

Фармакотерапия гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 6

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.М. Сатыбалдыев¹, Э.Н. Оттева³, Т.В. Бекетова^{1,4,5}, А.А. Баранов⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края 680009, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9
⁴ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации 121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
⁵ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38
⁶ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и ревматическая полимиалгия (РПМ) — иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), особенностью которых является их развитие у лиц старше 50 лет. В настоящее время ГКА и РПМ рассматриваются в рамках единой комплексной аутоиммунно-аутовоспалительной патологии, определяемой как «заболевания спектра ГКА-РПМ» (GCA-PMR (giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica) spectrum disease). Это нашло отражение в разработке общих рекомендаций по фармакотерапии в рамках стратегии «лечение до достижения цели» (treat-to-target), хотя конкретные подходы к лечению больных с ГКА и РПМ отличаются в зависимости от клинико-патогенетических характеристик каждой нозологической формы. Глюкокортикоиды (ГК) занимают центральное место в лечении ГКА и РПМ. Обращает на себя внимание парадоксальное несоответствие между высокой эффективностью ГК в краткосрочной перспективе и нарастанием тяжести патологии, связанной с сохраняющейся воспалительной активностью и накоплением органических повреждений, индуцированных ГК, в отдаленной перспективе, что свидетельствует о необходимости совершенствования терапии, в первую очередь в направлении оптимизации применения ГК. Новые возможности фармакотерапии ГКА и РПМ (как и других ИВРЗ) связаны с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе заболеваний, а в последние годы — ингибиторов JAK (Janus kinase). Среди фармакологических «мишеней» особое внимание привлекает интерлейкин (ИЛ) 6 — плеiotропный цитокин, участвующий в развитии воспаления, иммунного ответа, иммунометаболизма, канцерогенеза, ремоделирования стенки сосудов и др. В настоящее время разработано несколько ГИБП, специфичных в отношении как рецепторов ИЛ-6, так и самого ИЛ-6: гуманизированные моноклональные антитела (мАТ) к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб) и человеческие мАТ к рецептору ИЛ-6 (сарилумаб и левилимаб (БИОКАД)), гуманизированные мАТ к ИЛ-6 — олокизумаб (Р-ФАРМ) и др. В статье суммированы данные, касающиеся эффективности и безопасности тоцилизумаба при ГКА и РПМ, рекомендации по применению ингибиторов ИЛ-6 при этих заболеваниях, обсуждены перспективы дальнейших исследований

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, интерлейкин 6, ингибиторы интерлейкина 6, тоцилизумаб

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Сатыбалдыев АМ, Оттева ЭН, Бекетова ТВ, Баранов АА. Фармакотерапия гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 6. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):348–364.

PHARMACOTHERAPY OF GIANT CELL ARTERITIS AND POLYMYALGIA RHEUMATICA: PROSPECTS FOR THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO INTERLEUKIN 6

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Azamat M. Satybaldyev¹, Elvira N. Otteva³, Tatiana V. Beketova^{1,4,5}, Andrey A. Baranov⁶

Giant cell arteritis (GCA) and polymyalgia rheumatica (RPM) are immune-mediated rheumatic disease (IMRDs), which typically develop in people over 50 years of age. Currently, GCA and PMR are considered within a single complex autoimmune-autoinflammatory pathology, defined as “GCA-PMR spectrum disease”. This was reflected in the development of general recommendations for pharmacotherapy within the framework of the “treat-to-target” strategy, although specific approaches to the treatment of patients with GCA and RPM differ depending on the clinical and pathogenetic characteristics of each nosological form. Glucocorticoids (GCs) are central to the treatment of GCA and RPM. Attention is drawn to the paradoxical discrepancy between the high effectiveness of GCs in the short term and the increasing severity of pathology associated with persistent inflammatory activity and the accumulation of organ damage induced by GCs in the long term, which indicates the need to improve therapy, primarily in the direction of optimizing the use of GCs. New opportunities for pharmacotherapy of GCA and RPM (as well as other IMRDs) are associated with the use of biologic agents that block the activity of cytokines involved in the immunopathogenesis of diseases, and in recent years, JAK (Janus kinase) inhibitors. Among pharmacological “targets,” special attention is drawn to interleukin (IL) 6, a pleiotropic cytokine involved in the development of inflammation, immune response, immunometabolism, cancerogenesis, vascular wall remodeling, etc. Currently, several biologic agents have been developed that are specific to both IL-6 receptor and IL-6: humanized monoclonal antibodies (mAbs) to the IL-6 receptor (tocilizumab), and human mAbs to IL-6 receptor (sarilumab and levilimab (BIOCAD)), humanized mAbs to IL-6 olokizumab (R-PHARM), etc. The article summarizes data regarding the effectiveness and safety of tocilizumab in GCA and RPM, recommendations for the use of IL-6 inhibitors in these diseases and discusses the prospects for further research.

Key words: giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, interleukin 6, interleukin 6 inhibitors, tocilizumab

For citation: Nasonov EL, Satybaldyev AM, Otteva EN, Beketova TV, Baranov AA. Pharmacotherapy of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Prospects for the use of monoclonal antibodies to interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):348–364 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-348-364

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

³Institute for Advanced Training of Healthcare Professionals 680009, Russian Federation, Khabarovsk, Krasnodarskaya str., 9

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A

⁵Moscow Polytechnic University 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38
⁶Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

Контакты: Насонов Евгений Львович,
nasonov@iramn.ru
Contacts:
Evgeny Nasonov,
nasonov@iramn.ru

Поступила 11.02.2024
Принята 16.04.2024

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и ревматическая полимиалгия (РПМ) – иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), особенностью которых является их развитие у лиц пожилого возраста (старше 50 лет) [1–3]. ГКА – наиболее частая форма системных васкулитов, характеризуется гранулематозным воспалением сосудов крупного и среднего калибра, проявляется краниальными (нарушение зрения, слепота) и ишемическими сосудистыми нарушениями, связанными с поражением аорты, конституциональными симптомами (лихорадка, похудание, анорексия, усталость, депрессия). Для РПМ наряду с конституциональными симптомами характерно развитие боли, скованности, функциональной недостаточности в области плечевого, тазового пояса и шеи, а также полиартрита и бурсита, связанных с воспалением периартикулярных тканей и синовиальной оболочки суставов [2–4]. В популяции РПМ встречается в 3–10 раз чаще, чем ГКА, но у 15–20% пациентов выявляется «латентный» ГКА, а у 40–60% пациентов с ГКА имеют место клинические проявления РПМ [5–7]. По данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с 18-дезоксифтороглюкозой, субклиническое воспаление сосудов присутствует у 20–30% пациентов с РПМ [6, 8]. В настоящее время ГКА и РПМ рассматриваются в рамках единой комплексной аутоим-

муно-аутовоспалительной патологии, определяемой как «заболевания спектра ГКА-РПМ» (GCA-PMR (giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica) spectrum disease) [9], включающей несколько фенотипов: краниальный ГКА; ишемический ГКА; ГКА с поражением крупных артерий (с конституциональными симптомами или краниальный ГКА с или без рецидивирующей РПМ); изолированная РПМ; РПМ с периферическим артритом и/или поражением дистальных суставов в рамках RS3PE (remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema).

Общие и специфические механизмы иммунопатогенеза ГКА и РПМ обсуждены в серии обзоров [10–14]. Примечательно, что в период пандемии COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) описано развитие ГКА и РПМ на фоне инфекции вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) и после вакцинации против вируса [15–17]. Эволюцию иммунопатологических нарушений при ГКА (с или без РПМ) условно подразделяют на три периода («контрольные точки»): генерализованный, а затем локальный («сосудистый») дефект иммунологической толерантности, ассоциирующийся с активацией широкого спектра «провоспалительных» механизмов, ведущих к гранулематозному воспалению сосудистой стенки (рис. 1). Центральный механизм сосудистого

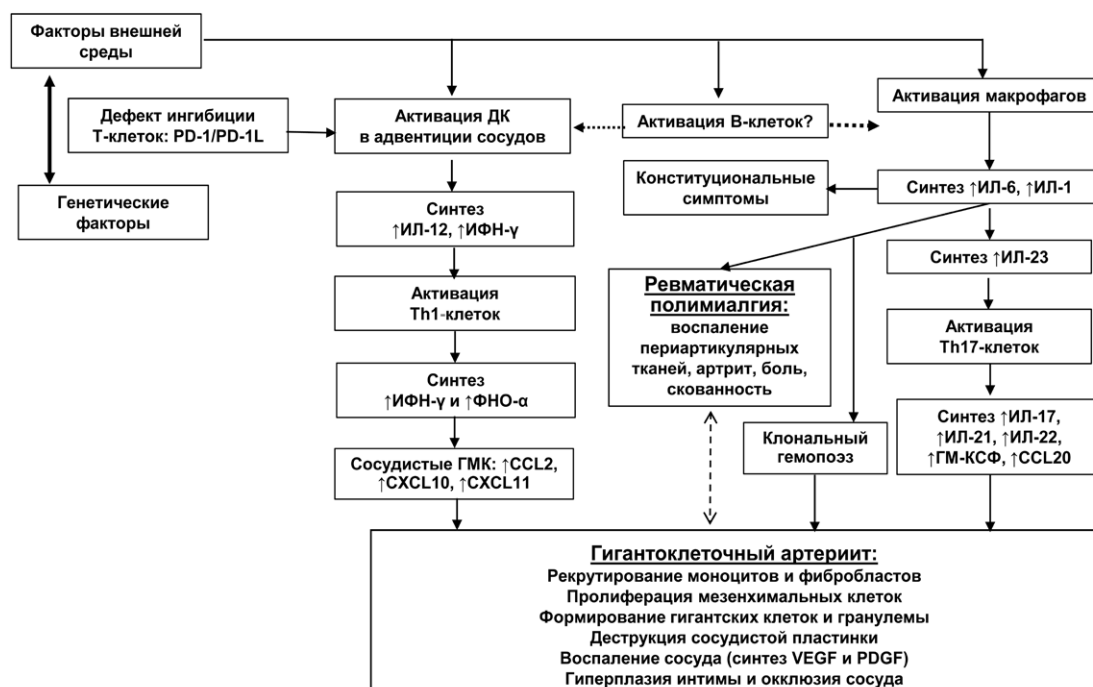


Рис. 1. Патогенез гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: PD – programmed death-ligand; ДК – дендритные клетки; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; Th – T helper; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГМК – гладкомышечные клетки; CCL – CC chemokine ligand; CXCL – CXC chemokine ligand; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor); PDGF – фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor)

повреждения определяется патологической активацией иммунных клеток ($CD4^+$, $CD8^+$, миелоидные клетки, моноциты), связанной с сигнальными путями NOTCH (универсальный механизм контроля межклеточных взаимодействий), JAK-STAT (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) и mTOR (mammalian target of rapamycin), дефектами ингибиции Т-клеток (взаимодействие PD1/PD-1L (programmed death-ligand 1)), индукцией Th1-, Th17- и В-иммунного ответа, ведущих к гиперпродукции «провоспалительных» цитокинов, обсуждается участие возрастного воспаления (inflammaging) и механического стресса. При ГКА условно выделяют два основных «цитокиновых» кластера, связанных с интерлейкином (ИЛ) 6, ИЛ-17, ИЛ-1 и ИЛ-12, интерфероном (ИФН) γ , первый из которых характеризует развитие системного воспаления, в то время как второй — активацию Th1-иммунного ответа, ассоциирующегося с развитием сосудистой патологии. В свете современных представлений о механизмах развития хронического иммунного воспаления патогенез ГКА рассматривается как дисбаланс взаимодействия Th1-клеток, Th17-клеток и регуляторных Т-клеток (Treg), составляющих основу прогрессирования иммунопатологического процесса и при других ИВРЗ [18–20]. В недавних исследованиях установлено, что развитие ГКА может быть связано с нарушением клонального гемоэза, который рассматривается как фундаментальный механизм сосудистой патологии у лиц пожилого возраста [21–23]. При этом обнаружение мутации гена *TET2* (Tet methylcytosine dioxygenase 2), играющего ключевую роль в развитии клонального гемоэза, ассоциируется с потерей зрения у пациентов с ГКА [21].

Концепция «заболеваний спектра ГКА-РПМ» нашла отражение в разработке общих рекомендаций по фармакотерапии в рамках стратегии «лечение до достижения цели» (treat-to-target) [24, 25], хотя конкретные подходы к лечению больных с ГКА и РПМ различаются в зависимости от клинико-патогенетических характеристик каждой нозологической формы [26–34]. Глюкокортикоиды (ГК) занимают центральное место в лечении ГКА и РПМ [35], подавляют синтез «провоспалительных» цитокинов, активацию Т-клеток, моноцитов и макрофагов [36], в большей степени модулируя Th17-, чем Th1-иммунный ответ [37]. По данным эпигенетических (метилования ДНК) и метаболомных исследований $CD14^+$ -моноцитов (ключевой компонент врожденного иммунитета), при ГКА наблюдается активация воспалительного пути, связанного с ИЛ-6, ИЛ-1 и ИЛ-11, а развитие ремиссии на фоне ГК-терапии ассоциируется с подавлением экспрессии «воспалительных» генов, ассоциированных с патогенезом ГКА (*ITGA7*, *CD63*) и активацией генов-мишеней для ГК (*GKBP5*, *ETS2*, *ZBTB16*, *ADAMTS2*) [38]. Несмотря на мощное противовоспалительное действие, по данным клинических исследований, у 47–65% пациентов ГКА, получающих монотерапию ГК, развивается обострение, чаще в течение первого года терапии и при снижении дозы ГК менее 10 мг/сут. [35, 39]. При РПМ эффективность ГК в дозе <15 мг/сут. (более чем 70%-е улучшение клинических и лабораторных маркеров) позволяет стратифицировать пациентов на «ответчиков» (60%) и «не ответчиков», нуждающихся в интенсификации терапии. Примерно треть пациентов, у которых не удается снизить дозу ГК, определяются как «стероид-зависимые». По данным метаанализа, в течение 1 года, 2 лет и 5 лет ГК получали 77–89%, 51–75%

и 25–44% пациентов соответственно, а частота рецидивов на фоне снижения дозы ГК в целом составила около 40% [40, 41]. Факторами риска обострений были женский пол, наличие экстракраниальных проявлений ГКА, быстрая отмена и монотерапия ГК (особенно в первые 12 мес.) [41–45]. Серьезным ограничением терапии ГК является развитие широкого спектра нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [40], особенно у лиц пожилого возраста [40, 46, 47]. В целом при ГКА и РПМ обращает на себя внимание парадоксальное несоответствие между высокой эффективностью ГК в краткосрочной перспективе и нарастанием тяжести патологии, связанной с сохраняющейся воспалительной активностью и накоплением органических повреждений, индуцированных ГК, в отдаленной перспективе. Это свидетельствует о необходимости совершенствования терапии, в первую очередь в направлении оптимизации применения ГК [48, 49].

Новые возможности фармакотерапии ГКА и РПМ (как и других ИВРЗ) связаны с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе заболеваний [50, 51], а в последние годы — ингибиторов JAK [52]. Среди фармакологических «мишеней» особое внимание привлекает ИЛ-6, который функционирует как плейотропный цитокин, регулирующий разнообразные «нормальные» и патологические биологические процессы: иммунный ответ, воспаление, иммунометаболизм, ремоделирование сосудов и др. [53, 54]. Характерным эффектом ИЛ-6 является индукция острофазового ответа: увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ), гипоальбуминемия, анемия, конституциональные симптомы, характерные для ГКА и РПМ. О роли ИЛ-6 в патогенезе ГКА и РПМ свидетельствует увеличение его концентрации в сыворотках пациентов [55–60] и локальный синтез ИЛ-6 иммунными клетками, составляющими воспалительный инфильтрат сосудистой стенки, ассоциирующийся с рецидивирующим течением, развитием обострений и потребностью в усилении терапии ГК [57, 61]. При ГКА активность воспаления коррелирует с увеличением уровня Treg клеток, синтезирующих ИЛ-17 («воспалительные» Treg), уровень которых нормализуется на фоне блокады ИЛ-6 [62]. Гиперпродукция ИЛ-6 рассматривается в качестве одного из ведущих механизмов клонального гемоэза [63], характерного для ГКА. В биоптатах височных артерий, полученных от пациентов с ГКА, обнаружено увеличение «стареющих» (senescent) клеток с воспалительным фенотипом, синтезирующих ИЛ-6. Увеличение числа этих клеток коррелировало с распространенностью сосудистого воспаления и снижалось на фоне ингибиции ИЛ-6 [64]. ИЛ-6 участвует в развитии системных, метаболических и гомеостатических нарушений, которые напрямую или опосредованно могут вносить вклад в патогенез ГКА, РПМ и коморбидной патологии [65–68].

В настоящее время разработано несколько ГИБП, специфичных в отношении как рецепторов ИЛ-6 (ИЛ-6Р), так и самого ИЛ-6 [69, 70]. К ним относятся тоцилизумаб (ТЦЗ) — гуманизированные моноклональные антитела (МАТ) к ИЛ-6Р, человеческие МАТ к ИЛ-6Р — сарилумаб (SAR; Sarilumab, Kevzara), левилимаб (БИОКАД), гуманизированные МАТ к ИЛ-6 — олокизумаб (Р-ФАРМ).

Гигантоклеточный артериит

Подавляющее большинство исследований, касающихся оценки эффективности ингибиторов ИЛ-6, посвящены применению тоцилизумаба (табл. 1).

Р.М. Villiger и соавт. [78] провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РПКИ) фазы II, в которое были включены 30 пациентов с впервые возникшим ГКА или рецидивирующим течением заболевания. Больные были рандомизированы (2:1) на две группы: ТЦЗ в дозе 8 мг/кг/мес. ($n=20$) и плацебо ($n=10$). Пациенты обеих групп получали ГК, начиная с 1 мг/кг/сут. (в пересчете на преднизолон) с последующей полной отменой, согласно протоколу исследования. Ремиссия заболевания (через 12 нед.) отмечена у 17 (85%) пациентов, получавших ТЦЗ, и у 4 (40%) пациентов в группе плацебо. Через 52 нед. в группе ТЦЗ стойкая ремиссия без ГК имела место у 17 (90%) пациентов, в группе плацебо — только у 2 (20%) ($p<0,01$), а кумулятивная доза преднизолона составила 43 мг/кг и 110 мг/кг соответственно ($p=0,0005$). Серьезные НЛР отмечены у 7 (35%) пациентов в группе ТЦЗ и у 5 (50%) в группе плацебо. После прекращения лечения ТЦЗ у половины пациентов сохранялась ремиссия, а у половины наблюдалось обострение в среднем через 6,3 мес. (2–14 мес.). Развитие обострения ассоциировалось с более молодым возрастом пациентов и наличием выраженных изменений в сосудистой стенке по данным магнитно-резонансной (МРТ) ангиографии [74].

Особый интерес представляют данные РПКИ фазы III GiACTA (Tocilizumab in Giant Cell Arteritis) [79, 80, 102], послужившие основанием для регистрации ТЦЗ для лечения ГКА. В исследование был включен 251 па-

циент (средний возраст 69 лет; 75% женщин). Пациентов в зависимости от дозы преднизолона (≤ 30 мг/сут. или >30 мг/сут.) рандомизировали (1:1:2:1) на четыре группы: короткий курс лечения преднизолоном со снижением дозы в течение 26 нед. в сочетании с плацебо; пролонгированный курс лечения преднизолоном со снижением дозы в течение 52 нед. в сочетании с плацебо; короткий курс лечения преднизолоном со снижением дозы в течение 26 нед. в сочетании с ТЦЗ (162 мг/нед., подкожно (п/к)); короткий курс лечения преднизолоном со снижением дозы в течение 26 нед. в сочетании с ТЦЗ (162 мг/2 нед., п/к). Начальная доза преднизолона (в зависимости от мнения врача) варьировала от 20 до 60 мг/сут. Дозу преднизолона <20 мг/сут. назначали в «слепом» режиме. Эффективность по «первичной» конечной точке (стойкая ремиссия без ГК через 52 нед.) отмечена у 56% пациентов в группе ТЦЗ с введением 1 раз в нед., у 53% пациентов в группе ТЦЗ с введением 1 раз в 2 нед., у 14% пациентов в группе плацебо с отменой ГК через 26 нед. и у 18% пациентов в группе плацебо с отменой ГК через 52 нед. Кумулятивная доза ГК у пациентов, получавших лечение ТЦЗ в течение 1 года, была ниже, чем в группе плацебо (1862 мг против 3818 мг), а через 3 года у пациентов, получавших ТЦЗ 1 раз в нед., составила 2646 мг; у пациентов, получающих ТЦЗ 1 раз в 2 нед., — 3947 мг; более 5000 мг — в группах, получавших монотерапию ГК [103]. Лечение ТЦЗ ассоциировалось со статистически значимым улучшением показателей, характеризующих выраженность усталости и качества жизни [104]. Эффективность ТЦЗ продемонстрирована как у пациентов, впервые заболевших ГКА, так и у пациентов с рецидивирующим течением ГКА [74, 79].

Таблица 1. Результаты применения тоцилизумаба при гигантоклеточном артериите

Авторы	Тип исследования (n)	Характеристика пациентов	Эффективность
Loricera J. et al. [71]	Ретроспективное, мультицентровое, открытое ($n=22$)	Рефрактерный ГКА и/или с непереносимыми НЛР; длительность наблюдения — 9 мес. ТЦЗ 8 мг/кг/мес. (монотерапия — 10 пациентов; МТ — 12 пациентов)	Ремиссия — 17/22 пациентов, улучшение — 2 пациента; снижение СОЭ, концентрации СРБ, дозы ГК
Régent A. et al. [72]	Ретроспективное, мультицентровое, открытое ($n=34$)	ГКА с непереносимыми НЛР ($n=31$), тяжелый ГКА ($n=2$), ГК-сберегающий режим ($n=1$); длительность наблюдения — 9 мес. ТЦЗ 8 мг/кг/мес. (монотерапия — 16 пациентов; МТ — 18 пациентов)	Клиническое улучшение — 28/34 пациентов; снижение концентрации СРБ, дозы ГК
Samson M. et al. [73]	Ретроспективное, мультицентровое, открытое ($n=20$)	Впервые развившийся ГКА (92%); длительность наблюдения — 52 нед. ТЦЗ 8 мг/кг/мес., 4 инфузии	Ремиссия — 100% (12 нед.); у 75% доза ГК $\leq 0,1$ мг/кг (26 нед.); безлекарственная ремиссия — 45% (52 нед.). Обострение ($n=10$); предикторы: аортит ($p=0,048$), СРБ >70 мг/л ($p=0,036$), Hb ≤ 10 г/% ($p=0,015$)
Adler S. et al. [74]	Открытое; пациенты, получавшие ТЦЗ в РПКИ ($n=17$)	ГКА без обострений При обострении — назначение ТЦЗ	Длительная ремиссия $>50\%$ пациентов; обострение — 8 пациентов
Nannini C. et al. [75]	Одноцентровое, проспективное, открытое ($n=15$)	Впервые развившийся ГКА ($n=11$); длительность наблюдения — 18 мес. ТЦЗ 8 мг/кг/мес. (в/в) ($n=9$) или 162 мг/нед. (п/к) ($n=6$) + ГК (снижение дозы в течение 10 мес., отмена — 12 мес.)	Стойкая ремиссия — 100%; ремиссия после отмены ТЦЗ — 66,7%; обострение после отмены ТЦЗ — 5 пациентов; при возобновлении лечения ТЦЗ — ремиссия
Calderón-Goercke M. et al. [76]	Мультицентровое, ретроспективное ($n=134$)	Рефрактерный ГКА (100%) ТЦЗ 8 мг/кг/мес. ($n=106$) или п/к 162 мг/нед. ($n=28$) + ГК	Клиническая ремиссия — 55,6% (6 мес.), 70,4% (12 мес.), 69,2% (18 мес.), 90% (24 мес.)
Amsler J. et al. [77]	Наблюдательное, одноцентровое ($n=186$)	Рефрактерный ГКА ТЦЗ 8 мг/кг/мес. или п/к 162 мг/нед. + ГК	Оценка потери зрения

Авторы	Тип исследования (n)	Характеристика пациентов	Эффективность
Villiger P.M. et al. [78]	РПКИ фазы II, одноцентровое (n=30; 20 – ТЦЗ; 10 – ПЛ)	Впервые развившийся ГКА (80% в группе ТЦЗ, 70% в группе ПЛ); длительность наблюдения – 52 нед. ТЦЗ 8 мг/кг/мес. + ГК vs ПЛ + ГК)	Полная ремиссия (12 нед.): 85% – ТЦЗ, 40% – ПЛ (p=0,03). Полная ремиссия (52 нед.): 85% – ТЦЗ, 20% – ПЛ (p=0,001). Снижение времени до отмены ГК и кумулятивной дозы ГК в группе ТЦЗ по сравнению с ПЛ
Stone J.H. et al. [79] Tuckwell K. et al. [80]	РПКИ фазы III, мультицентровое (GiACTA) (252 – ТЦЗ; 101 – ПЛ)	Впервые развившийся ГКА (47% в группе ТЦЗ, 46% в группе ПЛ); длительность наблюдения 52 нед. ТЦЗ п/к 162 мг/нед. или 162 мг/2 нед. + ГК	Полная ремиссия без ГК в группе ТЦЗ выше, чем в группе ПЛ (p<0,001)
Unizony S. et al. [81]	Проспективное, одноцентровое (n=30)	Впервые развившийся ГКА; длительность наблюдения 52 нед. ТЦЗ п/к 162 мг/нед. + ГК (2 мес.) ТЦЗ п/к 162 мг/нед. + ГК (8 нед., начальная доза 20–60 мг)	Ремиссия – 100% (4 нед.). У 23 (77%) пациентов – ремиссия без ГК (52 нед.); у 7 (23%) – обострение; потери зрения не наблюдалось
Clément J. et al. [82]	Ретроспективное, мультицентровое (n=43)	Тяжелый стероид-зависимый ГКА (74%); длительность наблюдения в среднем 511 дней ТЦЗ (различные пути введения)	Снижение кумулятивной дозы ГК (после назначения ТЦЗ 2,1 г/год. до назначения ГК 9,4 г/год); после отмены ГКА – обострение у 18 (62%) пациентов, ассоциирующееся с назначением ТЦЗ через >6 мес. после начала заболевания (p=0,005); отсутствие признаков ишемии (p=0,006); частота обострений >0,8 в год (p=0,03); доза ГК >5 мг/сут. на момент назначения ТЦЗ (p=0,03)
Matza M.A. et al. [83]	Ретроспективное, одноцентровое (n=65)	ГКА; длительность наблюдения – 3,1 (1,6) года ТЦЗ (различные пути введения)	На фоне отмены ТЦЗ (ремиссия или НЛР) частота обострений составляет 40% (18 мес.)
Loricera J. et al. [84]	Наблюдательное, многоцентровое (n=471)	ГКА ТЦЗ (различные пути введения)	Лечение ТЦЗ снижает риск развития офтальмологических осложнений
Unizony S. et al. [85]	Ретроспективное, одноцентровое (n=60)	ГКА; длительность наблюдения – 0,5 (0,3–1,4) года ТЦЗ (различные пути введения)	Снижение частоты обострений (p=0,0003), частоты офтальмологических нарушений, потребности в ГК
Harigai M. et al. [86]	Наблюдательное, многоцентровое (РПКИ фазы IV) (n=117)	ГКА; длительность наблюдения – 52 нед. ТЦЗ п/к 162 мг/нед. + ГК	Ремиссия без обострений – 85% (в течение 52 нед.); доза ГК <10 мг/сут. – 94,2% пациентов. Развитие усталости, головные боли, боли в шее, отсутствие васкулита крупных сосудов ассоциировались с риском обострений
Muratore F. et al. [87]	Проспективное, наблюдательное (TORAZIO) (n=18)	ГКА с поражением крупных артерий; длительность наблюдения – 52 нед. ТЦЗ п/к 162 мг/нед. + ГК (500 мг в/в в течение 3 дней)	Ремиссия без обострений – 56% (24 нед.), 47% (52 нед.); снижение PETVAS через 24 нед. (p=0,001) и 52 нед. (p=0,002)
Quinn K.A. et al. [88]	Проспективное, наблюдательное (n=35)	ГКА, длительность наблюдения – 24 нед. ТЦЗ п/к 162 мг/нед. + ГК	Снижение PETVAS (p<0,01)
Samec M.J. et al. [89]	Ретроспективное, одноцентровое (n=144)	ГКА; длительность наблюдения – 2,3 года ТЦЗ п/к 162 мг/нед. + ГК	Снижение частоты обострений в 3 раза (p<0,001); увеличение частоты обострений после отмены ТЦЗ
Christ L. et al. [90]	Проспективное, одноцентровое (GUSTO) (n=18)	Впервые заболевшие ГКА; длительность наблюдения – 52 нед. ТЦЗ 8 мг/кг/мес. в/в и 162 мг/нед. п/к + ГК (500 мг в/в в течение 3 дней)	Ремиссия у 14 (78%) пациентов через 24 нед.; у 13 (72%) – обострения в течение 52 нед.; отсутствие эффекта – у 3 пациентов; у 2 пациентов – НЛР, приведшие к отмене ТЦЗ
Tomelleri A. et al. [91]	Проспективное, одноцентровое (n=23)	ГКА; длительность наблюдения – 2 года ТЦЗ 162 мг/нед. п/к	Клиническое обострение на фоне ТЦЗ (17%), после отмены ТЦЗ (26%); отмена ГК (100%), отсутствие воспаления сосудов по данным ПЭТ-КТ
Saito S. et al. [92]	Проспективное (n=8)	ГКА крупных артерий Монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг/мес. в/в	Полная/частичная ремиссия через 24 нед. (75%), 52 нед. (66%); сохранение ремиссии после отмены ТЦЗ – у 5 пациентов
Calderon-Goercke S. et al. [93] (TCZMONO vs TCZCOMBO)	Многоцентровое, проспективное (n=134)	Рефрактерный ГКА Монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг/мес. в/в (n=82) против МТ, АЗА, ЛЕФ (n=48)	Сходная положительная динамика в сравниваемых группах (длительная ремиссия чаще в TCZCOMBO)

Авторы	Тип исследования (n)	Характеристика пациентов	Эффективность
Seitz L. et al. [94]	Открытое, наблюдательное (n=18)	ГКА; длительность наблюдения – 52 нед. Монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг/мес. в/в или 162 мг/нед. п/к в сочетании с ГК 500 мг. в/в в течение 3 дней	В/в ГК – быстрое, транзиторное уменьшение ТИМ ТЦЗ – медленное стойкое уменьшение ИМТ (52 нед.)
Grazzini S. et al. [95]	Проспективное (n=20)	ТЦЗ (различные пути введения); группа сравнения – МТ (n=9)	Частота клинической и УЗИ-ремиссии выше на фоне ТЦЗ, чем на фоне МТ
Calderón-Goercke M. et al. [96]	Наблюдательное, ретроспективное, открытое (n=471)	ТЦЗ (различные пути введения)	Оптимизация лечения ТЦЗ после достижения ремиссии: в группе пациентов с оптимизацией дозы ТЦЗ (снижение с 8 до 4 мг/кг и с 162 мг/нед. до 162 мг/2 нед.) частота ремиссии – 78,2% и 84,2% (p=0,29), обострений – 5,6% и 10,4% (p=0,177) соответственно. Частота тяжелых инфекций выше (12,9%) в группе без оптимизации, чем с оптимизацией (6,6%) терапии (p=0,009)
Izuma K. et al. [97]	Ретроспективное (n=227)	ТЦЗ 8 мг/кг/мес. в/в	Частота отмена ГК (88%) выше на фоне ТЦЗ (88%), чем на фоне ГК (18,8%) (p<0,0001)
Sánchez-Bilbao L. et al. [98]	Многоцентровое, наблюдательное (n=471)	ТЦЗ 8 мг/кг/мес. в/в (n=238) или 162 мг/нед. п/к (n=233)	Частота развития ремиссии (около 60% – через 24 мес.) и возможность снижения ГК не зависели от пути введения ТЦЗ
Sánchez-Bilbao L. et al. [99]	Многоцентровое, наблюдательное (n=312)	ТЦЗ (различные пути введения)	Частота развития стойкой ремиссии при краниальном ГКА, экстракраниальном ГКА и «смешанном» ГКА – 77%, 57% и 65% (12 мес.), 76%, 63% и 36% (18 мес.), 64%, 65% и 67% (24 мес.) соответственно
Бекетова Т.В. и соавт. [100]	Проспективное (n=22)	ТЦЗ 2,3–8 мг/кг/мес. в/в	Ремиссия, в том числе на фоне монотерапии ТЦЗ, у всех пациентов; на фоне отмены ГК – у 6 пациентов, уменьшение дозы ГК – у 5 пациентов
Schmidt W.A. et al. [101]	Многоцентровое РПКИ (n=161)	Сирукумаб (разные дозы)	Частота обострений (2–52 нед.) на фоне сирукумаба (18,4–30,8%) ниже, чем на фоне плацебо (37,0–40,0%)

Примечание: ГКА – гигантоклеточный артериит; НЛР – нежелательные лекарственные реакции; ТЦЗ – тоцилизумаб; МТ – метотрексат; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикоиды; Hb – гемоглобин; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; в/в – внутривенно; п/к – подкожно; ПЛ – плацебо; GiACTA – GCA Actemra; TOPAZIO – Treatment of giant cell arteritis Patients with ultra-short glucocorticoid And tocilizumab: the role of Imaging in a retrospective Observational study; PETVAS – PET (Positron emission tomography) vascular activity score; GUSTO – GCA treatment with Ultra-short Glucocorticoid and Tocilizumab; ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография; TCZMONO – tocilizumab monotherapy; TCZCOMBO – tocilizumab combined therapy; АЗА – азатиоприн; ЛЕФ – лефлуномид; ТИМ – толщина «интима – медиа»; ИМТ – индекс массы тела

Данные post hoc анализа свидетельствуют об эффективности ТЦЗ у пациентов с различными фенотипами ГК (только поражение краниальных сосудов с симптомами РПМ или с теми и другими) [105]. Через 52 нед. частота ремиссии в группе РПМ, получивших ТЦЗ, составила 45,2% против 19% в группе плацебо (p=0,0446), при поражении только краниальных артерий – 60,3% против 19,4% соответственно (p=0,0001), РПМ в сочетании с поражением краниальных артерий – 55,0% против 11,4% соответственно (p<0,0001). Частота обострений была ниже в группах ТЦЗ, чем в группе плацебо: только РПМ – 41,9% против 65,1%; в группе с поражением краниальных артерий – 20,7% против 47,2% соответственно, РПМ в сочетании с поражением краниальных артерий – 31,7% против 81,8% соответственно. Это соответствует материалам клинических исследований, свидетельствующих об эффективности ТЦЗ при РПМ, которые будут рассмотрены ниже.

Данные, касающиеся влияния терапии ТЦЗ на риск потери зрения при ГКА, немногочисленны. Потребность в назначении высоких доз ГК (внутривенно (в/в)) в течение 6 нед. являлась критерием исключения в РПКИ GiACTA (GCA Actemra). Только у 1 пациента, получавшего ТЦЗ в дозе 162 мг/2 нед., развилась передняя ишемическая оптическая нейропатия, успешно контролирующаяся ГК. При ретроспективном анализе 471 пациента с ГКА, получавших ТЦЗ (в/в или п/к), у 26% наблюдались офтальмологические нарушения, включая стойкую (60 пациентов) и временную (17 пациентов) потерю зрения [84].

По данным S. Castañeda и соавт. [106], наблюдавших 471 пациента с ГКА, получавших лечение ТЦЗ, новых эпизодов потери зрения после инициации терапии не наблюдалось. J. Amsler и соавт. [77] отметили развитие слепоты вскоре после начала терапии ТЦЗ и ГК только у 2 (1,1%) из 186 пациентов. По данным клинических наблюдений, терапия ТЦЗ (в сочетании с коротким курсом ГК) эффективна у пациентов с офтальмологическими нарушениями [107–109]. При этом с учетом данных о фармакокинетике ТЦЗ в/в (пиковая концентрации через 6 ч) введение препарата более предпочтительно, чем п/к (пиковая концентрации через 72 ч). При назначении ТЦЗ у пациентов с офтальмологическими симптомами рекомендуется медленное снижение дозы ГК.

Неясен вопрос о длительности терапии ТЦЗ при ГКА. Анализ данных РПКИ фазы II показал, что отмена ТЦЗ после достижения ремиссии (52 нед.) привела к развитию обострения у 47% пациентов (в среднем в течение 6 мес.), чаще у лиц более молодого возраста [74]. По данным открытой фазы (104 нед.) РПКИ GiACTA, после отмены ГК и ТЦЗ ремиссия сохранялась у 29–42% пациентов [103]. Повторное назначение ТЦЗ ассоциировалось с быстрым восстановлением состояния ремиссии в группах пациентов, получавших только ТЦЗ (в течении 15 дней), ТЦЗ в сочетании с ГК (в течении 16 дней) и монотерапию ГК (в течении 56 дней).

Поскольку даже относительно короткий курс терапии ГК (в пределах 6 мес.) может приводить к развитию тяжелых НЛР, исследования, направленные

на оптимизацию терапии ГК в краткосрочной перспективе, представляют особый интерес. S. Unizony и соавт. [81] исследовали эффективность ТЦЗ в сочетании с коротким (8 нед.) курсом ГК у пациентов, впервые заболевших ГКА. Через 4 нед. у всех пациентов развилась ремиссия, сохранявшаяся на монотерапии ТЦЗ в течение 52 нед., но у 23% пациентов развилось обострение (в среднем в течение 15,2 нед.).

В исследовании TOPAZIO (Treatment of giant cell arteritis Patients with ultra-short glucocorticoid And tocilizumab: the role of Imaging in a retrospective Observational study) [87] было установлено, что ультракороткий курс ГК (500 мг, в/в, в течение 3 дней) в сочетании с последующей монотерапией ТЦЗ позволяет достигнуть стойкой ремиссии у 56% пациентов через 24 нед. и у 47% пациентов через 52 нед. Представляют интерес данные исследования GUSTO (GCA treatment with Ultra-short Glucocorticoid and Tocilizumab) [90], в процессе которого пациенты с ГКА получали ультракороткий курс ГК (500 мг, в/в, в течение 3 дней) в комбинации с ТЦЗ (в начале в/в, затем — п/к) без поддерживающей терапии ГК. У 13 из 18 пациентов отмечено сохранение ремиссии в течение 52 нед., а у 12 — в течение 104 нед. Однако только 25% достигли ремиссии в течение первых 30 дней. Кроме того, у 3 пациентов эффект отсутствовал, а у одного развилась ишемическая оптическая нейропатия.

Предварительные результаты, полученные при использовании УЗИ и ПЭТ-КТ, свидетельствуют о том, что лечение ТЦЗ приводит к определенной регрессии признаков сосудистой патологии [110]. По данным ПЭТ-КТ, уменьшение активности воспаления было более выражено на фоне терапии ТЦЗ и МТ, чем на фоне ГК, и развивалось быстрее, чем при использовании других иммуносупрессивных препаратов, несмотря на более быструю отмену ГК в группе ТЦЗ [88, 111]. В исследовании TOPAZIO при ГКА на фоне монотерапии ТЦЗ наблюдалось статистически значимое снижение значений индекса PETVAS (PET Vascular Activity Score) через 24 нед. ($p=0,001$) и 52 нед. ($p=0,001$) [87]. Не отмечено развития дилатации аорты, но у 4 пациентов (с предсуществующей дилатацией аорты) отмечено увеличение ее диаметра (≥ 5 мм). После отмены ТЦЗ наблюдалось нарастание ПЭТ-активности, ассоциирующееся с развитием клинического обострения. Хотя по данным ПЭТ-КТ лечение ТЦЗ пациентов с ГКА с поражением крупных сосудов приводило к уменьшению признаков воспаления (через 11 мес. терапии), полная нормализация отмечена менее чем у трети пациентов [112]. Анализ данных МРТ-ангиографии (РПКИ фазы II) показал, что на фоне лечения ТЦЗ, несмотря на достижение полной клинической и лабораторной ремиссии, выявляются стойкие сосудистые нарушения [113]. По данным А.К. Hemming и соавт. [114], у пациентов с ГКА динамика ПЭТ-КТ и МРТ не позволяет прогнозировать риск обострений после отмены терапии. Таким образом прогностическое значение персистирующих сосудистых нарушений, выявляемых с использованием ПЭТ-КТ, несмотря на клиническое улучшение на фоне лечения ТЦЗ, требует дальнейших исследований.

По данным РПКИ, частота НЛР на фоне лечения ТЦЗ не отличается от таковой при использовании плацебо [78, 79]; частота инфекционных осложнений составила 4–7%, а в группе контроля (монотерапия ГК) — 4–12%. Нейтропения отмечена у 4–5% пациентов, а увеличение

печеночных ферментов — у 2% пациентов. Развитие НЛР не зависело от длительности терапии [96]. Не отмечено увеличения частоты развития перфорации желудочно-кишечного тракта, в большей степени связанной с наличием дивертикулита в анамнезе и приемом высоких доз ГК [115].

Несмотря на высокую эффективность ТЦЗ при ГКА, треть пациентов резистентны к терапии [79]. Предварительные данные свидетельствуют о связи между недостаточной эффективностью терапии ТЦЗ, низкой начальной дозой ГК, наличием аортита, высоким уровнем СРБ (>70 мг/л) и снижением гемоглобина (≤ 10 г/%), выраженным нарушением качества жизни пациентов [116]. По данным многоцентрового ретроспективного исследования, включавшего 134 пациентов с рефрактерным ГКА, в которое вошли пациенты пожилого возраста с большой длительностью заболевания и высокой лабораторной активностью, эффективность терапии ТЦЗ не зависела от пути введения (в/в или п/к), предшествующей терапии иммуносупрессивными препаратами (73,1%), комбинации ТЦЗ с иммуносупрессивными препаратами, в первую очередь с метотрексатом (38,8%), и дозой ГК [93]. Частота ремиссии составила 55,5%, 70,4%, 69,2% и 90% через 6, 12, 18 и 24 мес. соответственно. Клинический эффект развивался быстро, у 93,4% пациентов — в течение первого месяца терапии. Однако частота инфекционных осложнений (11,9%; 10,6/100 пациентов-годы) была выше, чем в РПКИ, особенно у пациентов, получавших высокие дозы ГК в первые 3 месяца комбинированной терапии с ТЦЗ ($p=0,003$).

В наше проспективное исследование были включены 22 пациента (21 женщина; средний возраст $72,8 \pm 6,5$ года) с ГКА ($n=6$), РПМ ($n=13$) или сочетанием ГКА и РПМ ($n=3$) [100]. Средняя продолжительность заболевания составила 3,5 (0,5–19) мес. У всех больных имелись признаки активности заболевания (концентрация СРБ — $30,3 \pm 32,7$ мг/л) и тяжелые сопутствующие заболевания (у 13 пациентов — три и более). ТЦЗ вводили внутривенно в дозе 2,3–8,8 мг/кг с интервалом 4 нед. в течение 4,5 (2–11) мес. 11 пациентов получали преднизолон в дозе 20 (10–70) мг/сут. У всех пациентов отмечен полный клинический ответ с достижением ремиссии, в том числе на фоне монотерапии ТЦЗ. Преднизолон был отменен у 6 из 11 больных, в то время как у остальных его дозу уменьшили до 2,5 (2,5–10) мг/сут. В одном случае после отмены ТЦЗ развился рецидив ГКА, однако возобновление терапии препаратом (4 мг/кг) позволило вновь достичь ремиссии. У одного пациента наблюдался локтевой бурсит через 1 месяц после отмены ТЦЗ, а один пациент умер от острого инфаркта миокарда через 12 мес. после прекращения лечения ТЦЗ. В одном случае диагностирован облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

По данным метаанализа (Cochrane) [117], в который было включено результаты двух РПКИ [78, 79] ($n=281$), применение ТЦЗ является эффективным и безопасным методом лечения ГКА (впервые возникшего и рецидивирующего). По сравнению с монотерапией ГК применение ТЦЗ имеет преимущества в отношении числа пациентов, достигших частичной и стойкой ремиссии, длительности «безрецидивного» периода, более низкой кумулятивной дозы ГК.

Привлекают внимание данные, касающиеся метаболических эффектов ТЦЗ при ГКА [118]. Суб-анализ данных РПКИ GiACTA свидетельствует о том, что лечение ТЦЗ

в комбинации с ГК ассоциировалось со снижением уровня HbA1c (hemoglobin A1c) на 50% ($p<0,01$), по сравнению с группой контроля, получавшей монотерапию ГК (10%; $p<0,01$). В группе ТЦЗ/ГК отмечен более низкий уровень HbA1c как у пациентов без сахарного диабета 2-го типа (СД2) ($p<0,01$), так и у пациентов с СД2 ($p=0,023$). В группе ТЦЗ/ГК отмечена нормализация диабетического статуса (42,5%) по сравнению с группой контроля (12,5% у пациентов). Доза ГК ассоциировалась с уровнем HbA1c у пациентов с СД2 ($p<0,01$) и без СД2 ($p<0,01$). Таким образом, лечение ТЦЗ приводит к выраженному снижению концентрации HbA1c независимо от применения ГК, что может быть связано с сочетанием гликемических и негликемических эффектов ТЦЗ [119].

РПКИ фазы III, в котором планировалось изучить эффективность сарилумаба при ГКА, было преждевременно завершено из-за пандемии COVID-19 [120]. Вместо запланированных 360 пациентов в исследование было включено только 83 пациента. Число пациентов, которым удалось снизить дозу или отменить ГК в сроки между 12 и 52 нед., в группах, получавших САР и плацебо, не различалось.

Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности при ГКА МАТ к ИЛ-6 (сирукимаб) [101], но исследование было преждевременно прекращено из-за завершения программы исследований этого препарата в ревматологии.

Ревматическая полимиалгия

Эффективность ТЦЗ [121–131] и САР [131, 132] при РПМ продемонстрирована в серии открытых проспективных исследований, РПКИ и подтверждена в систематических обзорах [133, 134] (табл. 2).

В целом полученные результаты свидетельствуют о быстром (в течение 1–3 мес.) клинико-лабораторном эффекте терапии ТЦЗ в комбинации с ГК, проявляющемся в снижении активности РПМ, возможности уменьшить дозу ГК и сохранении ремиссии после отмены ТЦЗ. Так, по данным проспективного исследования (фаза IIА), в которое были включены пациенты с впервые диагностированной РПМ, ранее принимавшие ГК в течение не более 1 мес., у 9 пациентов (1 пациентка досрочно выбыла из исследования) наблюдалось развитие ремиссии, несмотря на отмену ГК

Таблица 2. Результаты применения тоцилизумаба и сарилумаба при ревматической полимиалгии

Авторы	Тип исследования	Характеристика пациентов	Эффективность
Lally L. et al. [122]	Одноцентровое, открытое	РПМ ($n=10$); длительность наблюдения – 15 мес. ТЦЗ (8 мг/кг/мес.) в течение 12 мес.	Отмена ГК у всех пациентов через 6 мес.; кумулятивная доза ГК (1085 мг); средняя продолжительность лечения – 3,9 мес.
Izumi K. et al. [124]	Наблюдательное	РПМ ($n=13$), тяжелое течение, прием МТ ТЦЗ 8 мг/кг/мес.	Значительное улучшение утренней скованности, болей, общего состояния, снижение дозы ГК ($p<0,05$)
Mori S., Koga Y. [125]	Проспективное, наблюдательное	РПМ ($n=9$, ГК-резистентные) ТЦЗ 8 мг/кг/мес.	Ремиссия (2–3 мес.) ($n=8$)
Devauchelle-Pensec V. et al. [126]	Проспективное, открытое	РПМ без ГК ($n=20$), РПМ-ИА >10 ТЦЗ 8 мг/кг/мес.; низкие дозы ГК – через 12 нед	РПМ-ИА <10 у всех пациентов; улучшение ПЭТ-КТ
Izumi K. et al. [97]	Ретроспективное	РПМ (группа ТЦЗ; $n=15$) ТЦЗ 8 мг/кг/мес.	Отмена ГК в группе ТЦЗ (80%) выше, чем в группах МТ (28,3%) и ГК (18,8%) ($p<0,0001$)
Bonelli M. et al. [127]	РПКИ фазы II/III	Впервые развившаяся РПМ ($n=36$) ТЦЗ 162 мг/нед.	Ремиссия без ГК (16 нед.): ТЦЗ (63,2%), плацебо (11,8%) ($p=0,002$); время до первого обострения – 130 против 82 дней соответственно ($p=0,007$); кумулятивная доза ГК (721 мг против 935 мг соответственно) ($p=0,003$)
Devauchelle-Pensec V. et al. [128]	РПКИ	РПМ ($n=101$) ТЦЗ 8 мг/кг/мес.	РПМ-ИА <10 (24 нед.): ТЦЗ (67,3%), плацебо (31,3%) ($p<0,001$); среднее значение РПМ-ИА ($p<0,001$); число пациентов без терапии ГК ($p<0,001$)
Chino K. et al. [129]	Проспективное, одноцентровое, открытое	РПМ ($n=13$) Монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг/мес.	Ремиссия: 12 нед. – 4 (31%) пациента, 52 нед. – 9 пациентов; прерывание лечения – 4 пациента (2 – НЛР; 2 – неэффективность терапии). Безлекарственная ремиссия (2 года) – 7 из 9 пациентов
Assaraf M. et al. [130]	Многоцентровое, проспективное	РПМ ($n=53$) ТЦЗ 8 мг/кг/мес.	ГК <5 мг/сут.: 6 мес. – 77%, 12 мес. – 87%; без ГК: 6 мес. – 22,5%, 12 мес. – 58,3%
Spiers R.F. et al. [132]	РПКИ фазы III (SAPHYR)	РПМ ($n=118$) САР 200 мг/нед.	Стойкая ремиссия (52 нед.): САР – 28%, плацебо – 10% ($p=0,02$); кумулятивная доза ГК: САР – 777 мг против плацебо – 2044 мг ($p<0,001$)

Примечание: РПМ – ревматическая полимиалгия; ТЦЗ – тоцилизумаб; ГК – глюкокортикоиды; РПМ-ИА – индекс активности ревматической полимиалгии; ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография; МТ – метотрексат; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; НЛР – нежелательные лекарственные реакции; САР – сарилумаб

(в течение 4 мес.), которая сохранялась на протяжении 15 мес. после завершения терапии ТЦЗ [122]. В другое проспективное открытое испытание были включены 20 больных с ранней РПМ (≤ 1 года), не принимавших ГК и имевших высокую воспалительную активность (индекс активности РМП (РПМ-ИА) > 10) [128]. Больным было проведено 3 инфузии ТЦЗ (8 мг/кг/мес.) без ГК, а в течение следующих 12 нед. инициировано лечение преднизолоном (0,15 мг/кг/сут. при РПМ-ИА < 10 или 0,3 мг/кг/сут. при РПМ-ИА ≥ 10). Среднее значение РПМ-ИА через 12 и 24 нед. статистически значимо снизилось до 4,50 и 0,95 соответственно ($p < 0,001$). По данным М. Bonelli и соавт. [127], средняя кумулятивная доза ГК в группе ТЦЗ была ниже, чем в группе плацебо, и составила через 24 нед. 781 мг и 1290 мг соответственно. По данным другого исследования, у пациентов с РПМ с исходным уровнем СРБ < 5 мг% отмена ГК имела место у 83,3%, а при СРБ > 5 мг% — у 77,9% пациентов [97]. В группе ТЦЗ кумулятивная доза ГК (1862 мг) была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (3671,5 мг) [103]. У пациентов с РПМ, получавших ТЦЗ, снижение дозы ГК не сопровождалось развитием обострений [130] и ассоциировалось с более высокой частотой ремиссии в отсутствие приема ГК (63,2%), чем в группе плацебо (11,8%) (отношение шансов — 12,9; 95%-й доверительный интервал: 2,2–73,6) [128]. Предполагаемое время до первого обострения в группе ТЦЗ составило $130 (\pm 13)$ дней, а в группе плацебо — $82 (\pm 11)$ дней ($p = 0,007$). У пациентов с ГКА и РПМ на фоне ТЦЗ ≥ 1 обострение имело место в 41,9% случаев, а в группе плацебо — в 57,1% [105]. Время до развития первого обострения было больше на фоне ТЦЗ, чем на фоне плацебо. По данным ретроспективного анализа пациентов с РПМ, получавших на фоне ГК ингибиторы ИЛ-6 (ТЦЗ или САР) или стандартную иммуносупрессивную терапию в качестве «третьей» линии (по 409 пациентов в каждой группе) и «второй» линии (по 251 пациенту в каждой группе), лечение ингибиторами ИЛ-6 сопровождалось достоверным стероид-сберегающим эффектом (отмена или более низкая поддерживающая доза ГК) и сокращением времени до полной отмены ГК ($p = 0,029$) [131]. Полная отмена ГК имела место у 45% пациентов, получавших ингибиторы ИЛ-6, и у 30,1% пациентов, находившихся на стандартной иммуносупрессивной терапии, в том числе у 49,6% и 34,7% пациентов «третьей» линии и у 55,4% и у 39,4% пациентов «второй» линии терапии.

Представляют интерес данные РПКИ фазы III (SAPHYR), посвященной оценке эффективности сариумаба при резистентной РПМ [132, 135]. В исследование было включено 118 пациентов, рандомизированных 1:1, получавших САР (200 мг 2 раза в мес.; $n = 60$) или плацебо ($n = 58$) в течение 52 нед. В конце исследования стойкая ремиссия имела место у 28% пациентов группы САР и у 10% пациентов группы плацебо ($p = 0,02$); кумулятивная доза ГК составила в сравниваемых группах 777 мг и 2024 мг соответственно ($p < 0,001$). У пациентов, получавших САР, вероятность обострения после достижения ремиссии была на 44% ниже, чем в группе плацебо ($p = 0,0158$). Лечение САР ассоциировалось с более выраженной положительной динамикой индекса активности РПМ, чем в контроле ($p = 0,0002$). Частота НЛР в группе САР была выше, чем в группе плацебо (94,9% против 84,5% соответственно), в том числе нейтропении (15% против 0%), артралгий (15% против 5%), диареи (12% против 2%), тяжелых НЛР (20,7% против 13,6%), прерывания лечения из-за НЛР (12% против 7%).

Обсуждение

Анализ результатов применения ТЦЗ (в меньшей степени — САР) при ГКА и РПМ позволяет сделать следующие основные выводы:

- ТЦЗ в комбинации с ГК превосходит по эффективности (достижение клинической ремиссии) монотерапию ГК при большинстве субтипов ГКА (впервые развившийся, рецидивирующий, краниальный и ассоциирующийся с РПМ) и РПМ, позволяет существенно снизить кумулятивную дозу ГК.

- Показанием для назначения ТЦЗ при ГКА может быть развитие субклинического РПМ, ассоциирующегося с риском обострений и резистентностью в монотерапии ГК [136].

- Влияние терапии ТЦЗ на прогрессирование поражения крупных сосудов и риска офтальмологических проявлений требует дальнейших исследований.

- Назначение ТЦЗ и мониторинг терапии целесообразно проводить с учетом рекомендаций EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [137].

- Поскольку, согласно существующим рекомендациям, показания для назначения ТЦЗ при ГКА/РПМ ограничены риском тяжелых НЛР, связанных с терапией ГК, или агрессивным течением заболевания, не контролируемым ГК, метотрексатом и другими иммуносупрессивными препаратами [26–34], они нуждаются в совершенствовании.

Предварительный алгоритм фармакотерапии ГКА и РПМ с использованием ТЦЗ представлен на рисунке 2.

Однако остается ряд нерешенных проблем, касающихся практических аспектов фармакотерапии ГКА и РПМ, которые требуют дополнительных исследований и специального обсуждения. Рассмотрим некоторые из них.

Оптимизация ГК-терапии ИВРЗ в отношении применения минимальных поддерживающих доз или даже терапии «без ГК» рассматривается как важное направление клинических исследований в ревматологии [138, 139]. При ГКА, несмотря на достоверный стероид-сберегающий эффект ТЦЗ, развитие обострения чаще имело место у пациентов, у которых стартовая доза ГК была меньше 30 мг/сут. [116]. Учитывая многообразие патогенетических механизмов ГКА, «монотаргетная» терапия ингибиторами ИЛ-6 может недостаточно эффективно контролировать прогрессирование иммунопатологического процесса при определенных субтипах заболевания, что соответствует результатам применения ингибиторов ИЛ-6 при других иммуновоспалительных заболеваниях. Следует принимать во внимание опыт комбинированной терапии ТЦЗ и ГК при ревматоидном артрите (РА). По данным РПКИ SEMIRA (Steroid Elimination In Rheumatoid Arthritis), у пациентов с РА, достигших низкой активности, прием низкой дозы ГК в комбинации с ТЦЗ позволяет более эффективно контролировать течение заболевания, чем монотерапии ТЦЗ, хотя у многих пациентов состояние ремиссии сохраняется на фоне монотерапии ингибиторами ИЛ-6 [140]. В РПКИ GLORIA (Glucocorticoid Low-dose in Rheumatoid Arthritis) показано, что у пациентов с РА (старше 65 лет) длительный прием низких доз ГК (5 мг преднизолона в сутки) положительно влияет на отдаленный прогноз, позволяет замедлить прогрессирование деформации суставов и характеризуется очень низкой частотой НЛР [141]. Наконец, у пациентов с COVID-19-ассоциированным гипервоспалительным синдромом эффективность

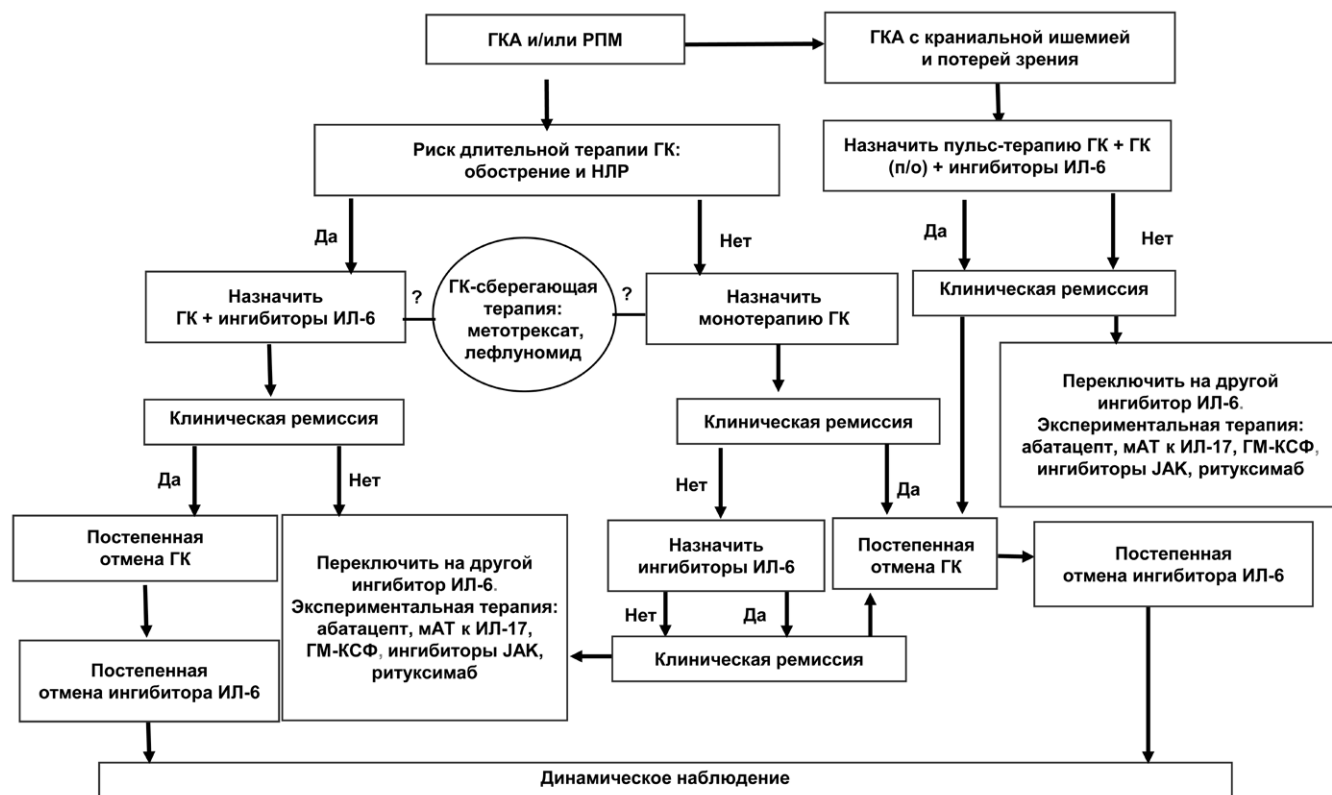


Рис. 2. Алгоритм лечения гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: ГКА – гигантоклеточный артериит; РПМ – ревматическая полимиалгия; ГЛ – глюкокортикоиды; НЛР – нежелательные лекарственные реакции; п/о – перорально; ИЛ – интерлейкин; мАТ – моноклональные антитела; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; JAK – Янус-киназа (Janus kinase)

комбинированной терапии ГЛ и ингибиторами ИЛ-6 выше, чем эффективность монотерапии ингибиторами ИЛ-6 [142]. Таким образом, при ГКА и РПМ речь может идти не об отказе от применения ГЛ, а об оптимизации применения ГЛ в направлении низкой поддерживающей дозы. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что при системной красной волчанке (СКВ) низкая эффективность терапии ГЛ ассоциируется с гиперэкспрессией генов ИФН типа I, которому придают важное значение в иммунопатогенезе заболевания [143]. В связи с этим особый интерес представляют данные о системной и локальной (клетки аорты, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки) гиперпродукции ИФН типа I при ГКА [144, 145]. Это дает основание предположить, что при ГКА (как и при СКВ) относительная резистентность к терапии ГЛ может быть связана с ИФН типа I-зависимыми механизмами.

Требуют дополнительного изучения значения терапии метотрексатом [146] и лефлуномидом [147, 148] как в отношении стероид-сберегающего эффекта, так и влияния на сосудистую патологию, а также возможности поддержания ремиссии после отмены ГЛ и ингибиторов ИЛ-6 при ГКА и РПМ [149].

Несомненный интерес представляют исследования, касающиеся клеточных и молекулярных эффектов ингибиторов ИЛ-6. При ГКА на фоне лечения ТЦЗ наблюдается нормализация уровня М0-моноцитов, естественных киллерных клеток, Трег, Т-фолликулярных клеток, Th17-клеток в периферической крови, клеточного гликолиза и кальциевой сигнализации, ассоциирующихся с дефектами Трег клеток [62, 150–152], но отсутствует влияние

на популяцию CD4⁺-клеток и CD8⁺-клеток, участвующих в развитии сосудистой патологии при ГКА [13]. В культуре эксплантатов сосудистых клеток, полученных при биопсии височных артерий, ИЛ-6 стимулирует синтез фактора роста эндотелия сосудов, но не влияет на продукцию «провоспалительных» цитокинов ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-8, а также на пролиферацию и миграцию фибробластов [153]. Таким образом, участие ИЛ-6 в целом и влияние ингибиторов ИЛ-6 (в комбинации с ГЛ) в отношении развития и прогрессирования сосудистой патологии (аневризмы и стеноз крупных артерий, диссекция аорты), определяющей прогноз у пациентов с ГКА, нуждаются в дальнейших исследованиях.

Представляется важным исследование клинических и лабораторных биомаркеров, характеризующих воспалительную активность ГКА и РПМ и предикторов эффективности терапии ингибиторами ИЛ-6 [58, 59]. При ГКА и РПМ увеличение концентрации СРБ и СОЭ коррелирует с активностью заболеваний, быстро нормализуется на фоне лечения ГЛ, но динамика их уровня не всегда отражает развитие (или риск) обострения заболеваний. Ингибиторы ИЛ-6 напрямую подавляют синтез СРБ, что снижает ценность его определения для оценки эффективности терапии [154]. Данные, касающиеся связи между уровнем ИЛ-6 и риском развития обострений, противоречивы [155, 156]. При РПМ лечение ТЦЗ ассоциируется с нормализацией уровня клеток крови и гемоглобина, однако связь между динамикой лабораторных показателей и эффективностью терапии ТЦЗ отсутствует [167], хотя высокий уровень гамма-глобулина

(>11 г/л) коррелирует с быстрым развитием эффекта на фоне терапии ТЦЗ. Примечательно, что при РА лабораторные предикторы эффективности терапии ТЦЗ не установлены [158], а при ГКА и РПМ прогностическое значение «новых» биомаркеров воспаления (кальпротектин, пентраксин 3, остеопонтин и др.), коррелирующих с активностью воспаления, не проводилось [58, 59]. Недавно было показано, что при ГКА носительство SNP (single nucleotide polymorphism) Asp358Ala варианта ИЛ-6Р ассоциируется с увеличением «провоспалительной» ИЛ-6-зависимой сигнализации, проявляющейся в увеличении уровня растворимых рецепторов ИЛ-6, клеточной экспрессии gp130, фосфорилирования STAT3 и гиперпродукции ИЛ-17 Т-клетками [159]. При ГКА у носителей Asp358Ala отмечены снижение вероятности достижения ремиссии на фоне терапии ТЦЗ и высокий риск обострений.

Учитывая данные о патогенетических механизмах развития ГКА и РПМ, прогресс в лечении этой патологии связан с репозиционированием ГИБП, которые широко используются для лечения других ИВРЗ [20, 50, 106, 160, 161]. К ним относятся МАТ к ИЛ-17 (секукинумаб) [20, 162], МАТ к гранулоцитарно-макрофагальному колоние-стимулирующему фактору [163], МАТ к ИЛ-12/ИЛ-23 [164, 165], МАТ к фактору некроза опухоли α (ФНО- α) [166, 167], ингибиторы ИЛ-1 [168], блокатор ко-стимуляции Т-клеток абатацепт [169, 170] и анти-В-клеточный препарат ритуксимаб [171] (при РПМ) и ингибиторы JAK [172, 173], которые проходят ранние фазы клинических исследований при ГКА и РПМ. Полученные результаты свидетельствуют о неэффективности МАТ к ФНО- α и ИЛ-12/ИЛ-23, умеренной эффективности абатацепта и более высокой

эффективности МАТ к ИЛ-17 (при ГКА) и ритуксимаба (при РПМ) и ингибиторов JAK (тофацитиниб) (при ГКА). Особенно оптимистические результаты получены в РПКИ фазы II titAIn в отношении эффективности МАТ к ИЛ-17 (секукинумаб) при ГКА, что представляет большой интерес, учитывая фундаментальную роль Th17-типа иммунного ответа в иммунопатогенезе ГКА [162]. Это послужило основанием для проведения РПКИ фазы III (NCT04930094), касающегося изучения эффективности секукинумаба при ГКА.

В заключение необходимо подчеркнуть, что, учитывая данные о высокой эффективности и низкой токсичности отечественных МАТ к ИЛ-6, левилимаба и олокизумаба [70, 174] при РА, актуальными являются клинические исследования, связанные с оценкой возможности применения этих препаратов по новым показаниям для лечения ГКА и РПМ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;7(1):93. doi: 10.1038/s41572-021-00327-5
2. Buttgeriet F, Matteson EL, DeJaco C. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *JAMA*. 2020;324(10):993-994. doi: 10.1001/jama.2020.10155
3. Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Савушкина НМ, Гордеев АВ. Ревматическая полимиалгия. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):215-227. [Satybalдыеv AM, Demidova NV, Savushkina NM, Gordeev AV. Polymyalgia rheumatica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):215-227 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-215-227
4. Сатыбалдыев АМ. Эволюция диагностики ревматической полимиалгии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):693-698. [Satybalдыеv AM. The evolution of diagnosis of polymyalgia rheumatica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):693-698 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-693-698
5. Sharma A, Mohammad AJ, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):1040-1048. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.07.005
6. Hemmig AK, Gozzoli D, Werlen L, Ewald H, Aschwanden M, Blockmans D, et al. Subclinical giant cell arteritis in new onset polymyalgia rheumatica: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55:152017. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152017
7. Salvarani C, Padoan R, Iorio L, Tomelleri A, Terrier B, Muratore F, et al. Subclinical giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica: Concurrent conditions or a common spectrum of inflammatory diseases? *Autoimmun Rev*. 2024;23(1):103415. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103415
8. Owen CE, Poon AMT, Liu B, Liew DFL, Yap LP, Yang V, et al. Characterising polymyalgia rheumatica on whole-body 18 F-FDG PET/CT: An atlas. *Rheumatol Adv Pract*. 2024;8(1):rkae003. doi: 10.1093/rap/rkae003
9. Tomelleri A, van der Geest KSM, Khurshid MA, Sebastian A, Coath F, Robbins D, et al. Disease stratification in GCA and PMR: State of the art and future perspectives. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(7):446-459. doi: 10.1038/s41584-023-00976-8
10. Schäfer VS, Brossart P, Warrington KJ, Kurts C, Sendtner GW, Aden CA. The role of autoimmunity and autoinflammation in giant cell arteritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(6):103328. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103328
11. Greigert H, Genet C, Ramon A, Bonnotte B, Samson M. New insights into the pathogenesis of giant cell arteritis: Mechanisms involved in maintaining vascular inflammation. *J Clin Med*. 2022;11(10):2905. doi: 10.3390/jcm11102905
12. Akiyama M, Ohtsuki S, Berry GJ, Liang DH, Goronzy JJ, Weyand CM. Innate and adaptive immunity in giant cell arteritis. *Front Immunol*. 2021;11:621098. doi: 10.3389/fimmu.2020.621098
13. Weyand CM, Goronzy JJ. Immunology of giant cell arteritis. *Circ Res*. 2023;132(2):238-250. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.122.322128
14. Mackie SL, Owen CE, Buchanan RRC, McGonagle D. A shared basis for overlapping immunopathologies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(12):e826-e829. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00361-1
15. Mulhearn B, Ellis J, Skeoch S, Pauling J, Tansley S. Incidence of giant cell arteritis is associated with COVID-19 prevalence:

- A population-level retrospective study. *Heliyon*. 2023;9(7):e17899. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17899
16. Luther R, Skeoch S, Pauling JD, Curd C, Woodgate F, Tansley S. Increased number of cases of giant cell arteritis and higher rates of ophthalmic involvement during the era of COVID-19. *Rheumatol Adv Pract*. 2020;4(2):rkaa067. doi: 10.1093/rap/rkaa067
17. Aryal B, Kadakia N, Baniya A, Chowdhury T, Adhikari S, Gousy N. Overlapping symptoms of COVID-19 and giant cell arteritis: The need for a higher degree of suspicion for diagnostic differentiation. *Cureus*. 2022;14(6):e25660. doi: 10.7759/cureus.25660
18. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
19. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
20. Zeisbrich M, Thiel J, Venhoff N. The IL-17 pathway as a target in giant cell arteritis. *Front Immunol*. 2024;14:1199059. doi: 10.3389/fimmu.2023.1199059
21. Robinette ML, Weeks LD, Kramer RJ, Agrawal M, Gibson CJ, Yu Z, et al. Association of somatic TET2 mutations with giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(3):438-443. doi: 10.1002/art.42738
22. Gutierrez-Rodriguez F, Wells KL, Jones AI, Hironaka D, Rankin C, Gadina M, et al. Clonal haematopoiesis across the age spectrum of vasculitis patients with Takayasu's arteritis, ANCA-associated vasculitis and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(4):508-517. doi: 10.1136/ard-2023-224933
23. Papo M, Friedrich C, Delaval L, Boysson H, Viillard JF, Bachmeyer C, et al.; French Vasculitis Study Group. Myeloproliferative neoplasms and clonal haematopoiesis in patients with giant cell arteritis: A case-control and exploratory study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(2):775-780. doi: 10.1093/rheumatology/keab337
24. DeJaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):48-57. doi: 10.1136/ard-2022-223429
25. Hysa E, Bond M, Ehlers L, Camellino D, Falzon L, DeJaco C, et al. Evidence on treat to target strategies in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(2):285-297. doi: 10.1093/rheumatology/kead471
26. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
27. DeJaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al.; European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1799-1807. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207492
28. Бекетова ТВ, Попов ИЮ, Зеленев ВА. Обзор рекомендаций American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation по лечению системных васкулитов крупных сосудов (гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):165-173. [Beketova TV, Popov IYu, Zelenov VA. Review of guideline for the management of large vessel vasculitis presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):165-173 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-165-173
29. Monti S, Águeda AF, Luqmani RA, Buttgerit F, Cid M, DeJaco C, et al. Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: Focus on giant cell arteritis. *RMD Open*. 2019;5(2):e001003. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001003
30. Scolnik M, Brance ML, Fernández-Ávila DG, Inoue Sato E, de Souza AWS, Magri SJ, et al.; Pan American League of Associations for Rheumatology (PANLAR). Pan American League of Associations for Rheumatology guidelines for the treatment of giant cell arteritis. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(12):e864-e872. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00260-0
31. Toyoda T, Armitstead Z, Bhide S, Engamba S, Henderson E, Jones C, et al. Treatment of polymyalgia rheumatica: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatol Adv Pract*. 2024;8(1):rkae002. doi: 10.1093/rap/rkae002
32. Haaverset AB, Brekke LK, Bakland G, Rødevand E, Myklebust G, Diamantopoulos AP. Norwegian society of rheumatology recommendations on diagnosis and treatment of patients with giant cell arteritis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;9:1082604. doi: 10.3389/fmed.2022.1082604
33. Turesson C, Börjesson O, Larsson K, Mohammad AJ, Knight A. Swedish Society of Rheumatology 2018 guidelines for investigation, treatment, and follow-up of giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(4):259-265. doi: 10.1080/03009742.2019.1571223
34. Ughi N, Padoan R, Crotti C, Sciascia S, Carrara G, Zanetti A, et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of large vessel vasculitis. *Reumatismo*. 2022;73(4). doi: 10.4081/reumatismo.2021.1470
35. Matteson EL, Buttgerit F, DeJaco C, Dasgupta B. Glucocorticoids for management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):75-90viii. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.009
36. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgerit F. Glucocorticoids-all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol*. 2019;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744
37. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*. 2010;121(7):906-915. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872903
38. Estupiñán-Moreno E, Ortiz-Fernández L, Li T, Hernández-Rodríguez J, Ciudad L, Andrés-León E, et al. Methylome and transcriptome profiling of giant cell arteritis monocytes reveals novel pathways involved in disease pathogenesis and molecular response to glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(9):1290-1300. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222156
39. Mainbourg S, Addario A, Samson M, Puéchal X, François M, Durupt S, et al. Prevalence of giant cell arteritis relapse in patients treated with glucocorticoids: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):838-849. doi: 10.1002/acr.23901
40. Floris A, Piga M, Chessa E, Congia M, Erre GL, Angioni MM, et al. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(1):19-31. doi: 10.1007/s10067-021-05819-z
41. Moreel L, Betrains A, Molenberghs G, Blockmans D, Vander-schueren S. Duration of treatment with glucocorticoids in giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(6):291-297. doi: 10.1097/RHU.0000000000001897
42. Dumont A, Parienti JJ, Delmas C, Boutemy J, Maigné G, Martin Silva N, et al. Factors associated with relapse and dependence on glucocorticoids in giant cell arteritis. *J Rheumatol*. 2020;47(1):108-116. doi: 10.3899/jrheum.181127
43. Tsalapaki C, Lazarini A, Argyriou E, Dania V, Boki K, Evangelatos G, et al. Glucocorticoid discontinuation rate and risk factors for relapses in a contemporary cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatol Int*. 2024;44(4):603-610. doi: 10.1007/s00296-023-05527-8
44. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, et al.; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: Clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):72. doi: 10.1186/s13075-020-02171-6

45. de Mornac D, Espitia O, Néel A, Connault J, Masseau A, Espitia-Thibault A, et al. Large-vessel involvement is predictive of multiple relapses in giant cell arteritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211009029. doi: 10.1177/1759720X211009029
46. Esen I, Arends S, Dalsgaard Nielsen B, Therkildsen P, Hansen I, van 't Ende A, et al. Metabolic features and glucocorticoid-induced comorbidities in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a Dutch and Danish cohort. *RMD Open*. 2023;9(1):e002640. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002640
47. Perrineau S, Ghesquière T, Charles P, Paule R, Samson M, Gayraud M, et al.; French Vasculitis Study Group (FVSG). A French cohort of patients with giant cell arteritis: Glucocorticoid treatment and its associated side effects. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;129(2 Suppl 39):155-160. doi: 10.55563/clinexprheumatol/0nd4kk
48. Bond M, Tomelleri A, Buttgerit F, Matteson EL, Dejaco C. Looking ahead: Giant-cell arteritis in 10 years time. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221096366. doi: 10.1177/1759720X221096366
49. Ricordi C, Pipitone N, Marvisi C, Muratore F, Salvarani C. Steroid-sparing agents in polymyalgia rheumatica: How will they fit into the treatment paradigm? *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(10):1195-1203. doi: 10.1080/1744666X.2023.2240519
50. Nepal D, Putman M, Unizony S. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Treatment approaches and new targets. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49(3):505-521. doi: 10.1016/j.rdc.2023.03.005
51. Sandovici M, van der Geest N, van Sleen Y, Brouwer E. Need and value of targeted immunosuppressive therapy in giant cell arteritis. *RMD Open*. 2022;8(1):e001652. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001652
52. Watanabe R, Hashimoto M. Perspectives of JAK inhibitors for large vessel vasculitis. *Front Immunol*. 2022;13:881705. doi: 10.3389/fimmu.2022.881705
53. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
54. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
55. Emilie D, Liozon E, Crevon MC, Lavignac C, Portier A, Liozon F, et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. *Hum Immunol*. 1994;39(1):17-24. doi: 10.1016/0198-8859(94)90096-5
56. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis: Interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):1041-1048. doi: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1041::AID-ANR12>3.0.CO;2-7
57. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Butjosa M, Segarra M, et al. Clinical relevance of persistently elevated circulating cytokines (tumor necrosis factor alpha and interleukin-6) in the long-term follow-up of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):835-841. doi: 10.1002/acr.20043
58. Carvajal Alegria G, Nicolas M, van Sleen Y. Biomarkers in the era of targeted therapy in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Is it possible to replace acute-phase reactants? *Front Immunol*. 2023;14:1202160. doi: 10.3389/fimmu.2023.1202160
59. Tombetti E, Hysa E, Mason JC, Cimmino MA, Camellino D. Blood biomarkers for monitoring and prognosis of large vessel vasculitides. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):17. doi: 10.1007/s11926-021-00980-5
60. Visvanathan S, Rahman MU, Hoffman GS, Xu S, García-Martínez A, Segarra M, et al. Tissue and serum markers of inflammation during the follow-up of patients with giant-cell arteritis – A prospective longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2061-2070. doi: 10.1093/rheumatology/ker163
61. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1beta, TNFalpha and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(3):294-301. doi: 10.1093/rheumatology/keh058
62. Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, Kim ND, Stone JH, Luster AD, et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):898-905. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210070
63. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: Vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(1):58-68. doi: 10.1038/s41569-020-0431-7
64. Veroutis D, Argyropoulou OD, Goules AV, Kambas K, Palamidas DA, Evangelou K, et al. Senescent cells in giant cell arteritis display an inflammatory phenotype participating in tissue injury via IL-6-dependent pathways. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(3):342-350. doi: 10.1136/ard-2023-224467
65. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728-1746. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
66. Ghanemi A, St-Amand J. Interleukin-6 as a “metabolic hormone”. *Cytokine*. 2018;112:132-136. doi: 10.1016/j.cyt.2018.06.034
67. Clifford AH. Cardiovascular disease in large vessel vasculitis: Risks, controversies, and management strategies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49(1):81-96. doi: 10.1016/j.rdc.2022.08.004
68. de Boysson H, Aouba A. An updated review of cardiovascular events giant cell arteritis. *J Clin Med*. 2022;11(4):1005. doi: 10.3390/jcm11041005
69. Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open*. 2022;8(2):e002359. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002359
70. Nasonov E, Feist E. Interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis: Highlight on olokizumab. *Touch Reviews in RMD*. 2023;2(1):17-27. doi: 10.17925/RMD.2023.2.1.17
71. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Mera A, Pérez-Pampín E, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(6):717-723. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.005
72. Régent A, Redeker S, Deroux A, Kieffer P, Ly KH, Dougados M, et al.; French Vasculitis Group, the Groupe Français pour l'Etude de l'Artérite à Cellules Géantes, and the Club Rhumatismes et Inflammation. Tocilizumab in giant cell arteritis: A multicenter retrospective study of 34 patients. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1547-1552. doi: 10.3899/jrheum.151252
73. Samson M, Devilliers H, Ly KH, Maurier F, Bienvenu B, Terrier B, et al. Tocilizumab as an add-on therapy to glucocorticoids during the first 3 months of treatment of giant cell arteritis: A prospective study. *Eur J Intern Med*. 2018;57:96-104. doi: 10.1016/j.ejim.2018.06.008
74. Adler S, Reichenbach S, Gloor A, Yerly D, Cullmann JL, Viliger PM. Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(9):1639-1643. doi: 10.1093/rheumatology/kez091
75. Nannini C, Niccoli L, Sestini S, Laghai I, Coppola A, Cantini F. Remission maintenance after tocilizumab dose-tapering and interruption in patients with giant cell arteritis: An open-label, 18-month, prospective, pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1444-1446. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215585
76. Calderón-Goercke M, Loricera J, Aldasoro V, Castañeda S, Villa I, Humbria A, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis. Observational, open-label multicenter study of 134 patients in clinical

- practice. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):126-135. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.003
77. Amsler J, Kysela I, Tappeiner C, Seitz L, Christ L, Scholz G, et al. Vision loss in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):92. doi: 10.1186/s13075-021-02480-4
78. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, 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(10031):1921-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2
79. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):317-328. doi: 10.1056/NEJMoa1613849
80. Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, Klearman M, Blockmans D, Brouwer E, et al.; GiACTA Investigators. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):657-664. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.002
81. Unizony S, Matza MA, Jarvie A, O'Dea D, Fernandes AD, Stone JH. Treatment for giant cell arteritis with 8 weeks of prednisone in combination with tocilizumab: A single-arm, open-label, proof-of-concept study. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(12):e736-e742. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00265-5
82. Clément J, Duffau P, Constans J, Schaefferbeke T, Viallard JF, Barcat D, et al. Real-world risk of relapse of giant cell arteritis treated with tocilizumab: A retrospective analysis of 43 patients. *J Rheumatol.* 2021;48(9):1435-1441. doi: 10.3899/jrheum.200952
83. Matza MA, Dagaincourt N, Mohan SV, Pavlov A, Han J, Stone JH, et al. Outcomes during and after long-term tocilizumab treatment in patients with giant cell arteritis. *RMD Open.* 2023;9(2):e002923. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002923
84. Loricera J, Castañeda S, Moriano C, Narváez J, Aldasoro V, Maiz O, et al. Tocilizumab in visual involvement of giant cell arteritis: A multicenter study of 471 patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221113747
85. Unizony S, McCulley TJ, Spiera R, Pei J, Sidiropoulos PN, Best JH, et al. Clinical outcomes of patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in real-world clinical practice: Decreased incidence of new visual manifestations. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):8. doi: 10.1186/s13075-020-02377-8
86. Harigai M, Miyamae T, Hashimoto H, Umetsu K, Yamashita K, Nakaoka Y. A multicentre, large-scale, observational study of tocilizumab in patients with giant cell arteritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2023 Jul 31:road074. doi: 10.1093/mr/road074
87. Muratore F, Marvisi C, Cassone G, Boiardi L, Mancuso P, Besutti G, et al. Treatment of giant cell arteritis with ultra-short glucocorticoids and tocilizumab: The role of imaging in a prospective observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(1):64-71. doi: 10.1093/rheumatology/kead215
88. Quinn KA, Dashora H, Novakovich E, Ahlman MA, Grayson PC. Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to monitor tocilizumab effect on vascular inflammation in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(9):4384-4389. doi: 10.1093/rheumatology/keaa894
89. Samec MJ, Rakholiya J, Langenfeld H, Crowson CS, Abril A, Wang B, et al. Relapse risk and safety of long-term tocilizumab use among patients with giant cell arteritis: A single-enterprise cohort study. *J Rheumatol.* 2023;50(10):1310-1317. doi: 10.3899/jrheum.2022-1214
90. Christ L, Seitz L, Scholz G, Sarbu AC, Amsler J, Bütikofer L, et al. Tocilizumab monotherapy after ultra-short glucocorticoid administration in giant cell arteritis: A single-arm, open-label, proof-of-concept study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(9):e619-e626. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00152-1
91. Tomelleri A, Campochiaro C, Farina N, Mariotti L, Baldissera E, Grayson PC, et al. Effectiveness of a two-year tapered course of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: A single-centre prospective study. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;59:152174. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152174
92. Saito S, Okuyama A, Okada Y, Shibata A, Sakai R, Kurasawa T, et al. Tocilizumab monotherapy for large vessel vasculitis: Results of 104-week treatment of a prospective, single-centre, open study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(7):1617-1621. doi: 10.1093/rheumatology/kez511
93. Calderón-Goercke M, Castañeda S, Aldasoro V, Villa I, Moriano C, Romero-Yuste S, et al.; Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Spanish Collaborative Group. Tocilizumab in refractory giant cell arteritis. Monotherapy versus combined therapy with conventional immunosuppressive drugs. Observational multicenter study of 134 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(2):387-394. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.01.006
94. Seitz L, Christ L, Lötscher F, Scholz G, Sarbu AC, Bütikofer L, et al. Quantitative ultrasound to monitor the vascular response to tocilizumab in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):5052-5059. doi: 10.1093/rheumatology/keab484
95. Grazzini S, Conticini E, Falsetti P, D'Alessandro M, Sota J, Terribili R, et al. Tocilizumab vs methotrexate in a cohort of patients affected by active GCA: A comparative clinical and ultrasonographic study. *Biologics.* 2023;17:151-160. doi: 10.2147/BTT.S431818
96. Calderón-Goercke M, Loricera J, Moriano C, Castañeda S, Narváez J, Aldasoro V, et al.; Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Spanish Collaborative Group. Optimisation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. A multicentre real-life study of 471 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(4):829-836. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/oqs8u9
97. Izumi K, Murata O, Higashida-Konishi M, Kaneko Y, Oshima H, Takeuchi T. Steroid-sparing effect of tocilizumab and methotrexate in patients with polymyalgia rheumatica: A retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2021;10(13):2948. doi: 10.3390/jcm10132948
98. Sánchez-Bilbao L, Loricera J, Castañeda S, Moriano C, Narváez F, Aldasoro V, et al. Intravenous versus subcutaneous tocilizumab in a series of 471 patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/intravenous-versus-subcutaneous-tocilizumab-in-a-series-of-471-patients-with-giant-cell-arteritis> (Accessed: 14th April, 2024).
99. Sanchez-Bilbao L, Loricera J, Aldasoro V.; on behalf of Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Spanish Collaborative Group. Tocilizumab in cranial and extracranial refractory giant cell arteritis: A multicenter study of 312 cases. *Ann Rheum. Dis.* 2021;80:34-35.
100. Бекетова ТВ, Оттева ЭН, Насонов ЕЛ. Возможности применения тоцилизумаба у больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией с тяжелой коморбидной патологией: опыт двух российских центров. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(1):31-35. [Beketova TV, Otteva EN, Nasonov EL. Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in patients with serious comorbidities: experience of two Russian centers. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020;29(1):31-35 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-31-35
101. Schmidt WA, Dasgupta B, Luqmani R, Unizony SH, Blockmans D, Lai Z, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of sirukumab in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7(4):793-810. doi: 10.1007/s40744-020-00227-2
102. Stone JH, Spotswood H, Unizony SH, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, et al. New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(7):2915-2922. doi: 10.1093/rheumatology/keab780
103. Stone JH, Han J, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, et al.; GiACTA investigators. Long-term effect of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: Open-label extension phase of the Giant Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(5):e328-e336. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00038-2

104. Strand V, Dimonaco S, Tuckwell K, Klearman M, Collinson N, Stone JH. Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):64. doi: 10.1186/s13075-019-1837-7
105. Spiera R, Unizony SH, Bao M, Luder Y, Han J, Pavlov A, et al. Tocilizumab vs placebo for the treatment of giant cell arteritis with polymyalgia rheumatica symptoms, cranial symptoms or both in a randomized trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):469-476. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.03.006
106. Castañeda S, Prieto-Peña D, Vicente-Rabaneda EF, Triguero-Martínez A, Roy-Vallejo E, Atienza-Mateo B, et al. Advances in the treatment of giant cell arteritis. *J Clin Med*. 2022;11(6):1588. doi: 10.3390/jcm11061588
107. Stretton B, Tan Y, Hassall M, Simon S. The role of tocilizumab in glucocorticoid resistant giant cell arteritis: A case series and literature review. *J Neuroophthalmol*. 2023;43(1):91-95. doi: 10.1097/WNO.0000000000001645
108. Svasti-Salee CR, Mollan SP, Morgan AW, Quick V. Rapid visual recovery following intravenous tocilizumab in glucocorticoid resistant refractory giant cell arteritis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(10):e229236. doi: 10.1136/bcr-2019-229236
109. Khanna RK, Hage R, Leclerc A, Sene T, Vignal-Clermont C, Clavel-Refregiers G. Giant cell arteritis with ocular involvement successfully treated with tocilizumab and very short-course glucocorticoids: A case report. *J Fr Ophtalmol*. 2021;44(4):481-484. doi: 10.1016/j.jfo.2020.08.028
110. Sebastian A, Kayani A, Prieto-Peña D, Tomelleri A, Whitlock M, Mo J, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in giant cell arteritis: A single centre NHS experience using imaging (ultrasound and PET-CT) as a diagnostic and monitoring tool. *RMD Open*. 2020;6(3):e001417. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001417
111. Schönauf V, Roth J, Tascilar K, Corte G, Manger B, Rech J, et al. Resolution of vascular inflammation in patients with new-onset giant cell arteritis: Data from the RIGA study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3851-3861. doi: 10.1093/rheumatology/keab332
112. Prieto Peña D, Martínez-Rodríguez I, Atienza-Mateo B, Calderón-Goercke M, Banzo I, González-Vela MC, et al. Evidence for uncoupling of clinical and 18-FDG activity of PET/CT scan improvement in tocilizumab-treated patients with large-vessel giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(Suppl 129(2)):69-75. doi: 10.55563/clinexpheumatol/mjm8fr
113. Reichenbach S, Adler S, Bonel H, Cullmann JL, Kuchen S, Bütikofer L, et al. Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: Results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):982-986. doi: 10.1093/rheumatology/key015
114. Hemmig AK, Rottenburger C, Baruti L, Mensch N, Aschwanzen M, Kyburz D, et al. Imaging to predict early relapses after treatment discontinuation in patients with large vessel giant cell arteritis – A cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;66:152425. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152425
115. Nepal D, Sattui S, Wallace Z, Putman M. Risk of gastrointestinal perforation among patients with giant cell arteritis who received tocilizumab. *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/risk-of-gastrointestinal-perforation-among-patients-with-giant-cell-arteritis-who-received-tocilizumab> (Accessed: 17th April, 2024).
116. Unizony SH, Bao M, Han J, Luder Y, Pavlov A, Stone JH. Treatment failure in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(11):1467-1474. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220347
117. Antonio AA, Santos RN, Abariga SA. Tocilizumab for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD013484. doi: 10.1002/14651858.CD013484.pub2
118. Patel NJ, Tozzo V, Higgins JM, Stone JH. The effects of daily prednisone and tocilizumab on hemoglobin A1c during the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(4):586-594. doi: 10.1002/art.42405
119. Buttgeriet F, Palmowski A, Esen I, Brouwer E. Tocilizumab in giant cell arteritis: Better understanding the benefits. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(4):489-492. doi: 10.1002/art.42414
120. Schmidt WA, Dasgupta B, Sloane J, Giannelou A, Xu Y, Unizony SH, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):199. doi: 10.1186/s13075-023-03177-6
121. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, Pulsatelli L, Pipitone N, Meliconi R, et al. Tocilizumab for polymyalgia rheumatica: Report of two cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):113-118. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.003
122. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. Brief report: A prospective open-label phase IIa trial of tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2550-2554. doi: 10.1002/art.39740
123. Ashraf FA, Anjum S, Hussaini A, Fraser A. Refractory PMR with aortitis: Life-saving treatment with anti-IL6 monoclonal antibody (tocilizumab) and surgical reconstruction of the ascending aorta. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013009523. doi: 10.1136/bcr-2013-009523
124. Izumi K, Kuda H, Ushikubo M, Kuwana M, Takeuchi T, Oshima H. Tocilizumab is effective against polymyalgia rheumatica: Experience in 13 intractable cases. *RMD Open*. 2015;1(1):e000162. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000162
125. Mori S, Koga Y. Glucocorticoid-resistant polymyalgia rheumatica: Pretreatment characteristics and tocilizumab therapy. *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1367-1375. doi: 10.1007/s10067-014-2650-y
126. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D, Renaudineau Y, Marhadour T, Jousse-Joulin S, et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: A prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1506-1510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208742
127. Bonelli M, Radner H, Kerschbaumer A, Mrak D, Durechova M, Stieger J, et al. Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): A phase 2/3 randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):838-844. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221126
128. Devauchelle-Pensec V, Carvajal-Alegria G, Dernis E, Richez C, Truchetet ME, Wendling D, et al. Effect of tocilizumab on disease activity in patients with active polymyalgia rheumatica receiving glucocorticoid therapy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(11):1053-1062. doi: 10.1001/jama.2022.15459
129. Chino K, Kondo T, Sakai R, Saito S, Okada Y, Shibata A, et al. Tocilizumab monotherapy for polymyalgia rheumatica: A prospective, single-center, open-label study. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(12):2151-2157. doi: 10.1111/1756-185X.13723
130. Assaraf M, Chevet B, Wendling D, Philippe P, Cailliau E, Roux C, et al. Efficacy and management of tocilizumab in polymyalgia rheumatica: Results of a multicenter retrospective observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Aug 21:kead426. doi: 10.1093/rheumatology/kead426
131. Curtis J, Ford K, Fiore S, Isaman D, Araujo L, Petruski-Ivleva N, et al. Effectiveness of interleukin-6 receptor inhibitors for polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/effectiveness-of-interleukin-6-receptor-inhibitors-for-polymyalgia-rheumatica> (Accessed: 3rd April, 2024).
132. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, et al.; SAPHYR Investigators. Sarilumab for relapse of polymyalgia rheumatica during glucocorticoid taper. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1263-1272. doi: 10.1056/NEJMoa2303452
133. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Tocilizumab in isolated polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):521-525. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.12.005
134. Farinango M, Ansary A, Dakka A, Nazir Z, Shamim H, Jean M, et al. Is tocilizumab effective and safe in polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis with polymyalgia rheumatica? *Cureus*. 2022;14(8):e27606. doi: 10.7759/cureus.27606

135. Dasgupta B, Unizony S, Warrington KJ, Lazar JS, Giannelou A, Nivens MC, et al. Sarilumab in patients with relapsing polymyalgia rheumatica: A phase 3, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial (SAPHYR). *Ann Rheum Dis*. 2022;81:210-211.
136. De Miguel E, Karalilova R, Macchioni P, Ponte C, Conticini E, Cowley S, et al. Subclinical giant cell arteritis increases the risk of relapse in polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(3):335-341. doi: 10.1136/ard-2023-224768
137. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, DeJaco C, Dougados M, McInnes IB, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: An update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):773-787. doi: 10.1136/ard-2022-222784
138. Hanberg JS, Milosavlsky EM. Steroid sparing in vasculitis: Myth or reality? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37(1):101843. doi: 10.1016/j.berh.2023.101843
139. Oiwa H, Suga T, Hosokawa Y, Araki K. Glucocorticoid-free remission in patients with SLE in the era of biologics: Immune complex disease is likely to benefit from current medications. *Lupus*. 2024;33(5):502-510. doi: 10.1177/09612033241238055
140. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia JM, Castro N, Dougados M, et al.; SEMIRA collaborators. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): A double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10246):267-276. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X
141. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok MR, Da Silva JA, et al.; GLORIA Trial consortium. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: The pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):925-936. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221957
142. Plocque A, Mitri C, Lefèvre C, Tabary O, Touqui L, Philippart F. Should we interfere with the interleukin-6 receptor during COVID-19: What do we know so far? *Drugs*. 2023;83(1):1-36. doi: 10.1007/s40265-022-01803-2
143. Northcott M, Gearing LJ, Nim HT, Nataraja C, Hertzog P, Jones SA, et al. Glucocorticoid gene signatures in systemic lupus erythematosus and the effects of type I interferon: A cross-sectional and in-vitro study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(5):e357-e370. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00006-0
144. Vieira M, Régner P, Maciejewski-Duval A, Le Joncour A, Darasse-Jèze G, Rosenzwaig M, et al. Interferon signature in giant cell arteritis aortitis. *J Autoimmun*. 2022;127:102796. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102796
145. Van Nieuwland M, Esen I, Reitsema RD, Abdulahad WH, van Sleen Y, Jiemy WF, et al. Evidence for increased interferon type I activity in CD8+ T cells in giant cell arteritis patients. *Front Immunol*. 2023;14:1197293. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197293
146. Laverge A, Dumont A, Deshayes S, Boutemy J, Maigné G, Silva NM, et al. Efficacy and tolerance of methotrexate in a real-life monocentric cohort of patients with giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;60:152192. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152192
147. Kramarič J, Rotar Ž, Tomšič M, Hočevár A. Performance of leflunomide as a steroid-sparing agent in giant cell arteritis: A single-center, open-label study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1069013. doi: 10.3389/fmed.2022.1069013
148. Tomelleri A, Coath F, Sebastian A, Prieto-Pena D, Kayani A, Mo J, et al. Long-term efficacy and safety of leflunomide in large-vessel giant cell arteritis: A single-center, 10-year experience. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(1):e297-e300. doi: 10.1097/RHU.0000000000001703
149. Kreis L, DeJaco C, Schmidt WA, Németh R, Venhoff N, Schäfer VS. The Meteoritics Trial: Efficacy of methotrexate after remission-induction with tocilizumab and glucocorticoids in giant cell arteritis-study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study. *Trials*. 2024;25(1):56. doi: 10.1186/s13063-024-07905-4
150. Samson M, Greigert H, Ciudad M, Gerard C, Ghesquière T, Trad M, et al. Improvement of Treg immune response after treatment with tocilizumab in giant cell arteritis. *Clin Transl Immunology*. 2021;10(9):e1332. doi: 10.1002/cti2.1332
151. Matsumoto K, Suzuki K, Takeshita M, Takeuchi T, Kaneko Y. Changes in the molecular profiles of large-vessel vasculitis treated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and Janus kinase inhibitors. *Front Immunol*. 2023;14:1197342. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197342
152. Adriawan IR, Atschekzei F, Dittrich-Breiholz O, Garantziotis P, Hirsch S, Risser LM, et al. Novel aspects of regulatory T cell dysfunction as a therapeutic target in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):124-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220955
153. O'Neill L, McCormick J, Gao W, Veale DJ, McCarthy GM, Murphy CC, et al. Interleukin-6 does not upregulate pro-inflammatory cytokine expression in an ex vivo model of giant cell arteritis. *Rheumatol Adv Pract*. 2019;3(1):rkz011. doi: 10.1093/rap/rkz011
154. Rimland CA, Quinn KA, Rosenblum JS, Schwartz MN, Bates Gribbons K, Novakovich E, et al. Outcome measures in large vessel vasculitis: Relationship between patient-, physician-, imaging-, and laboratory-based assessments. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(9):1296-1304. doi: 10.1002/acr.24117
155. Berger CT, Rebholz-Chaves B, Recher M, Manigold T, Daikeler T. Serial IL-6 measurements in patients with tocilizumab-treated large-vessel vasculitis detect infections and may predict early relapses. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):1012-1014. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214704
156. Samson M, Bonnotte B. Analysis of IL-6 measurement in patients with GCA treated with tocilizumab should consider concomitant treatment with prednisone. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):e102. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215697
157. Carvajal Alegria G, Cornec DYK, Renaudineau Y, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Inflammatory markers are quickly improved by tocilizumab in early polymyalgia rheumatica and might predict early response to interleukin-6 blockade. *Rheumatol Ther*. 2021;8(2):751-760. doi: 10.1007/s40744-021-00299-8
158. Nouri B, Nair N, Barton A. Predicting treatment response to IL6R blockers in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3603-3610. doi: 10.1093/rheumatology/keaa529
159. Redmond C, Zorc R, Sylvester M, Rankin C, Kuan R, Wells K, et al. Impact of IL-6 receptor small nucleotide polymorphism Asp358Ala on T cell activity and clinical outcomes in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-il-6-receptor-small-nucleotide-polymorphism-asp358ala-on-t-cell-activity-and-clinical-outcomes-in-patients-with-giant-cell-arteritis/> (Accessed: 14th April, 2024).
160. Kaymakci MS, Warrington KJ, Kermani TA. New therapeutic approaches to large-vessel vasculitis. *Annu Rev Med*. 2024;75:427-442. doi: 10.1146/annurev-med-060622-100940
161. Springer JM, Kermani TA. Recent advances in the treatment of giant cell arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37(1):101830. doi: 10.1016/j.berh.2023.101830
162. Venhoff N, Schmidt WA, Bergner R, Rech J, Unger L, Tony HP, et al. Safety and efficacy of secukinumab in patients with giant cell arteritis (TitAIN): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(6):e341-e350. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00101-7
163. Cid MC, Unizony SH, Blockmans D, Brouwer E, Dagna L, Dasgupta B, et al.; KPL-301-C001 Investigators. Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(5):653-661. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221865
164. Conway R, O'Neill L, Gallagher P, McCarthy GM, Murphy CC, Veale DJ, et al. Ustekinumab for refractory giant cell arteritis: A prospective 52-week trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):523-528. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.04.004
165. Matza MA, Fernandes AD, Stone JH, Unizony SH. Ustekinumab for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(6):893-897. doi: 10.1002/acr.24200

166. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al.; Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):621-630. doi: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00004
167. Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, Larroche C, Puéchal X, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: Results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2074-2081. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203586
168. Deshayes S, Ly KH, Rieu V, Maigné G, Martin Silva N, Manrique A, et al.; French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). Steroid-sparing effect of anakinra in giant-cell arteritis: A case series with clinical, biological and iconographic long-term assessments. *Rheumatology (Oxford).* 2021;61(1):400-406. doi: 10.1093/rheumatology/keab280
169. Saraux A, Le Henaff C, Dernis E, Carvajal-Alegria G, Tison A, Quere B, et al. Abatacept in early polymyalgia rheumatica (ALORS): A proof-of-concept, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(12):e728-e735. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00246-1
170. Rossi D, Cecchi I, Sciascia S, Naretto C, Alpa M, Roccatello D. An agent-to-agent real life comparison study of tocilizumab versus abatacept in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39 (Suppl 129(2)):125-128. doi: 10.55563/clinexprheumatol/10hd9v
171. Bolhuis TE, Marsman DE, den Broeder AA, den Broeder N, van der Maas A. 1-year results of treatment with rituximab in polymyalgia rheumatica: An extension study of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(4):e208-e214. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00032-2
172. Eriksson P, Skoglund O, Hemgren C, Sjöwall C. Clinical experience and safety of Janus kinase inhibitors in giant cell arteritis: A retrospective case series from Sweden. *Front Immunol.* 2023;14:1187584. doi: 10.3389/fimmu.2023.1187584
173. Zhang L, Li J, Yin H, Chen D, Li Y, Gu L, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with polymyalgia rheumatica: A phase 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(5):722-724. doi: 10.1136/ard-2022-223562
174. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Сатыбалдыев А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1508-0854>

Оттева Э.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2365-5734>

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>