

Оценка модифицированного комбинированного индекса токсичности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите (предварительные данные)

Лебедева В.В., Муравьев Ю.В., Глухова С.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Юрий Владимирович Муравьев;
murawyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 10.09.19

Цель исследования — оценить возможность применения модифицированного комбинированного индекса токсичности (МКИТ) глюкокортикоидов (ГК) для анализа неблагоприятных реакций (НР), обусловленных применением ГК при ревматоидном артрите (РА).

Материал и методы. В исследование был включен 71 больной РА (57 женщин, 14 мужчин, средний возраст — 51,7±15,2 года). Все пациенты соответствовали классификационным критериям ACR/EULAR и получали ГК (медиана длительности лечения ГК — 7,1 [0,9; 12,0] года). Кроме стандартных клинико-лабораторных и инструментальных показателей анализировали суточную и кумулятивную дозу ГК (в пересчете на преднизолон) и МКИТ ГК.

Результаты и обсуждение. Значение МКИТ ГК статистически значимо коррелировало с длительностью лечения ($r=0,411$), возрастом ($r=0,384$), кумулятивной дозой ГК ($r=0,361$), но не коррелировало с максимальной дозой ГК ($r=0,06$). Согласно выполненному ROC-анализу, критический уровень кумулятивной дозы ГК по отношению к значениям МКИТ ГК составил 17 337,5 мг.

Заключение. МКИТ ГК коррелирует с кумулятивной дозой (позволяя установить ее критический уровень), длительностью лечения, возрастом, что является основанием для дальнейшего изучения возможности его применения в клинической практике с целью оценки, прогнозирования и предупреждения НР.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; глюкокортикоиды; комбинированный индекс токсичности глюкокортикоидов; неблагоприятные реакции.

Для ссылки: Лебедева ВВ, Муравьев ЮВ, Глухова СИ. Оценка модифицированного комбинированного индекса токсичности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):26–30.

EVALUATION OF THE MODIFIED COMBINED GLUCOCORTICOID TOXICITY INDEX IN RHEUMATOID ARTHRITIS: PRELIMINARY DATA

Lebedeva V.V., Muravyev Yu.V., Glukhova S.I.

Objective: to assess whether the modified combined glucocorticoid (GC) toxicity index (MCGTI) can be used to analyze adverse reactions (ARs) to GCs administered in the management of rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 71 RA patients (57 females, 14 males; mean age, 51.7±15.2 years). All the patients met the ACR/EULAR classification criteria and took GCs (the median duration of GC treatment duration was 7.1 [0.9; 12.0] years). In addition to the standard clinical, laboratory, and instrumental indicators, the daily and cumulative doses of GCs (in prednisolone equivalent) and MCGTI were analyzed.

Results and discussion. The value of MCGTI statistically significantly correlated with treatment duration ($r=0.411$), age ($r=0.384$), and the cumulative dose of GCs ($r=0.361$), but did not correlate with their maximum dose ($r=0.06$). A ROC analysis showed that the critical level of the cumulative dose of GCs in relation to MCGTI was 17,337.5 mg.

Conclusion. MCGTI correlates with cumulative dose (making it possible to establish its critical level), treatment duration, and age, which is the basis for further study of whether this can be applied in clinical practice to evaluate, predict, and prevent ARs.

Keywords: rheumatoid arthritis; glucocorticoids; combined glucocorticoid toxicity index; adverse reactions.

For reference: Lebedeva VV, Muravyev YuV, Glukhova SI. Evaluation of the modified combined glucocorticoid toxicity index in rheumatoid arthritis: Preliminary data. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):26–30 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-26-30

В настоящее время глюкокортикоиды (ГК) применяются для лечения у 14,6–90% больных ревматоидным артритом (РА), позволяя значительно уменьшить активность болезни и боль в суставах [1]. Кроме того, при длительном применении ГК сдерживают деструктивные процессы в костях и суставах [2]. Однако возможность их применения ограничена неблагоприятными реакциями (НР) [3–8]. В то же время распространено ошибочное представление о том, что НР наблюдаются

с одинаковой частотой при назначении как высоких (>30 мг/сут в пересчете на преднизолон), так и низких доз ГК (≤7,5 мг/сут). Изучение результатов применения низких доз ГК в лечении больных РА [9] позволило сформулировать рекомендации по назначению ГК при ревматических заболеваниях [8, 10]. Но проведенный в дальнейшем анализ показал, что рекомендации по мониторингованию НР, связанных с ГК, оставляют желать лучшего. Данные о действительной частоте

НР, обусловленных ГК, остаются до настоящего времени скудными, поскольку НР часто являются просто фактом жизни больных РА, к которому обычно вырабатывается привыкание [9]. К сожалению, стандартизированные методы общей оценки НР, обусловленных ГК, отсутствовали [6, 10].

Поэтому привлекает внимание недавно описанный комбинированный индекс токсичности ГК (КИТ ГК) [11], позволяющий, с точки зрения авторов, оценить НР, обусловленные применением ГК. Однако использование его в клинической практике является проблематичным, поскольку значения весовых коэффициентов изучаемых показателей очень вариабельны и имеют аномально высокие значения, что снижает степень доверия к предлагаемой методике и вызывает затруднения при подсчете интегрального показателя.

Цель нашего исследования — оценить возможность применения модифицированного нами КИТ ГК (МКИТ ГК) для оценки НР, обусловленных применением ГК при РА.

Материал и методы

В исследование включены больные РА, соответствующие классификационным критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) [12] и получающие ГК (57 женщин, 14 мужчин). Средний возраст больных — $51,7 \pm 15,2$ года, медиана длительности заболевания — 12,6 [5,0; 18,0] года, медиана длительности лечения ГК — 7,1 [0,9; 12,0] года; 50 из них — серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), у 35 отмечалась активность 2-й степени, у 36 — 3-й степени; у 29 была II рентгенологическая стадия, у 28 — III, у 14 — IV; II функциональный класс (ФК) имели 54, III ФК — 17 больных. У всех больных кроме стандартных клинико-лабораторных и инструментальных показателей оценивали суточную и кумулятивную дозу ГК (в пересчете на преднизолон) и МКИТ ГК (включенные показатели оценивались в баллах): 0 баллов — отсутствие изменений, 1 балл — отклонение от нормы индекса массы тела (ИМТ), гликемии, холестеринемии, плотности костной ткани (денситометрии) или развитие нетяжелых изменений (миопатии, инфекций, нейропсихических, эндокринных, желудочно-кишечных, костно-мышечных, офтальмологических нарушений). Развитие каждого из следующих патологических состояний: диабетической нефропатии, диабетической нейропатии, диабетической ретинопатии, гипертонического криза, инсульта, энцефалопатии, переломов, тяжелой стероидной миопатии, выраженных кожных изменений, психоза, тяжелых инфекций, надпочечниковой недостаточности, пептической язвы, перфорации, аваскулярного некроза, разрыва сухожилий, катаракты, глаукомы — оценивалось в 3 балла. Подсчет ИМТ ГК производили простым суммированием отдельных показателей (табл. 1). Выделяли следующие градации ИМТ ГК: нормальный — 0, низкий — 1–3, умеренный — 4–7, выраженный — 8–13, тяжелый — 14 и более баллов.

Статистическая обработка результатов. Количественные переменные описывались следующими показателями: числом больных, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением (δ), медианой [25-м; 75-м перцентилями]. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частота-

ми. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на соответствие нормальному закону распределения по Колмогорову–Смирнову. При оценке полученных результатов были использованы: χ^2 -критерий Пирсона, непараметрический тест Манна–Уитни, корреляционный анализ Спирмена. Определение критического уровня кумулятивной дозы ГК по отношению к значениям МКИТ ГК проводилось с помощью ROC-анализа. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США).

Результаты

Для выявления связи изучаемых показателей с кумулятивной дозой ГК был выполнен корреляционный анализ по Спирмену. Наиболее значимой оказалась связь кумулятивной дозы с длительностью лечения, давностью заболевания, активностью, МКИТ ГК, НР со стороны глаз, данными денситометрии. В табл. 2 приведены значения коэффициентов корреляций по Спирмену. Медиана кумулятивной дозы ГК (мг) при низких и умеренных значениях МКИТ ГК (до 7 баллов включительно) была равна 7300 мг, при высоких (8–13 баллов) — 23 360 мг (табл. 3).

МКИТ ГК статистически значимо коррелировал с длительностью лечения ($r=0,411$), возрастом ($r=0,384$), кумулятивной дозой ГК ($r=0,361$), не коррелировал с максимальной дозой ГК ($r=0,06$; рис. 1–4).

Таблица 1 Модифицированный комбинированный индекс токсичности глюкокортикоидов (МКИТ ГК)

Показатели	Значения, баллы	Тяжелые нарушения (оценивались в 3 балла каждое)
ИМТ	0 – без перемен 1 – увеличение	
Гликемия	0 – без перемен 1 – увеличение	Диабетическая нефропатия Диабетическая нейропатия Диабетическая ретинопатия
Артериальное давление	0 – без перемен 1 – повышение	Гипертонический криз Инсульт, энцефалопатия
Холестерин	0 – без перемен 1 – увеличение	
Денситометрия	0 – без перемен 1 – уменьшение	Переломы
Миопатия	0 – нет 1 – есть	Тяжелая стероидная миопатия
Кожные изменения	0 – нет 1 – есть	Выраженные кожные изменения
Нейропсихические нарушения	0 – нет 1 – есть	Психоз
Инфекции	0 – нет 1 – есть	Тяжелые инфекции
Эндокринные нарушения	0 – нет 1 – есть	Надпочечниковая недостаточность
Желудочно-кишечные изменения	0 – нет 1 – есть	Пептическая язва Перфорации
Костно-мышечные проявления	0 – нет 1 – есть	Аваскулярный некроз Разрыв сухожилий
Глазные изменения	0 – нет 1 – есть	Ретинопатия Катаракта Глаукома

Таблица 2 Корреляционный анализ изучаемых показателей по Спирмену, r

Показатели	Кумулятивная доза ГК
Возраст	-0,044
Длительность лечения	0,909*
Давность заболевания	0,544*
Активность	0,245*
Рентгенологическая стадия	-0,146
ФК	0,035
Максимальная доза ГК	0,204
МКИТ ГК	0,361*
НР:	
эндокринные	0,006
желудочно-кишечные	0,092
костно-мышечные	0,283*
ретинопатия	-0,073
повышение внутриглазного давления	0,181
задняя субкапсулярная катаракта	0,232
глазные	0,235*
изменение массы тела	0,073
гликемия	0,072
изменение артериального давления	0,133
нарушение обмена липидов	0,122
изменение плотности костной ткани	0,262*
миопатия	0,087
нервно-психические нарушения	0,133
кожные изменения	0,086
инфекции	0,111

Примечание. * – $p < 0,05$, корреляции статистически значимы.

Таблица 3 Величина кумулятивной дозы ГК при различных значениях МКИТ ГК

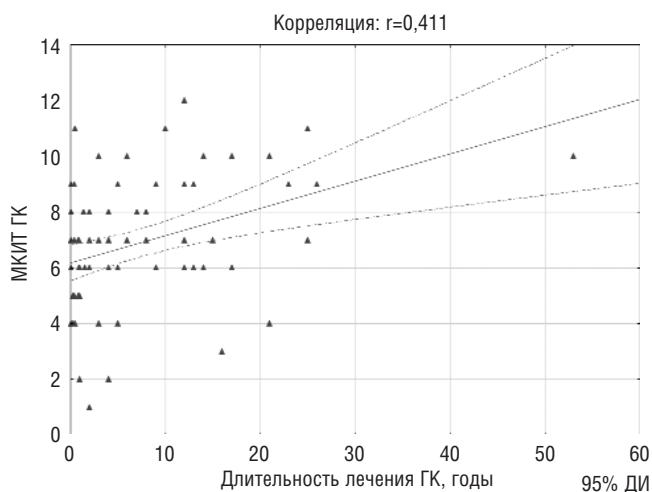
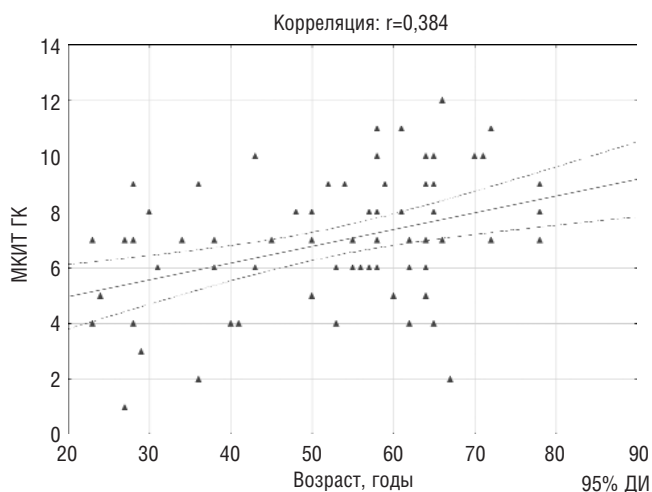
Значения МКИТ ГК	Кумулятивная медиана [25-й; 75-й перцентили]	Доза ГК, мг, [10-й; 90-й перцентили]	p
0–7 баллов (n=46)	7300 [1825; 22 803]	240–45 625	0,01
8–13 баллов (n=25)	23 360 [4380; 58 425]	1800–192 995	

Для определения критического уровня кумулятивной дозы ГК по отношению к значениям МКИТ ГК был выполнен ROC-анализ, имеющий хорошую чувствительность и специфичность (рис. 5). Площадь под кривой составила 0,686 (0,554–0,818), $p=0,01$. При значении кумулятивной дозы ГК, равном 17 337,5 мг, чувствительность составила 64%, специфичность – 72%.

Обсуждение

ГК почти 70 лет используются для лечения многих патологических состояний, хотя само их применение вызывало возникновение множества болезней [6, 13]. Очевидно, поэтому назначение ГК одинаково осуждалось как врачами, так и больными, однако до настоящего времени данные о действительной частоте НР, связанных с ГК, остаются скудными [9]. Удивительно, но до сих пор ее точно определить не удалось: отсутствует уверенность в реальной частоте НР, связанных с ГК. Как в свое время говорил У. Черчилль, правда, по другому поводу: «Это загадка, завернутая в тайну и помещенная внутрь головоломки». Возможным объяснением является факт внедрения ГК в клиническую

практику до появления систем, регулирующих применение лекарственных препаратов (в США – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными веществами, в Великобритании – Комитета по оценке безопасности лекарственных средств). Внедрение ГК в лечебный процесс доктором Philip Hench в 1950-е годы революционизировало терапию ревматических и воспалительных болезней. Однако в дальнейшем было установлено, что ГК, как и любые эффективные препараты, могут вызывать НР и обуславливают значительную заболеваемость [6]. Анализ результатов 47 исследований, опубликованных за период с 2007 по 2009 г., показал, что наиболее частыми НР, связанными с ГК, были психические, инфекционные, желудочно-кишечные нарушения и переломы. Более 30% случаев составляли нарушения сна, липодистрофия, надпочечниковая недостаточность, метаболический синдром, нарастание массы тела, гипертензия. Переломы позвонков наблюдались в 21–30% случаев. Дозозависимые взаимоотношения были отмечены для переломов, острого инфаркта миокарда, гипертензии и пептической язвы. Существенной может быть стоимость лечения НР, обусловлен-

**Рис. 1.** Корреляционный анализ значения МКИТ ГК по отношению к длительности лечения. ДИ – доверительный интервал**Рис. 2.** Корреляционный анализ значения МКИТ ГК по отношению к возрасту больных

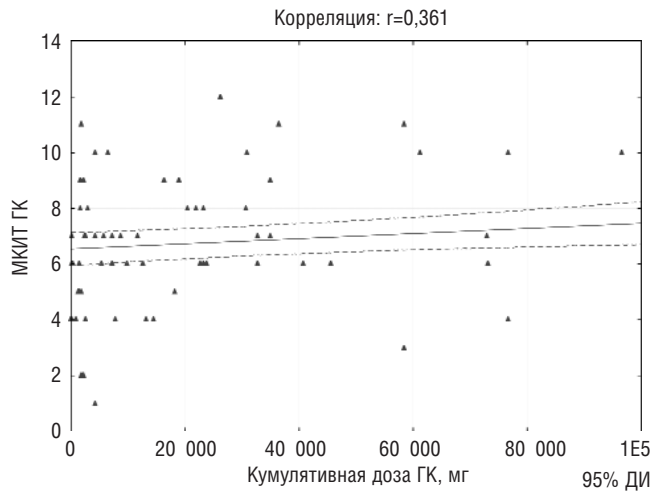


Рис. 3. Корреляционный анализ значения МКИТ ГК по отношению к кумулятивной дозе ГК, мг

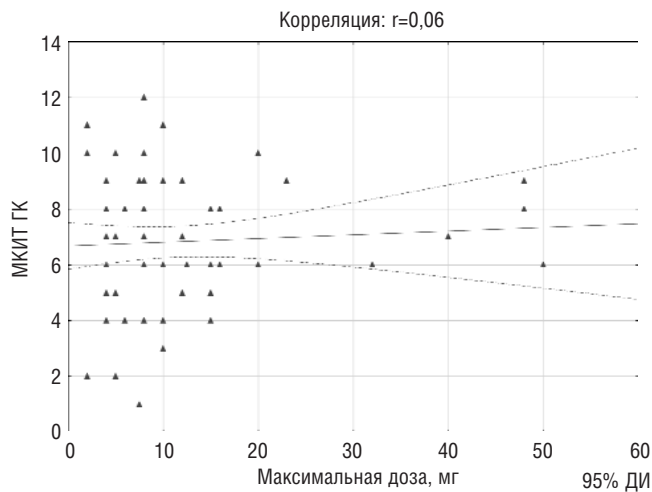


Рис. 4. Корреляционный анализ значения МКИТ ГК по отношению к максимальной дозе ГК, мг

ных ГК. Так, годовая стоимость нефатального инфаркта миокарда составляла 26 471 доллар США, а перелома – не менее 18 357 долларов США [13]. В настоящее время число публикаций о НР, обусловленных лечением ГК, не уменьшается [9, 14, 15], поэтому многие ревматологи отрицательно относятся к их применению [16, 17]. Следует, однако, учитывать, что «токсичность» терапии ГК при РА может быть преувеличена, поскольку информация о НР высоких доз ГК переносится на больных РА, получающих низкие дозы препарата, а при анализе данных регистров и наблюдательных исследований может присутствовать систематическая ошибка, связанная с тем, что ГК обычно назначают тяжелым больным РА [18]. Появление новых иммуномодулирующих препаратов дает возможность уменьшить потребность в ГК и снизить число их НР [19, 20]. Для того чтобы выяснить реальную значимость стероидсберегающего эффекта новых лекарственных препаратов, необходимо оценить их способность предупреждать НР, связанные с ГК. Недавно был разработан КИТ ГК, предназначенный для такой оценки [11], но вычисление его в обычной клинической практике вызывает затрудне-

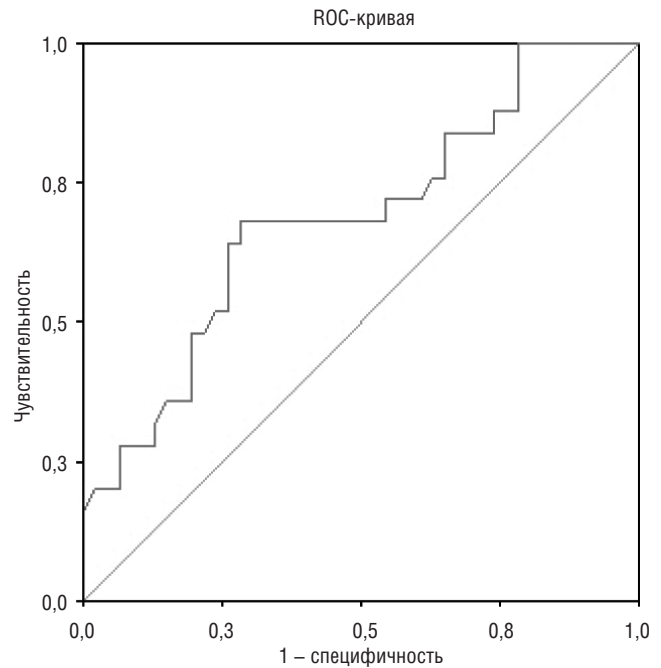


Рис. 5. ROC-анализ значений кумулятивной дозы ГК, мг

ния, поскольку значения весовых коэффициентов изучаемых показателей очень вариабельны. Поэтому он был упрощен: включенные для анализа показатели оценивались в баллах от 0 до 3. Подсчет МКИТ ГК производили простым суммированием полученных оценок. МКИТ ГК статистически значимо коррелировал с длительностью лечения ($r=0,411$), возрастом ($r=0,384$), кумулятивной дозой ГК ($r=0,361$), но не коррелировал с максимальной дозой ГК ($r=0,06$). Согласно выполненному ROC-анализу, критический уровень кумулятивной дозы ГК по отношению к значениям МКИТ ГК составил 17 337,5 мг.

Заключение

МКИТ ГК коррелирует с кумулятивной дозой (позволяя установить ее критический уровень), длительностью лечения, возрастом, что является основанием для дальнейшего изучения возможности его применения в клинической практике с целью оценки, прогнозирования и предупреждения НР.

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 и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Настоящее исследование выполнено в рамках НИР по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (АААА-А19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

ЛИТЕРАТУРА

1. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R7.
2. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(3):142-6. doi: 10.1056/NEJM199507203330302
3. Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21:1-11. doi: 10.1016/0049-0172(91)90051-Z
4. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96:115-23. doi: 10.1016/0002-9343(94)90131-7
5. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum*. 2006;55:420-6. doi: 10.1002/art.21984
6. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:131-7. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f51031
7. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1119-24. doi: 10.1136/ard.2008.092163
8. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, et al. Adverse events of low-to medium dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1833-8. doi: 10.1136/ard.2008.100008
9. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:285-93. doi: 10.1136/ard.2005.038638
10. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Patients' and rheumatologists' perspectives on glucocorticoids an exercise to improve the implementation of the EULAR recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1015-21. doi: 10.1136/ard.2009.114579
11. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):543-6.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
13. Sarnes E, Crofford L, Watson M, et al. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther*. 2011;33:1413-32. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.009
14. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Ковалев ВЮ. Глюкокортикоиды в ревматологии. Москва; 1998. 160 с. [Nasonov EL, Chichasova NV, Kovalev VYu. *Glukokortikoidy v revmatologii* [Glucocorticoids in rheumatology]. Moscow; 1998. 160 p. (In Russ.)].
15. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1560-7. doi: 10.1136/ard.2007072157
16. Caplan L, Wolfe F, Russel AS, et al. Corticosteroids use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcome. *J Rheumatol*. 2007;34:696-706.
17. Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов. Современная ревматология. 2014;8(2):28-34 [Chichasova NV. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis (2013): glucocorticoid use. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):28-34 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-28-34
18. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238-50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):238-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
19. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
20. Fortunet C, Pers YM, Lambert J, et al. Tocilizumab induces corticosteroid sparing in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:672-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu339