерозу та неконтрольовану артеріальну гіпертензію (Proven A., 2003) Немає доказів ефективності синтетичних ХМП. Єдиним ХМП із доведеною ефективністю та можливістю зменшення/відміни ГК є зареєстрований Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), Європейським агентством із лікарських засобів (ЕМА) біологічний препарат ТОЦ, доступний і в Україні. Терапія ТОЦ не супроводжується збільшенням кількості побічних реакцій, але потребує моніторингу щодо можливих інфекційних ускладнень.

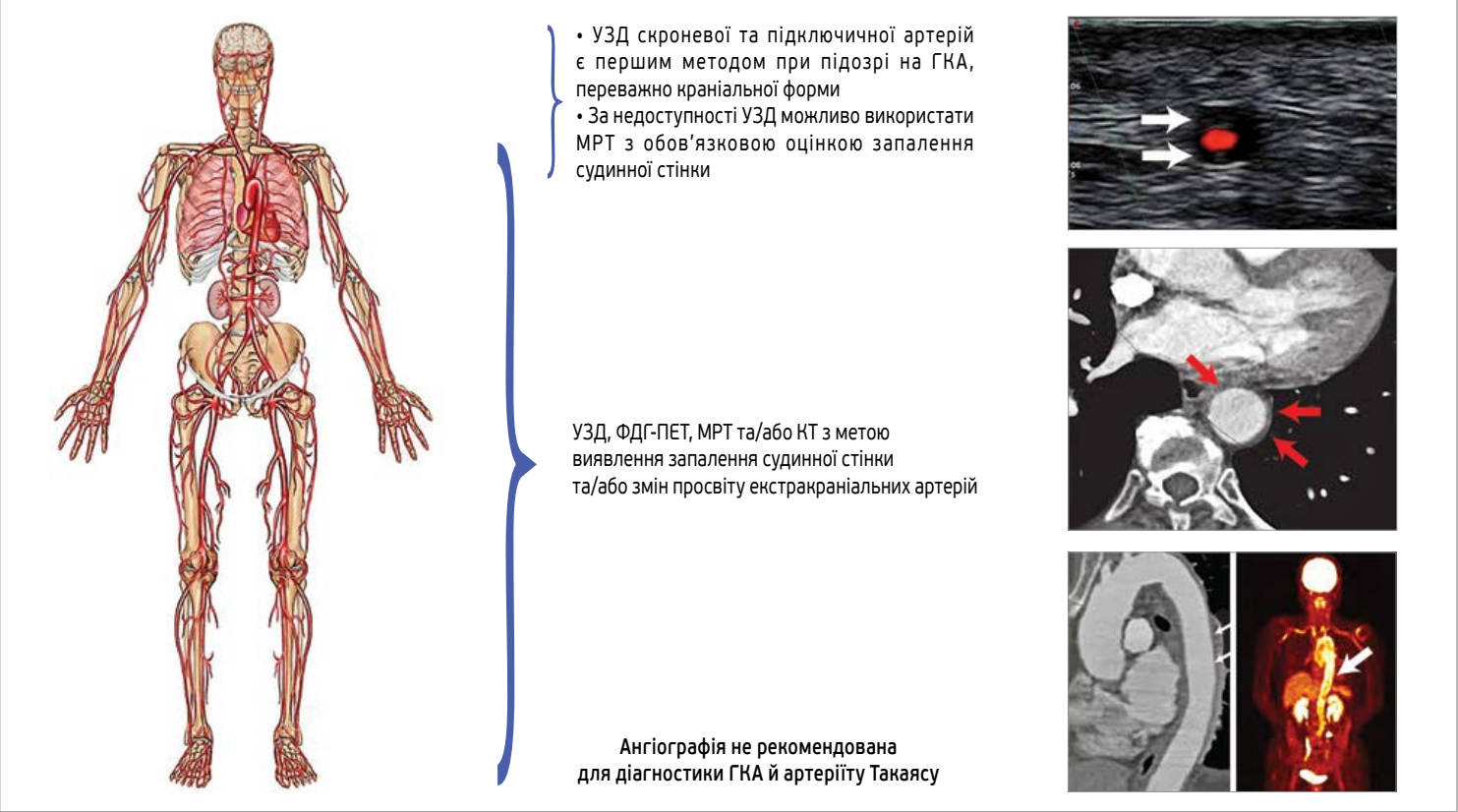


Рис. 2. Рекомендації EULAR (2018) із використання в клінічній практиці інструментальних методів для діагностики васкулітів великих судин. Доцільність методу залежно від локалізації васкуліту

Список літератури знаходиться в редакції.

Гігантоклітинний артеріїт Нові можливості лікування: таргетна блокада інтерлейкіну-6¹⁻³



Коли починати
терапію ГКА
блокаторами
ІЛ-6? ¹⁻³

Лікування високими дозами кортикостероїдів має значний вплив на якість життя пацієнтів із ГКА, особливо в літньому віці:

- до 80% пацієнтів мають побічні явища, пов'язані з прийомом кортикостероїдів (у тому числі катаракту, переломи кісток, цукровий діабет тощо) ^{4,5}.

ГКА – гігантоклітинний артеріїт.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТЕМРА®. Наказ МОЗ України від 26.01.2015 № 32, зміни внесено Наказом МОЗ України від 12.08.2019 № 1772. Реєстраційне посвідчення № UA/13909/02/01. 2. J.H. Stone et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med 2017; 377: 317-28. 3. P.M. Villiger et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2016; 387: 1921–27. 4. Ponte C. et al. (2015) Giant cell arteritis: Current treatment and management. World J Clin Cases 3 (6): 484-94. 5. S. Gale et al. Risk Associated with Cumulative Oral Glucocorticoid Use in Patients with Giant Cell Arteritis in Real-World Databases from the USA and UK Rheumatol Ther (2018) 5: 327–340.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я. Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитися на якість препарату ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com. Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com

ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304. www.roche.ua

UA/ACTE/1910/0021