

## واسکولیت عروق بزرگ

دکتر مجتبی سرکندی

- آرتریت تاکایاسو (Takayasu Arteritis)
- آرتریت سلول غول پیکر (Giant Cell Arteritis)
- پلی آرتریت ندوزا (Polyarteritis nodosa)
- گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (Granulomatosis with polyangiitis)
- آنژیت میکروسکوپی (Microscopic angiitis)
- گرانولوماتوز اتوزینوفیلیک همراه با پلی آنژیت (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)
- پورپورا هونخ - شونلاین (Henoch-Schönlein purpura)
- بیماری بهجت (Behçet's disease)

واسکولیت سیستمیک گروهی از اختلالات خودایمنی نادر است که با التهاب عروق خونی مشخص می‌شود، می‌تواند به رگ‌های خونی آسیب برساند و آن‌ها را از حمل خون به قسمت‌هایی از بدن که به آن نیاز دارند، باز دارد.

انواع مختلفی از واسکولیت سیستمیک وجود دارند که می‌توانند قسمت‌های مختلف بدن را تحت تاثیر قرار دهند و از خفیف تا شدید یا حتی تهدیدکننده زندگی متغیر باشند. برخی از این نمونه‌ها عبارتند از:

● سایر بیماری‌های خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوز سیستمیک ممکن است از عوامل خطر باشند.

● واسکولیت سیستمیک می‌تواند به‌عنوان واکنش به برخی داروها ایجاد شود

● واسکولیت سیستمیک همچنین می‌تواند در نتیجه عفونت‌هایی مانند هپاتیت B، هپاتیت C، ویروس نقص ایمنی انسانی یا برخی عفونت‌های ناشی از باکتری ایجاد شود.

### واسکولیت سیستمیک: تشخیص

تشخیص واسکولیت سیستمیک می‌تواند دشوار باشد، زیرا علائم مشابه تعدادی از بیماری‌های دیگر است. آزمایشات مورد استفاده برای تشخیص واسکولیت سیستمیک به نوع مشکوک آن بستگی دارد و ممکن است شامل این موارد باشند:

● آزمایش‌های خون مانند شمارش کامل خون، عملکرد کلیه و اتو آنتی‌بادی‌های (auto-antibodies)

● آزمایش ادرار

● آزمایشات تصویربرداری مانند اشعه ایکس، اسکن توموگرافی کامپیوتری یا تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)

● تست عصب

● تست عملکرد ریه

● بیوپسی پوست، کلیه یا بافت‌های حفره بینی یا سایر مکان‌های تحت‌تاثیر واسکولیت. برای اطمینان از تشخیص قبل از شروع درمان اغلب نیاز به بیوپسی است.

واسکولیت می‌تواند در افراد مبتلا به بیماری دیگری مانند آرتریت روماتوئید یا لوپوس اریتماتوز سیستمیک نیز رخ دهد.

### واسکولیت سیستمیک - علائم

علائم واسکولیت سیستمیک از فردی به فرد دیگر متفاوت می‌باشد و به نوع واسکولیت و محل در بدن رگ‌های خونی ملتهب بستگی دارد.

برخی از علائم رایج عبارتند از:

● خستگی یا ضعف

● تب

● کمبود اشتها و کاهش وزن

● کپیر

● سردردهای مداوم، از دست دادن بینایی

● درد در فک

● مشکلات عصبی (بی‌حسی، ضعف، درد)

● خونریزی بینی، مشکل در احساس بوها

● سرفه، خون در خلط، تنگی نفس

● ادرار کف آلود

● درد شکم بعد از غذا

● درد مفاصل، دردهای عضلانی

● درد قفسه سینه هنگام راه رفتن سریع

● آبی شدن نوک انگشتان در سرما

### واسکولیت سیستمیک: علل و عوامل خطر

در بیشتر موارد، علت واسکولیت ناشناخته می‌باشد. ترکیبی از عوامل ممکن است فرد را در معرض خطر ابتلا به واسکولیت سیستمیک قرار دهد:

به درمان‌های بیولوژیک یکسان نشان می‌دهند، دلالت بر این دارند که این دو شکل LVV متمایز هستند. گلوکوکورتیکوئیدها (GC) مورد استفاده برای هر دو شکل LVV با عوارض جانبی قابل توجهی همراه می‌باشند.

پس از بسیاری از کارآزمایی‌های نامیدکننده که جایگزین‌های GC را در GCA ارزیابی کردند، پیشرفتی حاصل شد. با توسیلیزوماب (TCZ)، یک آنتاگونیست گیرنده انترلوکین IL-6 که کارآیی را نشان می‌دهد. TCZ اولین دارویی است که توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای درمان GCA تایید شده است. برای TAK، در حال حاضر، هیچ درمان تایید شده‌ای توسط FDA وجود ندارد. با توجه به نادر بودن TAK، بیشتر درمان‌های اطلاع‌رسانی داده‌ها از مطالعات مشاهده‌ای یا کارآزمایی‌های برچسب باز حاصل شده‌اند، اگرچه در سال‌های اخیر، دو کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده (RCTs) تکمیل شده‌اند. داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی معمولی به TAK اضافه می‌شوند تا امکان کاهش میزان گلوکوکورتیکوئیدها را فراهم کنند، اما بسیاری از بیماران با وجود این پیشرفت بیماری دارند. عوامل بیولوژیک هدفمند مانند مهارکننده‌های فاکتور نکروز تومور (TNFi) و TCZ مفید هستند.

در این مقاله، داده‌هایی که از درمان فعلی LVV پشتیبانی می‌کنند، شامل دستورالعمل‌های منتشر شده از کالج آمریکایی روماتولوژی/بنياد واسکولیت (ACR/VF) و توصیه‌های اتحادیه

برخی از علایم واسکولیت سیستمیک نیز اغلب در میان افراد مسن مبتلا به سرطان دیده می‌شود. بنابراین، در طول فرآیند تشخیص واسکولیت سیستمیک، پزشک ممکن است در مورد آزمایشات غربالگری سرطان نیز تصمیم‌گیری کند.

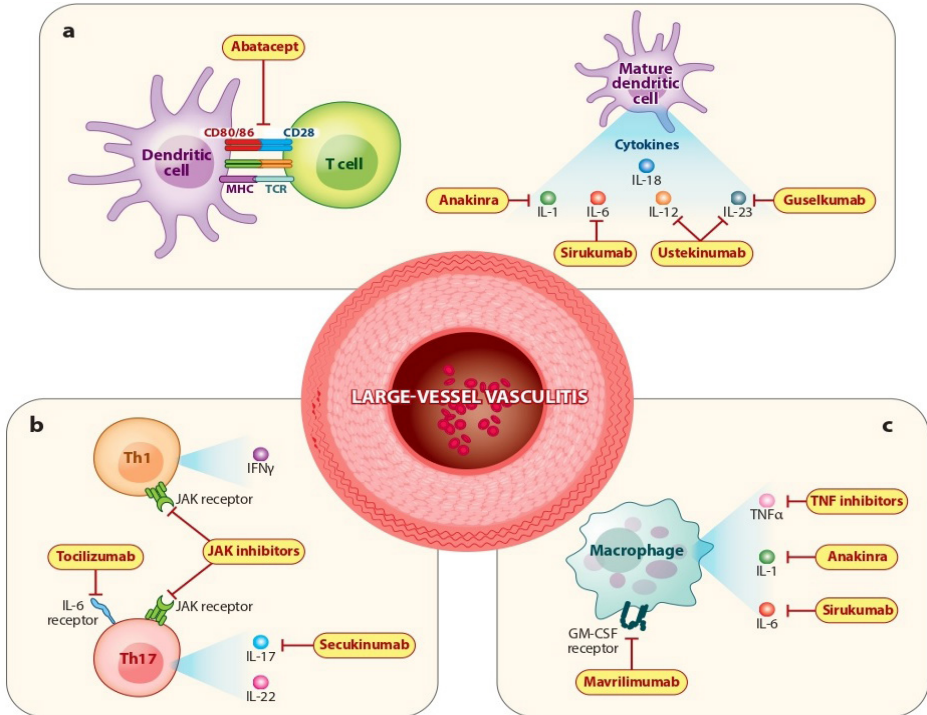
## واسکولیت عروق بزرگ

آرتريت سلول غول پيكر (GCA) و آرتريت تاكاياسو (TAK) اشكال واسكوليت عروق بزرگ (LVV) هستند و با التهاب گرانولوماتوز که آتورت و شاخه‌های آن را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد، مشخص می‌شود. GCA و TAK ویژگی‌های بالینی، هیستوپاتولوژیک و رادیوگرافیک مشترک دارند. TAK عمدتاً بر زنان زیر ۵۰ سال تأثیر می‌گذارد، در حالی که GCA افراد بالای ۵۰ سال را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد. تظاهرات بالینی متفاوت دارند و شامل علایم جمجمه‌ای با از دست دادن احتمالی بینایی یا پلی‌میالژی روماتیکا (GCA) (polymyalgia rheumatica)، علایم ساختاری (GCA یا TAK)، آسیب عروقی با آنوریسم آتورت (GCA یا TAK)، برش‌های آتورت (معمولاً GCA)، تنگی آتورت (معمولاً TAK) و بزرگ و تنگی شریان / انسداد با تظاهرات ایسکمیک ناشی از آن مانند سکته مغزی، لنگش اندام، یا انفارکتوس میوکارد (GCA یا TAK) هستند.

چالش‌های موجود در مدیریت GCA و TAK شامل ماهیت عودکننده و دشواری ارزیابی فعالیت بیماری است. علی‌رغم شباهت‌هایشان، کارآزمایی‌های بالینی که پاسخ‌های متفاوتی را

پیوندهای ژنتیک، پاتوژنز و پیامدهای درمانی درک پاتوژنز و ژنتیک LVV برای شناسایی درمان‌های جدید و هدفمند مهم بوده است

اروپا علیه روماتیسم (EULAR) مرور می‌شوند و رویکردهای هدفمند جدید تحت مطالعه نیز بررسی می‌گردند.



شکل ۱- واسطه‌های ایمنی التهاب در واسکولیت عروق بزرگ و اهداف درمانی بالقوه موجود. (a) سلول‌های دندریتیک با سلول‌های T تعامل دارند و همچنین سیتوکین تولید می‌کنند. (b) سلول‌های کمکی (Th1) و سلول‌های Th17 و سیتوکین‌های مؤثر آن‌ها در پاتوژنز هر دو شکل واسکولیت عروق بزرگ مهم هستند. (c) ماکروفاژها نیز نقش مهمی در تولید سیتوکین‌های پیش التهابی و تقویت مسیرهای التهابی دارند. نقش سلول‌های B (نشان داده نشده) همچنان نامشخص است.

اختصارات: GM-CSF؛ CD: cluster of differentiation؛ TNF: فاکتور محرک کلنی ماکروفاژ گرانولوسیت؛ IFN: اینترفرون؛ IL: اینترلوکین؛ JAK: Janus kinase؛ MHC: مجتمع اصلی سازگاری بافتی؛ TCR: گیرنده سلول T؛ TNF: فاکتور نکروز تومور.

یا Th17 (از طریق IL-6 و IL-1 $\beta$ ) با تولید IL-17 می‌شود. در حالی که بازوی Th17 آبشار التهابی به GC حساس است، IFN $\gamma$  تولیدکننده پاسخ‌های Th1 علی‌رغم درمان، مقاوم باقی می‌ماند. فعال‌سازی ماکروفاژها و تشکیل گرانولوم توسط IFN $\gamma$  و فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت-ماکروفاژ (GM-CSF) هدایت می‌شود. GM-CSF و گیرنده آن (GM-CSFR $\alpha$ ) در دیواره شریانی در GCA تنظیم مثبت می‌شوند. فعال شدن مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT5 (مبدل سیگنال Janus kinase 2) و فعال‌کننده رونویسی (5) برای GM-CSF در شریان‌های تیمپورال GCA دیده می‌شود. ماکروفاژهای فعال شده، سیتوکین‌های پیش التهابی (IL-6، IL-1، فاکتور نکروز تومور  $\alpha$ )، متالوپروتئینازهای ماتریکس، گونه‌های فعال اکسیژن، فاکتور رشد فیبروبلاست، فاکتور رشد مشتق از پلاکت و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را تولید می‌کنند که مسیرهای التهابی را تقویت می‌کند و به آسیب عروقی و بازسازی کمک می‌کند. سلول‌های B می‌توانند در ضایعات GCA وجود داشته باشند، جایی که گاهی اوقات اندام‌های لنفوییدی سوم را تشکیل می‌دهند، به ویژه در بافت آئورت، اما اهمیت عملکردی آن در حال حاضر مشخص نیست.

#### آرتریت تاکایاسو

پاتوژنز TAK شباهت‌های زیادی با GCA، به ویژه نقش غالب سلول‌های Th1/Th17 و افزایش بیان NOTCH1 در سلول‌های CD4+T، دارد.

(شکل ۱، جدول ۱). قوی‌ترین پیوندهای ژنتیک در مجتمع اصلی سازگاری بافتی (MHC) برای هر دو بیماری است، اگرچه GCA با پلی‌مورفیسم‌های کلاس II MHC مرتبط است، در حالی که حساسیت TAK با MHC کلاس I مرتبط می‌باشد. پیوندهای غیر-MHC شامل جایگاه IL-12B در TAK و PTNP22 (غیرگیرنده پروتئین تیروزین فسفاتاز نوع ۲۲) در GCA است. با این حال، متاآنالیز داده‌های ژنومی در GCA و TAK یک ارتباط غیر-HLA مشترک را در جایگاه IL-12B پیدا کرد. IL-12 در تکثیر سلول‌های Th1 (T helper 1) نقش دارد و در پاتوژنز GCA و TAK مهم است.

#### آرتریت سلول غول پیکر

فعال شدن سلول‌های دندریتیک عروقی ساکن در مرز میانی-اضافی دیواره شریان و متعاقب آن، فعال شدن سلول‌های T و ماکروفاژها با مهاجرت به دیواره عروق از طریق vasa vasorum نقش مهمی ایفا می‌کند. از دست دادن خود ترحمی در سیستم ایمنی تطبیقی با سیگنال دهی ناهنجار در مسیر NOTCH (neurogenic locus notch homolog) مرتبط است. کاهش مهارکننده PDL1 (programmed cell death protein ligand 1) منجر به افزایش فعال شدن سلول T می‌شود. سیتوکین‌های تولید شده توسط سلول‌های دندریتیک باعث تمایز سلول‌های T ساده به Th1 (از طریق IL-12 یا IL-18) با تولید انترفرون گاما (IFN $\gamma$ )

قدامی شریانی، که یک عارضه ناگهانی و اغلب غیرقابل برگشت می‌باشد، مهم است که درمان با GC به سرعت در حالی که منتظر مطالعات تشخیصی اضافی برای تأیید تشخیص هستند، شروع شود. علی‌رغم استفاده گسترده از آن‌ها، دوز بهینه، کاهش و مدت زمان درمان ناشناخته باقی‌مانده است. داده‌های آینده‌نگر کمی برای ارزیابی اثربخشی GC داخل وریدی (IV) در بیماران مبتلا به تظاهرات شدید ایسکمیک از جمله از دست دادن بینایی وجود دارند. توصیه‌های EULAR و هم دستورالعمل ACR/VF شروع GC با دوز بالا (پردنیزون یا معادل آن ۶۰-۴۰ میلی‌گرم یا ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تا ۸۰ میلی‌گرم) را در بیماران مبتلا به GC فعال توصیه می‌کنند. علی‌رغم عدم وجود داده‌های با کیفیت بالا، هر دو توصیه می‌کنند که متیل پردنیزولون وریدی برای بیماران مبتلا به کاهش بینایی در نظر گرفته شود.

کاستن تدریجی GC به‌صورت آینده‌نگر مورد مطالعه قرار نگرفته است، اگرچه داده‌هایی از کارآزمایی بالینی تصادفی TCZ در GCA (GiACTA) وجود دارند. GiACTA شامل دو بازوی دارونما، یک کاهش تدریجی ۲۶ هفته‌ای GC و کاهش تدریجی GC به مدت ۵۲ هفته بود. عود در ۶۸ درصد از افراد در گروه دارونما با کاهش ۲۶ هفته‌ای و ۴۹ درصد از افراد در گروه دارونما با کاهش ۵۲ هفته‌ای مشاهده شد. جالب توجه است که دوزهای تجمعی GC در پایان مطالعه در هر دو گروه دارونما مشابه بود (۳/۳ گرم در گروه ۲۶ هفته

با این حال، افزایش تعداد سلول‌های CD8 + T و نقش برجسته سلول‌های کشنده طبیعی در TAK، آن را از GCA متمایز می‌کند. مشابه GCA، مسیر JAK/STAT نقش مهمی در پاتوژنز TAK ایفا می‌کند. تمایز سلولی Th1 و Th17 به سیتوکین‌های نوع ۱ و نوع ۲ بستگی دارد و از طریق مسیر JAK/STAT عمل می‌کند. بر خلاف GCA، مسیر Th1 به درمان GC در TAK پاسخ می‌دهد و مسیر Th17 مقاوم باقی می‌ماند. همچنین تصور می‌شود که سلول‌های B در پاتوژنز TAK نقش دارند. بیماران مبتلا به TAK فعال دارای میزان پلاسما بلاست‌های بالاتری نسبت به بیماران با TAK غیرفعال هستند. علاوه بر این، آنتی‌بادی‌های ضداندوتلیال بسیار واکنش‌پذیر در سرم بیماران مبتلا به TAK شناسایی شدند.

## درمان با گلوکوکورتیکوئید

GC داروهای ضدالتهابی و سرکوب‌کننده سیستم ایمنی قوی هستند که به دلیل شروع سریع اثرشان برای درمان GCA و TAK استفاده می‌شوند.

## آرتریت سلول غول پیکر

از زمان انتشار اولیه در سال ۱۹۵۷ که نشان‌دهنده کارآیی کورتیزون در GCA از جمله در پیشگیری از کاهش بینایی بود، GC اصلی‌ترین درمان بوده است. با توجه به خطر از دست دادن بینایی در GCA ناشی از نوروپاتی اپتیک ایسکمیک

## آرتریت تاکایاسو

هیچ مطالعه خوب طراحی شده‌ای برای ارزیابی اثربخشی GC در TAK وجود ندارد. پاسخ مطلوب به GC در عمل بالینی مشاهده شده است. با این حال، رژیم درمانی بهینه GC در TAK هنوز تا حد زیادی مشخص نیست. داده‌های آینده‌نگر در مورد تک‌درمانی GC از بازوهای GC/دارونما در کارآزمایی‌های abatacept و TCZ است که هر دو میزان عود بالای ۶۰ درصد را گزارش کردند.

دستورالعمل ACR/VF و توصیه‌های EULAR شروع GC با دوز بالا را برای بیماران مبتلا به TAK فعال (۶۰-۴۰ میلی‌گرم در روز پردنیزون یا معادل آن در EULAR، پردنیزون ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز تا ۸۰ میلی‌گرم یا معادل در ACR/VF) توصیه می‌کند. EULAR دوز هدف GC مساوی یا کمتر از ۱۰ میلی‌گرم در روز پس از ۱ سال درمان را برای بیماران در حال بهبودی توصیه می‌کند، در حالی که ACR/VF کاهش GC را برای بیماران در حال بهبودی پس از ۶ تا ۱۲ ماه درمان توصیه می‌کند.

## درمان کمکی

درمان GC، در حالی که موثر است، با عوارض جانبی قابل توجهی نیز همراه است. علاوه بر این، علی‌رغم درمان، عودها مکرر هستند و آسیب عروقی جدید ممکن است رخ دهد. EULAR سرکوب ایمنی کمکی با TCZ را در بیماران مبتلا به GCA و بیماری مقاوم یا

و ۳/۸ گرم در گروه ۵۲ هفته)، که احتمالاً منعکس‌کننده عود در بازوی ۲۶ هفته‌ای است که نیاز به افزایش دوز در بازوی ۲۶ هفته‌ای دارد. اگر تک‌درمانی GC استفاده شود، کاهش تدریجی‌تر GC ممکن است سودمند باشد، در حالی که در بیمارانی که TCZ دریافت می‌کنند، کاهش ۲۶ هفته‌ای GC مانند کارآزمایی بالینی در عمل استفاده می‌شود.

با توجه به اثربخشی TCZ، مطالعاتی که کوتاه‌ترین مواجهه با GC را ارزیابی می‌کنند، مورد توجه هستند. در یک مطالعه کوچک اثبات مفهوم، ۱۸ بیمار که به تازگی GCA در آن‌ها تشخیص داده شده با متیل پردنیزولون وریدی ۵۰۰ میلی‌گرم برای ۳ روز متوالی بدون GC بیشتر تحت درمان قرار گرفتند. همه بیماران یک انفوزیون ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم TCZ و سپس ۱۶۲ میلی‌گرم TCZ به صورت زیر جلدی در هفته به مدت ۵۲ هفته دریافت کردند. نقطه پایانی اولیه درصد بیماران در حال بهبودی در روز ۳۱ فقط در ۲۵ درصد مشاهده شد، اگرچه ۷۸ درصد طی ۲۴ هفته در حال بهبودی بودند. علاوه بر این، ۱۷ درصد به دلیل علائم پایدار نیاز به درمان GC نجات داشتند و ۱ بیمار در روز ۱۵ دچار از دست دادن بینایی ناشی از نوروپاتی ایسکمیک اپتیک قدامی شریانی شد.

توصیه‌های EULAR نشان می‌دهند که GC به میزان ۱۵ تا ۲۰ میلی‌گرم در روز، طی ۲ تا ۳ ماه با هدف مساوی یا کمتر از ۵ میلی‌گرم تا پایان یک سال کاهش یابد.

درمان با LEF و ۶۴ بیمار که به تک درمانی GC ادامه دادند، عود پس از شروع LEF در بازوی درمان (۱۵ درصد) کمتر از بازوی GC (۴۵ درصد) بود. با این حال، طراحی مطالعه، ارزیابی مزایای LEF را دشوار می‌کند. هیچ مطالعه بالینی خوب طراحی شده‌ای برای حمایت از استفاده معمول بالینی از سیکلوسپورین، آزاتیوپرین یا سیکلوفسفامید وجود ندارد.

### آرتریت تاکایاسو

شواهد فعلی در مورد اثربخشی درمان سرکوب‌کننده سیستم ایمنی معمولی در TAK براساس مطالعات گذشته‌نگر یا کوچک و با برچسب باز می‌باشند. در یک مطالعه آزمایشی برچسب باز، ۱۶ بیمار مبتلا به تک درمانی TAK مقاوم به GC با MTX هفتگی (میانگین دوز ۱۷/۱ میلی گرم) و GC تحت درمان قرار گرفتند. سیزده بیمار (۸۱ درصد) بهبودی حاصل کردند، اگرچه ۴۴ درصد از بیماران پس از کاهش یا قطع GC، عود را تجربه کردند.

یک مطالعه گذشته‌نگر اثر LEF و MTX را در ۶۸ بیمار مبتلا به TAK مقایسه کرد. بیماران با MTX و GC (n = 28) یا LEF و GC (n = 40) تحت درمان قرار گرفتند. در پایان ۱۲ ماه پیگیری، تفاوتی در میزان بهبودی کامل بین گروه‌های MTX و LEF وجود نداشت (۶۹/۲۳ درصد در مقابل ۷۸/۳۸ درصد، p = 0.21)، اگرچه گروه LEF عودهای کمتری نسبت به گروه MTX داشت (۷/۲۴ درصد در مقابل ۱۶/۶۷ درصد، p = 0.03).

عودکننده یا در بیماری‌هایی که در معرض خطر عوارض جانبی GC می‌باشند، توصیه می‌کند، در حالی که دستورالعمل ACR/VF شروع TCZ با GC را در همه بیماران مبتلا به GCA تازه تشخیص داده شده توصیه می‌کند. در مقابل، برای TAK، هر دو دستورالعمل توصیه می‌کنند که داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی معمولی را همزمان با GC شروع کنید، با دستورالعمل ACR/VF که TNFi را به‌عنوان گزینه خط اول در نظر می‌گیرد.

### سرکوب سیستم ایمنی متعارف

#### آرتریت سلول غول ییگر

سه کارآزمایی بالینی برای ارزیابی متوترکسات (MTX) در بیماران مبتلا به GCA تازه تشخیص داده شده نتایج متناقضی را به همراه داشتند. با این حال، دوزها از ۷/۵ تا ۱۵ میلی گرم در هفته متغیر بودند که تفسیر را محدود می‌کردند. متآنالیز بعدی برخی از مزایای MTX را در کاهش عودها و کاهش میزان GC را نشان داد. MTX ممکن است در بیماری‌هایی که منع مصرف TCZ دارند یا در مواردی که هزینه ممکن است مانعی برای TCZ باشد، در نظر گرفته شود.

یک مطالعه آینده‌نگر و برچسب باز اخیر، فلونوماید (LEF) را در ۲۱۵ بیمار مبتلا به GCA تازه تشخیص داده شده، ارزیابی کرد. با این حال، در هفته ۱۲، به بیماران LEF ۱۰ میلی گرم در روز پیشنهاد شد و در مطالعه داخل یا از آن خارج شدند. در ۱۵۱ بیمار تحت



## درمان‌های هدفمند: مهارکننده‌های فاکتور نکروز تومور

علی‌رغم اهمیت ماکروفاژها و TNF $\alpha$  در پاتوژنز GCA، مطالعاتی که سه TNFi مختلف را ارزیابی کردند، نتوانستند اثربخشی را در GCA نشان دهند. برخلاف نتایج ناامیدکننده TNFi در GCA، به‌طور گسترده برای درمان TAK استفاده شده، با چند مطالعه گذشته‌نگر که اثربخشی را نشان می‌دهند. یک مطالعه چند مرکزی، برچسب باز و آینده‌نگر روی اینفلیکسیماب، اثرات حفظ‌کننده GC با کاهش فعالیت بیماری را در ۶۴ درصد از بیماران تحت درمان نشان داد. در یک مطالعه آینده‌نگر دیگر، ۱۰ نفر از ۱۵ بیمار مبتلا به TAK عودکننده بهبودی با TNFi داشتند و قادر به قطع GC بودند. علاوه بر حمایت بیشتر از اثربخشی TNFi در TAK، یک مطالعه مبتنی بر جمعیت از نروژ روی ۷۸ بیمار، نرخ بهبودی پایدار بالاتری را در میان افرادی که با TNFi درمان شده‌اند، در مقایسه با عوامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی معمولی (۴۲ درصد در مقابل ۲۰ درصد،  $p = 0.03$ ) نشان داد. علاوه بر این، تعداد کمتری از بیماران تحت‌درمان با TNFi در مقایسه با سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و تک درمانی GC (به‌ترتیب ۱۰ درصد، ۴۰ درصد و ۹۲ درصد) در ۲ سال اول پس از شروع درمان، ضایعات عروقی جدید ایجاد کردند. در یک متآنالیز از ۱۵ مطالعه شامل ۲۰۸ بیمار مبتلا به TAK تحت درمان با TNFi، حداقل

داده‌های محدود نشان‌دهنده اثربخشی مایکوفنولات موفقیت‌آمیز در TAK است. یک متآنالیز براساس دو مطالعه مشاهده‌ای، بهبود بالینی در ۲۹ بیمار، از جمله کاهش سطح واکنش دهنده‌های فاز حاد و دوز GC، را نشان داد. دو بیمار دیگر عوارض جانبی شدید ناشی از مایکوفنولات موفقیت‌آمیز داشتند که نیاز به قطع درمان بود.

یک مطالعه آینده‌نگر روی ۱۵ بیمار مبتلا به TAK جدید تشخیص داده شده که تحت درمان با آزاتیوپرین و GC به مدت ۱ سال قرار گرفتند، اثربخشی را نشان داد. همه بیماران بهبود علائم سیستمیک خود را در ۳ ماه، با کاهش واکنش دهنده‌های فاز حاد و ثبات آنژیوگرافی در ۱ سال، تجربه کردند.

اگرچه مطالعات متعددی اثربخشی سیکلوفسفامید را در TAK نشان داد، عوارض جانبی شدید آن (سیستیت هموراژیک، ناباروری و غیره) استفاده از آن را در این جمعیت بیمار جوان محدود می‌کند. در حال حاضر یک RCT در حال ارزیابی LEF و دو مطالعه اثربخشی وجود دارند که MTX را با سایر درمان‌های هدفمند مقایسه می‌کنند.

با توجه به عدم وجود مطالعات مقایسه‌ای خوب، برای تصمیم‌گیری در مورد استفاده از هر دارو، باید به بیماری‌های همراه، هرگونه منع مصرف و عواملی مانند برنامه‌ریزی برای بارداری توجه کرد.

هفته‌ای پردنیزون (۵۱ بیمار) تقسیم شدند. TCZ زیر جلدی ۱۶۲ میلی گرم یک هفته در میان با کاهش تدریجی ۲۶ هفته‌ای پردنیزون (۵۰ بیمار) یا 162 میلی گرم TCZ در هفته با کاهش تدریجی ۲۶ هفته‌ای پردنیزون (۱۰۰ بیمار) انجام گرفت. نقطه پایانی اولیه بهبودی پایدار بدون GC در هفته ۵۲ در ۵۶ درصد از بیماران در بازوی TCZ-هفتگی و ۵۳ درصد در بازوی TCZ- یک هفته در میان، در مقایسه با ۱۴ درصد برای دارونما با کاهش تدریجی ۲۶ هفته‌ای پردنیزون و ۱۸ درصد برای دارونما با کاهش تدریجی ۵۲ هفته‌ای پردنیزون، مشاهده شد ( $P < 0.001$ ). عود در گروه‌های درمان کمتر بود: ۲۳ درصد در بازوی TCZ هفتگی و ۲۶ درصد در بازوی TCZ یک هفته در میان در مقایسه با ۶۸ درصد در گروه دارونما با ۲۶ هفته کاهش پردنیزون و ۴۹ درصد در گروه دارونما با کاهش ۵۲ هفته‌ای پردنیزون. میانگین دوز تجمعی GC در پایان ۵۲ هفته در بیماران تحت درمان با TCZ، ۱۸۶۲ میلی گرم در هر یک از گروه‌های TCZ در مقایسه با ۳۲۹۶ میلی گرم در گروه دارونما ۲۶ هفته‌ای و ۳۸۱۸ میلی گرم در گروه دارونما ۵۲ هفته‌ای بود.

یک RCT چند مرکزی فاز III که سیروکوماب (sirukumab)، یک آنتاگونیست آنتی‌بادی منوکلونال IL-6، را ارزیابی می‌کرد، زودتر خاتمه یافت (تصمیم اسپانسر). فقط ۲۸ نفر از ۱۶۱ بیمار که تصادفی شده بودند، در هفته ۵۲ که نقطه پایانی اولیه ارزیابی شد، داده‌هایی داشتند که تفسیر را محدود می‌کرد.

یک پاسخ نسبی به درمان در ۸۱ درصد از بیماران، با ناهمگونی قابل توجه در مطالعات مشاهده شد. از بین ۱۴۸ بیمار با داده‌های رادیوگرافی، ۸۶ درصد دارای تثبیت بودند. دستورالعمل ACR/VF استفاده از TNFi را به‌عنوان یک جایگزین احتمالی خط اول برای سایر عوامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی پیشنهاد می‌کند، در حالی که EULAR، TNFi را برای بیماری‌های عودکننده یا مقاوم توصیه می‌کند.

## درمان‌های هدفمند: مهار اینترلوکین-۶ آرتریت سلول غول پیکر

دو کارآزمایی تصادفی آینده‌نگر اثربخشی TCZ، یک آنتاگونیست گیرنده IL-6 را در GCA نشان دادند. در فاز دوم، کارآزمایی دوسوکور و کنترل شده با دارونما، ۳۰ بیمار مبتلا به GCA به‌صورت تصادفی به 8 میلی گرم/کیلوگرم از TCZ به‌صورت داخل وریدی هر ۴ هفته به‌مدت ۵۲ هفته ( $n = 20$ ) و GC یا دارونما و GC ( $n = 10$ ) تقسیم شدند. نقطه پایانی اولیه بهبودی کامل در دوز پردنیزولون مساوی یا کمتر از 0.1 mg/kg/day در هفته ۱۲ در ۸۵ درصد از بیماران در گروه TCZ در مقایسه با ۴۰ درصد در گروه دارونما ( $p = 0.03$ ) مشاهده شد. در GiACTA، یک RCT فاز III چند مرکزی، ۲۵۱ بیمار با GCA تازه تشخیص داده شده یا عودکننده به‌طور تصادفی به دارونما با کاهش تدریجی ۲۶ هفته‌ای پردنیزون (۵۰ بیمار)، دارونما با کاهش تدریجی ۵۲

بر این، میزان عود در هفته ۲۴، ۵۱ درصد در گروه دارونما در مقایسه با ۲۳ درصد در بازوی TCZ می‌باشد، که نشان‌دهنده فایده آن بود. مطالعات دیگر اثربخشی TCZ را در هر دو TAK ساده و مقاوم به درمان نشان می‌دهند. متآنالیز ۲۰ مطالعه کنترل نشده در TAK تحت درمان با TCZ در ۸۵ درصد بیماران پاسخ بالینی نشان دادند و تجزیه و تحلیل تلفیقی از ۱۲ مطالعه تثبیت آنژیوگرافی را در ۸۲ درصد نشان داد.

مطالعات گذشته نگر اثربخشی مشابهی را بین TNFi و TCZ در TAK نشان می‌دهد. یک مطالعه کوهورت مشاهده‌ای بزرگ از ۲۰۹ بیمار مبتلا به TAK تحت درمان با TNFi (۱۳۲ بیمار) یا TCZ (۷۷ بیمار) اثربخشی، عود و میزان ماندگاری معادل بدون تفاوت در عوارض جانبی را یافتند. متآنالیز دیگری از شش مطالعه مقایسه‌ای بهبود بالینی، تثبیت آنژیوگرافی و عوارض جانبی قابل مقایسه را در بین بیماران تحت درمان با TNFi در مقابل TCZ نشان داد.

یکی از چالش‌های TCZ، عادی‌سازی واکنش‌دهنده‌های فاز حاد، به‌ویژه پروتئین واکنش‌گر C است که می‌تواند مانع ارزیابی بیماری شود. گزارش‌هایی از پیشرفت بیماری بالینی و رادیوگرافی در بیماران تحت درمان با نشانگرهای طبیعی التهاب وجود دارند. در یک تجزیه و تحلیل پی‌گیرانه از ۲۸ بیمار از کارآزمایی بالینی TAKT با تصویربرداری در هفته ۹۶، ضایعات جدید در ۲۹ درصد

مدت زمان درمان با TCZ مشخص نیست. در کارآزمایی GiACTA، در پایان مطالعه ۵۲ هفته‌ای، بیماران وارد یک بازوی برچسب باز ۱۰۴ هفته‌ای با ادامه GC، MTX و یا TCZ یا قطع درمان به صلاح دید محقق شدند. با توجه به ماهیت غیرتصادفی برچسب باز، داده‌ها باید با احتیاط تفسیر شوند، اما تنها ۴۲ درصد از بیماران در بازوی هفتگی-TCZ که در هفته ۵۲ بدون درمان در بهبودی بالینی بودند، توانستند در بهبودی بدون دارو بمانند. بنابراین، زیرمجموعه‌ای از بیماران مبتلا به GCA ممکن است به درمان طولانی‌مدت با TCZ نیاز داشته باشند، اگرچه مدت‌زمان مطلوب درمان مشخص نیست. تأثیر TCZ بر پیامدهای طولانی‌مدت مانند آنوریسم آئورت یا آسیب عروقی نیز در حال حاضر مشخص نمی‌باشد.

## آرتریت تاکاپاسو

از زمان تایید TCZ توسط FDA برای GCA در سال ۲۰۱۷، چند مطالعه اثربخشی آن را در TAK ارزیابی کرده‌اند، از جمله RCT دوسوکور (TAKT) و مطالعه توسعه برچسب باز آن. در کارآزمایی TAKT، ۳۶ بیمار مبتلا به TAK فعال به‌طور تصادفی به TCZ هفتگی (n = 18) یا دارونما (n = 18) با کاهش ۱۰ درصد GC در هفته به حداقل 0.1 mg/kg/day تقسیم شدند. این مطالعه نقطه پایانی اولیه خود را برای عود در تجزیه و تحلیل قصد به درمان برآورده نکرد، اگرچه تجزیه و تحلیل هر پروتکل تفاوتی را به نفع TCZ نشان داد. علاوه

جدول ۱- خلاصه‌ای از درمان‌های هدفمند برای درمان آرتریت سلول غول‌پیکر (GCA) و آرتریت تاکایاسو (TAK) با بالاترین سطح شواهد و مطالعات آتی

Immune player/pathway	Therapeutic agent	Mechanism of action	Highest published evidence, GCA	Ongoing or upcoming studies, GCA	Highest published evidence, TAK	Ongoing or upcoming studies, TAK
B cells	Rituximab	mAb CD20	None	None	Case series (73-75)	None
	Abatacept	CTLA-4lg	Double-blinded phase II RCT, positive data (9)	NCT04474847	Double-blinded phase II RCT, no efficacy (10)	None
JAK/STAT	Baricitinib	JAK1/JAK2 inhibitor	Open-label phase II study, positive data (84)	None	Case series, 2 patients (32)	None
	Tofacitinib	JAK1/JAK3 inhibitor	None	None	Prospective observational studies; 1) compared to MTX, possibly superior to MTX (85) 2) compared to LEF, similar efficacy (86)	NCT04299971 NCT05151848 NCT05102448 NCT05749666
<b>Cytokines</b>						
IL-1	Anakinra	Recombinant IL-1 receptor antagonist	Case series of 6 patients, reported efficacy (76)	NCT02902731 but status unknown (last updated Feb, 2020)	Case series of 4 patients, no efficacy (77)	None
	Toclizumab	IL-6 receptor antagonist	Double-blinded phase III study (63), positive data; FDA-approved therapy	NCT03892785 NCT04239196	Double-blinded phase III study (12), positive data in per protocol analysis	NCT04300686
IL-6	Sirukumab	IL-6 inhibitor	Double-blinded phase III RCT (64), terminated early with primary endpoint evaluable in only 28 of 161 randomized patients; reported efficacy	None	None	None
	Ustekinumab	IL-12/IL-23 inhibitor	Open-label trials (78, 79), one with possible efficacy and another terminated early due to lack of efficacy	NCT03711448	Case series (80), 3 patients with reported efficacy	NCT04882072

جدول ۱- خلاصه‌های از درمان‌های هدفمند برای درمان آرتریت سلول غول‌پیکر (GCA) و آرتریت تاکایاسو (TAK) با بالاترین سطح شواهد و مطالعات آتی (ادامه)

Immune player/pathway	Therapeutic agent	Mechanism of action	Highest published evidence, GCA	Ongoing or upcoming studies, GCA	Highest published evidence, TAK	Ongoing or upcoming studies, TAK
IL-17	Secukinumab	IL-17 inhibitor	Double-blinded phase II study (81), positive data	NCT04930094 NCT05380453	Prospective open-label study (82) comparing secukinumab to TNFi, comparable efficacy	None
IL-23	Guselkumab Ustekinumab	IL-23 inhibitor IL-12/IL-23 inhibitor	None As above	NCT04633447 As above	None As above	None As above
TNF $\alpha$	Adalimumab	Human mAb inhibitor of TNF $\alpha$	Double-blinded phase III RCT (55), no efficacy	None	Data available in meta-analyses showing efficacy of this class of medications	NCT04300686 NCT05151848
	Infliximab	Chimeric mAb inhibitor of TNF $\alpha$	Double-blinded phase II RCT (53), no efficacy	None	Open-label prospective study (60), reported efficacy	NCT04564001
	Etanercept	Fusion protein inhibitor of TNF $\alpha$	Double-blinded phase II RCT (54), study too small to draw conclusions	None	Open-label prospective study (60), reported efficacy	None
	Golimumab	Human mAb inhibitor of TNF $\alpha$	None	None	Data available in meta-analyses showing efficacy of this class of medications	None
GM-CSF	Mavrilimumab	GM-CSF receptor antagonist	Double-blinded phase II RCT (83), positive data	None	None	None

<sup>a</sup>Only case series or higher level of evidence considered; case reports not included.  
Abbreviations: CTLA4-Ig, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 immunoglobulin; FDA, US Food and Drug Administration; GM-CSF, granulocyte macrophage-colony stimulating factor; IL, interleukin; JAK, janus kinase; LEF, leflunomide; mAb, monoclonal antibody; MTX, methotrexate; RCT, randomized controlled trial; STAT, signal transducer and activator of transcription; TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; TNFi, tumor necrosis factor inhibitors.

و همکاران، ۴۹ بیمار مبتلا به GCA تازه تشخیص داده شده یا عودکننده با آباتاسپت در روزهای ۱، ۱۵ و ۲۹ و هفته ۸ با کاهش استاندارد پردنیزون تحت درمان قرار گرفتند. در هفته ۱۲، بیماران در حال بهبودی به طور تصادفی به دو گروه آباتاسپت ماهانه با ادامه کاهش GC یا دارونما با کاهش GC تقسیم شدند. بقای بدون عود در ۱۲ ماه ۴۸ درصد برای گروه آباتاسپت در مقایسه با ۳۱ درصد برای گروه دارونما بود ( $p=0.049$ ). یک مطالعه فاز III در حال حاضر در حال انجام است. لنگفورد و همکاران با استفاده از طراحی مشابه در آزمایش GCA، یک کارآزمایی تصادفی فاز II، دوسوکور، چندمرکزی از آباتاسپت برای TAK انجام داد. سی و چهار بیمار تازه تشخیص داده شده یا عودکننده با TAK وارد مطالعه شدند. نقطه پایانی اولیه بقای بدون عود در ۱۲ ماه برآورده نشد (۲۲ درصد برای گروه آباتاسپت، ۴۰ درصد برای گروه دارونما؛  $p=0.853$ ). با توجه به نقش سلولهای T در پاتوژنز TAK، این یافته جالب، اما ناامیدکننده است.

### ریتوکسیماب (هدف سلول B)

هیچ داده قانع کننده‌ای در مورد ریتوکسیماب، یک آنتی‌بادی منوکلونال ضد CD20، برای درمان GCA وجود ندارد. نقش سلولهای B در پاتوژنز GCA نامشخص می‌باشد و ممکن است یک هدف درمانی مهم نباشد. با این حال، براساس مطالعات، لنفوسیت‌های B در

مشاهده شد که نشان‌دهنده نیاز به ارزیابی رادیوگرافی مکرر، حداقل در ابتدا می‌باشد. EULAR، TNFi یا TCZ را برای بیماری‌های مقاوم به درمان توصیه می‌کند، در حالی که دستورالعمل ACR/IF در TAK، TNFi را به TCZ ترجیح می‌دهد.

### سایر روش‌های درمانی تحت بررسی

علی‌رغم درمان‌های موجود در حال حاضر، عود بیماری همچنان رخ می‌دهد. علاوه بر این، در حالی که بسیاری از درمان‌ها کاهش GC را امکان‌پذیر می‌کنند، گزینه‌هایی که امکان قطع GC را در TAK فراهم می‌کنند، باید در اولویت قرار گیرند. ممکن است موارد منع مصرف برای درمان‌های موجود یا عوارض جانبی وجود داشته باشند که استفاده از آن‌ها را محدود می‌کنند. در نتیجه، علاقه زیادی به یافتن گزینه‌های دیگر وجود داشته است. جدول (۱) شامل سایر درمان‌های هدفمند تحت بررسی است.

### آباتاسپت (هدف سلول T)

آباتاسپت (Abatacept) یک ایمونوگلوبولین آنتی‌ژن ۴ مرتبط با لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTLA-4Ig) است که به CD80 و CD86 متصل می‌شود، تعامل با CD28 را مسدود می‌کند و به‌عنوان یک تنظیم‌کننده منفی تحریک‌کننده سلول T با واسطه CD28 عمل می‌کند. در یک کارآزمایی تصادفی، فاز دوم، دوسوکور، چند مرکزی توسط لنگفورد

منوکلونال IgG1 انسانی، را که به زیرواحد p40 از IL-12 و IL-23 متصل می‌شود، ارزیابی کردند. این دو به نتایج متناقضی رسیدند، اما جمعیت‌های مختلفی را نیز شامل شدند. یک مطالعه آینده‌نگر و با برچسب باز روی ۲۵ بیمار مبتلا به GCA مقاوم به درمان که با استکینوماب تحت درمان قرار گرفتند، یک اثر نگهدارنده GC را در همه بیماران، بدون عود در حین درمان نشان داد. یک کارآزمایی با برچسب باز اخیر روی ۱۳ بیمار با GCA تازه شروع یا عودکننده تحت درمان با استکینوماب با کاهش سریع GC طی ۲۴ هفته، پس از این که ۷ بیمار از ۱۰ بیمار عود را تجربه کردند و ۷۷ درصد از بیماران نتوانستند به شرط اولیه نقطه پایانی بهبودی بدون پردنیزون برسند، بسته شد. علی‌رغم نتایج ناامیدکننده، یک مطالعه تصادفی، دوسوکور و اثبات مفهوم با استفاده از guselkumab، یک آنتی‌بادی منوکلونال که به زیرواحد p19 از IL-23 متصل می‌شود، در حال انجام می‌باشد.

به‌طور مشابه، براساس اهمیت IL-12 و IL-23 در پاتوژنز TAK و پلی‌مورفیسیم در ژن IL-12، استکینوماب ممکن است در TAK مفید باشد. یک مطالعه روی سه بیمار تحت درمان با استکینوماب نتایج امیدوارکننده‌ای را گزارش کرد. فاز سوم آزمایشی در حال انجام در ژاپن با ثبت نام تخمینی ۵۰ شرکت‌کننده در حال انجام است.

### مهار سیتوکین: IL-17

سکوکینوماب (Secukinumab) یک آنتی‌بادی منوکلونال است که به‌طور انتخابی

پاتوفیزیولوژی TAK نقش دارند. شواهد فعلی از اثربخشی ریتوکسیماب برای TAK براساس گزارش‌های موردی و سری‌های مورد کوچک در بیماران مبتلا به بیماری مقاوم به درمان است. در بررسی ۲۷ مورد تحت درمان با ریتوکسیماب، ۷۳ درصد پاسخ بالینی داشتند و از میان ۱۳ بیمار که ارزیابی رادیوگرافی قبل و بعد از درمان با ریتوکسیماب داشتند، ۹ نفر (۶۹ درصد) در یافته‌های تصویربرداری بهبود یافتند. آزمایش‌های بالینی آینده‌نگر برای توصیف بیشتر اثربخشی ریتوکسیماب در TAK مورد نیاز است.

### مهار سیتوکین IL-1

یک سری مورد از شش بیمار مبتلا به GCA اثربخشی احتمالی آناکینرا (anakinra)، یک آنتاگونیست گیرنده IL-1 نوترکیب، را نشان داد. بهبودی بالینی و بیولوژیک در همه بیماران، از جمله بهبود رادیوگرافی در چهار بیمار مبتلا به L۷۷، گزارش شد.

یک مطالعه گذشته‌نگر و تک مرکزی که درمان‌های بیولوژیک را در TAK ارزیابی می‌کرد، چهار بیمار تحت درمان با کینرت (kineret) (دارویی برند آناکینرا) را گزارش کرد، اما همگی درمان را به دلیل ناکارآمدی متوقف کردند. نتیجه‌گیری دشوار است و هیچ مطالعه فعلی برای ارزیابی این هدف درمانی در TAK وجود ندارد.

### مهار سیتوکین IL-12 و IL-23

دو کارآزمایی با برچسب باز در GCA، استکینوماب (ustekinumab)، یک آنتی‌بادی

تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما، ۷۰ بیمار مبتلا به GCA تازه شروع یا عودکننده با mavrilimumab و GC (۴۲ نفر) یا دارونما و GC (n = 28) تحت درمان قرار گرفتند. نسبت بیشتری از بیماران در بازوی درمان به نقطه پایانی اولیه بهبودی پایدار در هفته ۲۶ (۸۳ درصد) در مقایسه با گروه دارونما (۵۰ درصد) رسیدند. هیچ مطالعه‌ای برای ارزیابی این درمان برای TAK وجود ندارد، اما با توجه به مکانیسم اثر و پاتوژنز mavrilimumab، TAK ممکن است گزینه‌ای قابل ارزش برای بررسی باشد.

### مهار سیگنال: مهارکننده‌های JAK-STAT

در یک مطالعه برچسب باز، ۱۵ بیمار مبتلا به GCA عودکننده با باریسیتینیب (یک مهارکننده JAK1/JAK2) تحت درمان قرار گرفتند. تنها ۱ نفر از ۱۴ بیمار که مطالعه را تکمیل کردند، در هفته ۵۲ عود نشان دادند و ۱۳ بیمار باقی مانده قادر به قطع کامل GC بودند. چهار نفر از ۱۴ بیمار (۲۹ درصد) در پیگیری ۱۲ هفته‌ای پس از قطع باریسیتینیب شعله ور شدند. یک مطالعه فاز III برای ارزیابی upadacitinib (یک مهارکننده JAK1) در حال انجام است.

مشخص شده که مسیر JAK/STAT نقش مهمی در پاتوژنز TAK ایفا می‌کند و مهارکننده‌های JAK به‌عنوان یک گزینه درمانی در حال ظهور هستند. یک مطالعه مشاهده‌ای آینده‌نگر، اثربخشی و ایمنی

به IL-17A متصل می‌شود. در یک RCT چند مرکزی، فاز II، دوسوکور، بیماران با GCA تازه شروع یا عودکننده به‌طور تصادفی به سکوکینوماب و GC (۲۷ بیمار) یا دارونما و GC (۲۵ بیمار) تقسیم شدند. نتایج فقط به‌صورت انتزاعی در دسترس هستند، اما امیدوارکننده می‌باشند و در کارآزمایی‌های بزرگ‌تر نیاز به تأیید دارند. یک مطالعه فاز سوم در حال حاضر در حال انجام است.

یک مطالعه آینده‌نگر، با برچسب باز، اثربخشی افزودن سکوکینوماب (n=19) در مقابل TNFi (n=34) را در درمان بیماران مبتلا به TAK مقاوم به درمان که از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی استفاده می‌کردند، مقایسه کرد. در تجزیه و تحلیل درمان، میزان پاسخ کامل (بهبود بالینی، عدم پیشرفت در تصویربرداری، نشانگرهای طبیعی التهاب و دوز GC کمتر از ۱۵ میلی‌گرم) مشابه بودند: در هفته ۱۲، ۳۱/۶ درصد در گروه سکوکینوماب در مقابل ۵۲/۹ درصد در گروه TNFi؛ در هفته ۲۴، ۴۷/۳ درصد در گروه سکوکینوماب و ۵۵/۹ درصد در گروه TNFi. این نتایج نشان می‌دهند که سکوکینوماب ممکن است درمان مفیدی برای TAK مقاوم باشد.

### مهار سیتوکین: فاکتور محرک کلونی ماکروفاژ گرانولوسیت

Mavrilimumab یک آنتی‌بادی منوکلونال IgG4 است که به GM-CSFR $\alpha$  متصل می‌شود. در فاز II، کارآزمایی چندمرکزی،



۷۱ درصد) مشابه بود. بهبود رادیوگرافی در بیماران بیشتری در گروه توفاسیتینیب (۲۵ درصد) در مقایسه با لفلونوماید (۶ درصد) مشاهده شد ( $p = 0.04$ ). تعداد بیشتری از بیماران در گروه توفاسیتینیب در حال بهبودی و در دوز مساوی یا کمتر از ۷/۵ میلی گرم GC پس از ۱۲ ماه درمان (۴۶/۸۸ درصد در مقابل ۱۷/۱۴ درصد،  $p = 0.02$ ) بودند. مجموعه کوچکی از دو بیمار تحت درمان با باریسیتینیب نیز منتشر شده است. کارآزمایی‌های در حال انجام توفاسیتینیب و آپاداسیتینیب برای TAK وجود دارند.

توفاسیتینیب (یک مهارکننده  $JAK1/JAK3$ ) و MTX را در ۵۳ بیمار مبتلا به TAK ساده و مقاوم به درمان مقایسه کرد. در پایان ۱۲ ماه، ۸۸ درصد در گروه توفاسیتینیب، در مقایسه با ۵۷ درصد تحت درمان با MTX، بهبودی کامل داشتند. در یک مطالعه مشاهده‌ای آینده‌نگر، ۶۷ بیمار مبتلا به TAK با توفاسیتینیب و GC (۳۲ نفر) یا LEF و GC (۳۵ نفر) تحت درمان قرار گرفتند. میزان پاسخ در هر دو گروه در ۶ ماه (۸۸ درصد توفاسیتینیب، لفلونوماید ۸۹ درصد) و ۱۲ ماه (توفاسیتینیب ۷۲ درصد، لفلونوماید

## منابع

1. Pugh D. Karabayas M. Basu N. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 7:93.
2. Grayson PC. Ponte C. Suppiah R. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81:1654–1660.
3. Boleto G. Berti A. Merkel PA. Measurement properties of outcome instruments for large-vessel vasculitis: a systematic literature review. *J Rheumatol* 2022; 50:789–798.
4. Hellmich B. Agueda A. Monti S. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:19–30.
5. Maz M. Chung SA. Abril A. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73:1349–1365.
6. Ortiz-Fernandez L. Saruhan-Direskeneli G. Alibaz-Oner F. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study. *Am J Hum Genet* 2021; 108:84–99.
7. Weyand CM. Goronzy JJ. Immunology of giant cell arteritis. *Circ Res* 2023; 132:238–250.
8. Corbera-Bellalta M. Alba-Rovira R. Muralidharan S. Blocking GM-CSF receptor alpha with mavrilimumab reduces infiltrating cells, pro-inflammatory markers and neoangiogenesis in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:524–536.
9. Jiang W. Sun M. Wang Y. Critical role of Notch-1 in mechanistic target of rapamycin hyperactivity and vascular inflammation in patients with Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74:1235–1244.
10. Christ L. Seitz L. Scholz G. Tocilizumab monotherapy after ultra-short glucocorticoid administration in giant cell arteritis: a single-arm, open-label, proof-of-concept study. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: E619–E626.

11. de Boysson H. Barakat C. Dumont A. Tolerance of glucocorticoids in giant cell arteritis: a study of patient-reported adverse events. *Rheumatology* 2022; 61:3567–3575.
12. Misra DP. Rathore U. Patro P. Corticosteroid monotherapy for the management of Takayasu arteritis—a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2021; 41:1729–1742.
13. Mahr A. Hachulla E. de Boysson H.. Presentation and real-world management of giant cell arteritis (Artemis study). *Front Med* 2021; 8:732934.
14. Kramaric J. Rotar Z. Tomsic M. Hocevar A. Performance of leflunomide as a steroid-sparing agent in giant cell arteritis: a single-center, open-label study. *Front Med* 2022; 9:1069013.
15. Misra DP. Rathore U. Patro P. Disease-modifying anti-rheumatic drugs for the management of Takayasu arteritis—a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2021; 40:4391–4416.
16. Stone JH. Han J. Arlinger M. 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:E328–E336.
17. Alibaz-Oner F. Kaymaz-Tahra S. Bayindir O.. Biologic treatments in Takayasu’s arteritis: a comparative study of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51:1224–1229.
18. Mekinian A. Biard L. Dagna L. Efficacy and safety of TNF- $\alpha$  antagonists and tocilizumab in Takayasu arteritis: multicentre retrospective study of 209 patients. *Rheumatology* 2022; 61:1376–1384.
19. Misra DP. Singh K. Rathore U. The effectiveness of tocilizumab and its comparison with tumor necrosis factor alpha inhibitors for Takayasu arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2023; 22:103275.
20. Nakaoka Y. Yanagawa M. Hata A. Vascular imaging of patients with refractory Takayasu arteritis treated with tocilizumab: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology* 2022; 61:2360–2368.
21. Deshayes S. Ly KH. Rieu V. Steroid-sparing effect of anakinra in giant-cell arteritis: a case series with clinical, biological and iconographic long-term assessments. *Rheumatology* 2021; 61:400–406.
22. Tian X. Li M. Jiang N. Comparative efficacy of secukinumab versus tumor necrosis factor inhibitors for the treatment of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2023; 75:1415–1423.
23. Cid MC. Unizony SH. Blockmans D. Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:653–661.
24. Koster MJ. Crowson CS. Giblon RE. Baricitinib for relapsing giant cell arteritis: a prospective open-label 52-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:861–867.
25. Kong X. Sun Y. Dai X. Treatment efficacy and safety of tofacitinib versus methotrexate in Takayasu arteritis: a prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:117–123.
26. Wang J. Dai X. Ma L. Efficacy and safety of tofacitinib versus leflunomide with glucocorticoids treatment in Takayasu arteritis: a prospective study. *Semin. Arthritis Rheum* 2022; 55:152018.