

Маленький секрет большой ревматологии

А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, А.С. Потапова, В.Н. Амирджанова

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

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

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич,
aekarat@yandex.ru
Contacts: Andrey Karateev,
aekarat@yandex.ru

Поступила 27.12.2023
Принята 05.07.2024

Современные рекомендации по лечению ревматоидного артрита (РА) определяют необходимость сокращения дозы и длительности использования глюкокортикоидов (ГК). Это связано с широким спектром и большой частотой (до 100%) развития серьезных нежелательных явлений при лечении противоревматическими препаратами этого класса. Однако в реальной практике ГК при РА используются очень часто (в России, странах Западной Европы и США их получают около 50% больных), а лечебные курсы нередко весьма продолжительны. Это объясняется тем, что комбинация базисных противоревматических препаратов (БПВП), включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы Янус-киназы (иЯК), с ГК позволяет добиться более быстрого улучшения состояния пациентов и поэтому весьма «удобна» для многих пациентов и лечащих врачей.

Однако впоследствии обеспечить снижение дозы и (особенно!) полное прекращение приема ГК очень непросто. Клинические и наблюдательные исследования показывают, что отказаться от использования ГК на фоне лечения ГИБП и иЯК удается в среднем у 30–40% пациентов. Кроме того, отмена ГК может существенно повышать риск обострения РА, даже при проведении комплексной патогенетической терапии. Тем не менее, необходимо рассматривать длительный прием ГК, в т. ч. низких доз (менее 7,5 мг/сут. в пересчете на преднизолон) как показатель тяжести течения болезни и неадекватности проводимой базисной терапии. Поэтому следует стремиться к персонализации терапии РА, выбору БПВП (включая ГИБП и иЯК) на основе оценки фенотипа заболевания и предикторов ответа на лечение различными препаратами, добиваясь основной цели терапии — ремиссии/низкой воспалительной активности и достижения приемлемого качества жизни, без использования ГК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, глюкокортикоиды, рекомендации, снижение дозы, отмена
Для цитирования: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Потапова АС, Амирджанова ВН. Маленький секрет большой ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):335–341.

A SMALL SECRET OF BIG RHEUMATOLOGY

Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk, Alena S. Potapova, Vera N. Amirjanova

Current recommendations for RA treatment determine the need to reduce the dose and duration of glucocorticoid (GC) use. This is due to the wide spectrum and high frequency (up to 100%) of serious adverse events (AE) during GC treatment. However, in real practice GCs in RA are used very often (in Russia, Western Europe and the USA they are used in about 50% of patients), and often in long-term courses. This is explained by the fact that the combination of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), including biologics (bDMARDs) and Janus kinase inhibitors (JAK), with GCs allows to achieve faster improvement of patients' condition and therefore is very "convenient" for many patients and physicians.

However, it is very difficult to ensure dose reduction and (especially!) complete discontinuation of GC administration afterwards. Clinical and observational studies show that 30–40% of patients manage to discontinue the use of GCs during treatment with bDMARDs and JAK. In addition, discontinuation of GCs may significantly increase the risk of RA flare, even with complex pathogenetic therapy.

Nevertheless, prolonged use of GCs, including low doses (less than 7.5 mg/day of prednisolone) should be considered as an indicator of the severity of the disease course and inadequacy of the current therapy. Therefore, we should strive for personalization of RA therapy, selection of DMARDs based on the assessment of the disease phenotype and predictors of response to treatment with different drugs, achieving the main goal of therapy — remission/low disease activity and achievement of acceptable quality of life, without the use of GCs.

Key words: rheumatoid arthritis, glucocorticoids, recommendations, tapering, discontinuation

For citation: Karateev AE, Polishchuk EYu, Potapova AS, Amirjanova VN. A small secret of big rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):335–341 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-335-341

В 2014 г. доктор E.Y. Kissin [1] опубликовал в журнале «Clinical therapeutics» (Q2) полемическую статью, название которой, как представляется, не нуждается в переводе: «The "dirty little secret" exposed in the 2013 EULAR recommendations for rheumatoid arthritis therapy» («Маленький грязный секрет», раскрытый в рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 года по терапии ревматоидного артрита). В этой статье в эмоциональной манере обсуждается вопрос возможности и целесообразности ограничения

применения глюкокортикоидов (ГК) при лечении ревматоидного артрита (РА), что настоятельно рекомендуется экспертами EULAR. E. Kissin пишет: «Physicians, and especially rheumatologists, know the large number of potential toxicities associated with glucocorticoid use, but the «dirty little secret» of rheumatology is that prednisone commonly is used often and for periods of >6 months» («Врачи, особенно ревматологи, знают о большом количестве потенциальных токсических эффектов, связанных с применением ГК, но «маленький грязный секрет» ревматологии заключается в том, что преднизолон обычно используется часто

и в течение >6 месяцев)... «Before «sewing a scarlet ‘P’» on the white coats of rheumatologists who use long-term, low-dose prednisone for the management of RA in favor of biologic DMARDs, we desperately need studies comparing the efficacy, tolerability, and costs of long-term treatment» («Прежде чем «пришивать алую букву Р» к белым халатам ревматологов (отсылка к роману Натаниэля Готорна «Алая буква», в котором нашитая на одежду буква «А» являлась общественным наказанием главной героини и символом совершенной ей измены — прим. авт.), которые длительное время используют низкие дозы преднизолона при лечении РА для усиления эффекта генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), нам крайне необходимы исследования, сравнивающие эффективность, переносимость и стоимость длительного лечения»).

На самом деле за минувшие 10 лет ситуация с применением ГК при РА не стала яснее. На это, в частности, указывает опубликованный в 2023 г. М. Cutolo и соавт. [2] обзор с весьма характерным названием: «To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate» («Лечить или не лечить ревматоидный артрит ГК? Жаркие дебаты»).

ГК — старый, надежный, поверенный десятилетиями практической работы инструмент терапии системных ревматических заболеваний. С 1948 г., когда P.S. Hench и соавт. [3] впервые успешно применили «субстанцию Е» для лечения РА, ГК уверенно заняли позицию одного из важнейших компонентов противоревматической терапии. Даже сегодня, когда в распоряжении ревматологов имеются десятки самых современных таргетных средств, таких как ГИБП и ингибиторы Янус-киназ (иJAK), ГК не утратили своей актуальности как важнейшего противовоспалительного средства [2].

Однако отношение к ГК в ревматологии всегда было двояким. Никогда не отказывая ГК в высоком терапевтическом потенциале, врачи и организаторы медицины всегда весьма насторожено относились к связанным с ними многочисленным нежелательным явлениям (НЯ). Описания широкого спектра НЯ, обусловленных ГК, появились уже в первые годы их использования, при этом прослеживалась отчетливая связь между риском НЯ, длительностью применения и дозировкой этих лекарств [4, 5]. Так, Е.М. Тарев [6] в своем классическом труде «Коллагенозы», опубликованном в 1965 г., писал: «Большая группа осложнений связана с лечением, прежде всего с лечением кортикальными стероидами. Из наиболее серьезных осложнений этой группы следует назвать «немые» инфекции, стероидные язвы с кровотечениями и перфорацией кишечника, тромбозы, артериальную гипертензию, отек мозга, сердечную недостаточность, переломы костей» [6].

Двойственность отношения к ГК четко демонстрирует недавно опубликованный систематический обзор R. Sanmartí и соавт. [7], которые провели анализ 47 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), суммарно включавших более 5000 больных РА. Авторы указали 14 стратегий применения ГК — от «классической» СОБРА, при которой преднизолон назначается в дозе 60 мг/сут. с последующим быстрым снижением до 7,5 мг/сут. в течение 6 недель, до максимально «мягкой» схемы, когда лечение начинается с 10 мг/сут. с последующим снижением дозы до полной отмены в течение 20 нед. В любом случае и при раннем РА, и при большой длительности болезни подключение ГК к терапии синтетическими базисными

противовоспалительными препаратами (сБПВП) ускоряло наступление клинического эффекта и обеспечивало более значимое снижение активности заболевания.

Однако при этом частота НЯ у лиц, получавших ГК, в зависимости от исследования варьировала от 50% до 100%. Спектр НЯ включает изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (диспепсия), головную боль, тревогу, изменения кожи, повышение артериального давления, гипергликемию и сахарный диабет, инфекции, развитие остеопороза и остеопоротических переломов (в т. ч. на фоне длительного использования низких доз ГК). Особую тревогу вызывает серьезное повышение частоты кардиоваскулярных катастроф: их относительный риск (ОР) составил 1,47 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,34–1,60; $p < 0,001$).

Высокий риск разнообразных НЯ при использовании ГК показан в недавно опубликованном российском обзоре Е.С. Ароновой и соавт. [8].

Взвешивая все «за» и «против», эксперты EULAR в актуальных рекомендациях по лечению РА (2022) четко обозначили свою принципиальную позицию (пункт 6): «Возможность кратковременного использования ГК следует учитывать при назначении или замене сБПВП в различных режимах дозирования и путях введения, но их применение следует сократить и прекратить так быстро, насколько это клинически возможно» [9].

В комментариях к этой рекомендации J.S. Smolen и соавт. специально подчеркнули, что использование ГК после достижения цели лечения РА — ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) — следует именно прекратить, а не просто снизить дозу. Авторы пояснили, что принимают во внимание данные ряда исследований, которые показывают преимущества совместного использования ГК и сБПВП (NORD-STAR), а также длительного применения низких доз ГК (GLORIA). Они также отметили, что данные популяционных исследований показывают высокую частоту назначения ГК для лечения РА в реальной практике — порядка 60%. Однако риск, связанный с длительным приемом ГК, с точки зрения экспертов EULAR, превышает возможные «плюсы» от применения этих препаратов. И самое главное, что с точки зрения общепризнанной тактики лечения до достижения цели (T2T, treat-to-target), необходимость использования ГК следует рассматривать как показатель недостаточного контроля активности болезни. В этом случае наиболее целесообразным является изменение базисной терапии — назначение или «переключение» ГИБП и иJAK, но не продолжение гормональной терапии [9].

Появившиеся годом ранее рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) учитывают американскую специфику лечения РА с определенным пристрастием к применению ГК. Так, здесь была использована следующая формулировка для пациентов с ранними стадиями заболевания: «Начало терапии сБПВП без кратковременного (<3 месяцев) приема ГК условно рекомендуется предпочесть назначению сБПВП с кратковременным приемом ГК... для пациентов, не получающих БПВП, с умеренной или высокой активностью заболевания». При этом было отмечено, что рекомендация носит условный характер, «поскольку все члены комиссии признали, что кратковременное использование ГК часто необходимо для облегчения симптомов до начала действия БПВП». И хотя далее эксперты

ACR настоятельно рекомендуют использовать минимальную дозу ГК в течение минимального времени (учитывая высокий риск НЯ), тем не менее, здесь, в отличие от рекомендаций EULAR 2022 г., не обозначено требование отмены ГК по достижению цели терапии [10].

При этом больным РА, которые уже получают ГК, рекомендуется добавление/переход на БПВП с целью снижения потребности в первых. Но вновь отмечен условный характер рекомендации, «поскольку пациентам, которые не реагируют на БПВП, может потребоваться продолжение терапии ГК» [10].

Глюкокортикоиды при ревматоидном артрите: реальная практика

Несмотря на все опасения, связанные с НЯ, ГК продолжают широко использоваться в лечении РА — их получают около 50–60% пациентов с этим заболеванием [2]. В этом плане очень любопытны данные L.P. Crowson и соавт. [11], которые оценили тенденцию к использованию ГК в реальной практике США в период до и после начала широкого применения ГИБП. Так, среди 430 пациентов с РА в 1999–2008 гг. ГК были назначены 67%, а впоследствии (через 6 мес.) отменены у 39,1%; среди 399 пациентов с РА в 2009–2018 гг. аналогичные показатели составили 71,0% и 42,9%.

Принципиальные аспекты использования ГК при РА рассматриваются в классической работе Е.Л. Насонова [12], опубликованной в 2015 г. «по следам» увидевших свет в 2013 г. рекомендаций EULAR. Анализируя большое число РКИ, автор делает вывод об «осторожном оптимизме» в плане применения ГК в рамках стратегии T2T в тех случаях, когда речь идет о необходимости быстрого подавления активности у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза РА. Разумеется, независимо от тактики применения ГК — классической «bridging»-терапии (или ее модификации с применением высоких «индукционных» доз), назначаемой на 3–6 мес., пролонгированной «переходной» терапии, когда использование этих препаратов удлиняется на срок до 2 лет, или еще более длительного приема низких и очень низких доз ГК (≤ 5 мг) — речь всегда должна идти о комплексном лечении, основой которого должна быть правильно подобранная терапия БПВП. При этом, разумеется, должны учитываться противопоказания и ограничения для использования ГК [12].

«Плюсы» применения низких доз ГК при РА поддерживают такие известные эксперты, как Т. Pincus и М. Cutolo [13], опираясь на успешный опыт 12 клинических исследований.

За последние годы появилось несколько интересных работ, подтверждающих клиническое преимущество комбинированного применения БПВП и ГК. Так, хороший результат совместного назначения сБПВП и ГК отмечался в РКИ NORD-STAR. В ходе этой работы 812 пациентов с ранним РА получали 4 вида терапии: метотрексат (МТ) + 20 мг преднизолона (с последующим снижением до 5 мг) или комбинацию сульфасалазина 2 г/сут. + гидроксихлорохин 200 мг + регулярные внутрисуставные введения триамцинолона во все воспаленные суставы; цертолизумаб + МТ; абатацепт + МТ; тоцилизумаб + МТ. Через 24 нед. число больных, достигших ремиссии по CDAI (Clinical Disease Activity Index), оказалось примерно одинаковым во всех четырех терапевтических группах — 42,7%, 46,5%, 52,0% и 42,1% соответственно [14].

Справедливости ради надо отметить, что при более длительном наблюдении — через 48 недель — ситуация существенно изменилась в пользу ГИБП, что было представлено в новой публикации по данным NORD-STAR. К этому сроку частота ремиссии по CDAI на фоне сБПВП снизилась до 39,2%, а на фоне использования цертолизумаба, абатацепта и тоцилизумаба достигала 52,3%, 59,3% и 51,9% ($p=0,02$; $p<0,001$ и $p=0,03$ соответственно в сравнении с сБПВП). Но к этому сроку большинство больных из первой группы (сБПВП) уже прекратили прием ГК [15].

Интересные данные, показавшие эффективность и относительную безопасность длительного применения низких доз ГК у пожилых пациентов с РА, были получены в исследовании GLORIA. В ходе этого РКИ 451 пациент старше 65 лет (средний возраст — 72 года) с умеренной активностью РА на фоне лечения БПВП (14% получали ГИБП) в течение 2 лет принимал преднизолон 5 мг/сут. или плацебо. Закончили исследование 141 и 137 пациентов соответственно (63% и 61% от исходного числа). Результаты лечения в группе ГК оказались статистически значимо лучше, чем при использовании плацебо: так, динамика DAS28 (Disease Score 28) составила $-1,32\pm 1,06$ и $-0,76\pm 1,12$ ($p<0,001$); динамика боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) $-1,7\pm 2,7$ и $-0,7\pm 2,5$ см; динамика общей оценки активности заболевания пациентом (ООАЗП) $-1,7\pm 2,5$ и $-0,6\pm 2,5$ см. Рентгенологическое прогрессирование в группе ГК было на $1,7\pm 0,7$ пункта меньше ($p=0,003$). Хотя общее число НЯ на фоне лечения ГК было выше, чем в группе плацебо — соответственно 60% и 49% ($p=0,02$), — статистически значимых различий по частоте серьезных НЯ не было [16].

Правда РКИ D. Krause и соавт. [17], в котором оценивалась эффективность «переходной» терапии ГК при раннем РА, не показало преимуществ этих препаратов. В этом исследовании 395 больных РА, которым был назначен МТ, были рандомизированы в 3 группы — с назначением преднизолона в дозе 60 мг/сут., 10 мг/сут. и плацебо на 12 нед. (с планируемой полной отменой). Через 12 нед. динамика DAS28 в обеих группах ГК была статистически значимо более благоприятной в сравнении с плацебо: различия составили $-0,6$ и $-0,8$ соответственно. Однако через 52 нед. различия по активности уже не определялись. Не было выявлено также различий по рентгенологическому прогрессированию (которое оценивалось по методу Шарпа): среднее изменение счета эрозий составило соответственно $0,7\pm 1,3$, $0,6\pm 1,7$ и $0,7\pm 1,2$. Число НЯ в целом не различалось, за исключением статистически значимо более частого выявления повышенного уровня гликозилированного гемоглобина в группе высокой дозы ГК.

В последнее время одной из центральных позиций при оценке эффективности терапии ревматических болезней (в т. ч. РА), является анализ так называемых «PRO» (patient reported outcomes) — параметров, оцениваемых самим пациентом (ПОСП). Это по сути наиболее неприятные, оказывающие максимально негативное влияние на качество жизни симптомы, такие как боль, нарушение функции, усталость (утомляемость) и др. Применение ГК может рассматриваться как эффективный способ улучшить ПОСП. Так, D.F. McWilliams и соавт. [18] оценили действие ГК как анальгетиков, проведя метаанализ 33 РКИ ($n=3123$). Было показано, что при кратковременном использовании этих препаратов (≤ 3 мес.) боль существенно уменьшается — в среднем, на 15 мм (95% ДИ: 9–20)

по ВАШ. Однако при более длительном применении обезболивающий эффект ГК снижается, определяя динамику на 8 мм (95% ДИ: 3–12) через 3–6 мес. и на 7 мм (95% ДИ: 0–13) при наблюдении >6 мес. Эти значения могут быть ниже минимального клинически значимого улучшения.

Таким образом, ГК продолжают играть важную роль одного из основных компонентов противоревматической терапии. Более того, есть основания утверждать, что совместное использование ГК и БПВП существенно повышает суммарную эффективность лечения РА. Поэтому, учитывая настоятельные и в целом оправданные рекомендации ведущих экспертов (по крайней мере, европейских) минимизировать использование ГК, возникают два вопроса. Первый – насколько позволяет современная терапия БПВП (включая ГИБП и иJAK) снизить потребность в ГК? И второй – не будет ли отмена ГК у лиц, у которых терапия изначально предполагала совместное применение БПВП и ГК, приводить к обострению заболевания?

Отмена глюкокортикоидов на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами и ингибиторами Янус-киназ: надежды и реальная ситуация

Для ответа на эти вопросы мы провели анализ русскоязычных статей, размещенных на портале eLibrary.ru, а также англоязычных литературных источников, представленных в электронной библиотеке PubMed.

Для выбора русскоязычных источников мы использовали следующие ключевые слова: «ревматоидный артрит», «генно-инженерная биологическая терапия», «ингибиторы Янус-киназ/JAK», «глюкокортикоиды», «снижение дозы», «отмена»; для англоязычной литературы – «rheumatoid ar-

thritis», «glucocorticoid», «discontinuation», «tapering», «biologics», «JAK inhibitors».

На сайте eLibrary.ru по указанным ключевым словам определились 506 русскоязычных ссылок. К сожалению, среди них нам не удалось найти работ, конкретно посвященных изучаемому вопросу. Следует отметить известные трудности в анализе отечественных статей, многие из которых написаны не по стандартному плану, что затрудняет поиск научной информации. Данные по снижению дозы и отмене ГК у больных РА на фоне терапии ГИБП/иJAK удалось найти лишь в двух работах, опубликованных в 2023 г. Так, в исследовании А.И. Загребневой и соавт. [19] оценивалась динамика состояния 150 больных РА, получавших лечение леволимабом. Через 6 мес. снижение дозы или отмена ГК были зафиксированы у 25% из них. В работе В.Н. Амирджановой и соавт. [20] оценивалась эффективность упадацитиниба у 63 больных РА. Исходно ГК получали 65,1% пациентов, через 3 мес. – 31,1%, через 6 мес. – всего 24,2%. Причем доза ГК была снижена в среднем с 7,23 до 5,6 мг/сут.

В системе PubMed по указанным ключевым словам были найдены 299 англоязычных публикаций. Отделив статьи, не относящиеся к теме настоящего обзора (обзоры, экспериментальные работы, статьи, посвященные другим вопросам), мы приняли к рассмотрению 11 источников, представляющих оригинальные исследования влияния ГИБП на отмену или снижение дозы ГК у больных РА (табл. 1).

Это наблюдательные, когортные и клинические исследования, в которых участвовали 14963 пациента с РА (от 30 до 11080), получавшие различные ГИБП и иJAK (в основном ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α, тоцилизумаб, абатацепт и тофацитиниб) на протяжении от 6 мес. до 5 лет. Представленные данные весьма разнородны, и различие в дизайне исследований

Таблица 1. Прекращение приема глюкокортикоидов на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами и ингибиторами Янус-киназ (данные клинических и наблюдательных исследований)

Исследования	План исследования	Число пациентов	Результат
STREAM; Nishimoto N. et al., 2009 [21]	5-летнее наблюдение монотерапии тоцилизумабом	88	Снижение дозы и прекращение приема ГК – 88,6%; отмена – 31,8%
DANBIO; Nilsson A.C. et al., 2009 [22]	Применение ингибиторов ФНО-α в реальной практике (52 нед.)	171	Снижение числа пациентов, принимавших ГК, с 46 до 31%; снижение дозы ГК – 44%
ACTION; Alten R. et al., 2016 [23]	2-летнее когортное исследование абатацепта	1009	Снижение дозы ГК – 40,7%; снижение ≤5 мг/сут. – 26,9%
CORPUS; Duquenne C. et al., 2017 [24]	Когортное наблюдение эффективности ингибиторов ФНО-α (в среднем 13,1±2,8 мес.)	205	Снижение дозы ГК с 11,8±12,7 до 5,9±9,7 мг/сут.; отмена ГК – 35,6%
Fleischmann R. et al., 2018 [25]	3-летняя пролонгация двух РКИ тофацитиниба	1434	Отмена ГК – 22,2%
Inoue M. et al., 2020 [26]	Наблюдательное исследование эффекта ГИБП (в среднем 10 мес.)	80	Отмена ГК – 31,3%
Suzuki M. et al., 2021 [27]	Национальный регистр пациентов, получавших ГИБП (52 нед.)	564	Отмена ГК – 29,1%
Spinelli F.R. et al., 2023 [28]	Наблюдение пациентов, получавших тофацитиниб и ГК (48 нед.)	30	Отмена ГК – 40%
Wallace B.I. et al., 2023 [29]	Оценка 100 курсов ГИБП в реальной практике	95	Отмена ГК – 33%
Xie W. et al., 2023 [30]	Наблюдение пациентов, получавших ГИБП, в реальной практике (6 мес.)	207	Отмена ГК – 59,9%
TOCERRA и PANABA; Lauper K. et al. [31]	Анализ 13 международных исследований эффективности ГИБП (2 года)	11080	Отмена ГК – 28,4–41,0%

Примечание: ГК – глюкокортикоиды; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

не позволяет провести их полноценный метаанализ. Частота отмен ГК в целом зависела от длительности наблюдения (чем больше срок, тем ниже число отмен) и составляла от 22,2 до 59,9% (в среднем $34,2 \pm 12,7\%$) [21–31].

Вероятно, наиболее масштабным анализом отмен ГК на фоне терапии ГИБП стали международные проекты TOCERRA и PANABA. В них оценивались результаты 13 наблюдательных исследований, в ходе которых ингибиторы ФНО- α получали 12334, абатацепт — 3229, тоцилизумаб — 2100 пациентов с РА. Исходно ГК в низких дозах (в среднем 5 мг преднизолона) принимали 7551 больных, получавших ингибиторы ФНО- α (61,2%), 2056 (63,7%) больных, получавших абатацепт, и 1473 (70,1%) пациентов, получавших тоцилизумаб. После 2 лет наблюдения отказаться от приема ГК смогли лишь 30–40% из этих пациентов: 33,6% пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α , 28,4% пациентов, получавших абатацепт, и 41% пациентов, получавших тоцилизумаб [31] (рис. 1).

Следует отметить, что систематические обзоры или метаанализы по данной теме единичны. Так, в 2022 г. L. van Ouwkerk и соавт. [32] провели подобную работу, найдя во всем массиве клинических исследований при РА лишь 4 публикации, где оценивалась отмена ГК после «переходной» терапии. Полученные результаты выглядят, на наш взгляд, чрезмерно оптимистично: общая доля пациентов, которые продолжали или возобновили прием ГК, составила всего 22% (95% ДИ: 8–37%) после 12 мес. наблюдения и 10% (95% ДИ: 1–22%) после 24 мес. наблюдения.

Обострения ревматоидного артрита при отмене глюкокортикоидов

Одним из самых сложных вопросов, касающихся выполнения рекомендаций EULAR и ACR, является опасение вызвать обострение РА при сокращении дозы и особенно при полной отмене ГК.

Небольшое число исследований подтверждают этот риск. Так, G. Adami и соавт. [33] оценили причины обострений у 508 пациентов с РА, получавших ГИБП. У 267 (52,5%) из них был зафиксирован хотя бы один такой эпизод. Оказалось, что прекращение приема ГК и снижение дозы до $\leq 2,5$ мг/сут. было связано

с более высоким риском рецидива активности РА: скорректированное отношение шансов (ОШ) составило 1,45 (95% ДИ: 1,13–2,24) и 1,37 (95% ДИ: 1,06–2,01) соответственно. При этом снижение дозы до $> 2,5$ мг/сут. не было связано со статистически значимым повышением риска обострения.

Недавно были опубликованы *post hoc* данные исследований BeSt и IMPROVED в отношении рецидива РА при отмене ранее назначенных ГК. В ходе программы BeSt сравнивалась эффективность 4 тактик дебюта терапии РА (длительность болезни — менее 2 лет), одна из которых предполагала комбинированное применение сБПВП и преднизолона 60 мг/сут. Исследование IMPROVED определяло терапевтическое действие при недавно выявленном РА или недифференцированном артрите комбинации МТ 25 мг/нед. + преднизолон 60 мг/сут. В обеих работах после достижения низкой активности РА предполагалось постепенное снижение дозы ГК вплоть до полной отмены через 6 мес. при значении $\text{DAS28} \leq 2,4$ в первом и $\text{DAS28} \leq 1,6$ во втором исследовании. Согласно полученным данным, после прекращения приема ГК в BeSt обострение РА возникло у 40% из 93 пациентов, в IMPROVED — у 39% из 400 пациентов [34].

Весьма наглядно данная проблема была продемонстрирована итогами исследования SEMIRA («Элиминация стероидов при РА»). В ходе этого исследования 259 пациентов с РА, у которых на фоне лечения тоцилизумабом и приема ГК в дозе 5–15 мг/сут. отмечалась низкая активность или ремиссия ($\text{DAS28} < 3,2$), были рандомизированы в 2 группы. В первой из них прием ГК в дозе 5 мг/сут. был продолжен, во второй доза ГК снижалась до полной отмены через 16 нед. В результате в первой группе индекс DAS28-COЭ (DAS28 с определением скорости оседания эритроцитов) практически не изменился — его динамика составила в среднем $-0,08$ (95% ДИ: $-0,27$ – $0,12$), а во второй группе DAS28-COЭ статистически значимо увеличился в среднем на $0,54$ (95% ДИ: $0,35$ – $0,73$; $p < 0,001$). Число успешных случаев лечения РА за период наблюдения (низкая активность и отсутствие обострений в течение 24 недель, а также отсутствие признаков надпочечниковой недостаточности), было статистически значимо выше у пациентов, продолжавших прием ГК [35] (рис. 2).

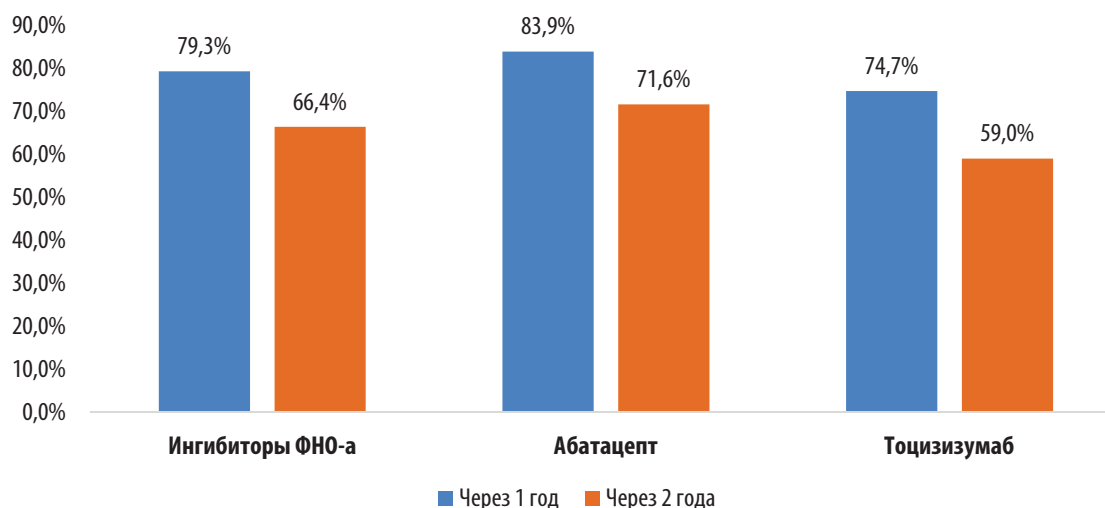


Рис. 1. Продолжение приема глюкокортикоидов у пациентов с ревматоидным артритом, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α ; $n=7551$), абатацепт ($n=2056$) и тоцилизумаб ($n=1473$): данные наблюдательных исследований TOCERRA и PANABA [31]

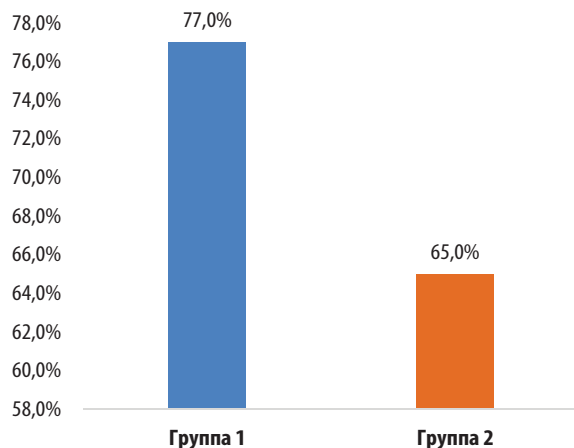


Рис. 2. Число успешных случаев лечения ревматоидного артрита (низкая активность + отсутствие рецидивов в течение 6 мес.) у 259 пациентов, получавших тоцилизумаб на фоне продолжения (группа 1) и прекращения (группа 2) приема преднизолона в дозе 5 мг/сут. (исследование SEMIRA) [35]

С другой стороны, постепенная отмена низкой дозы ГК у пожилых пациентов с РА, проводимая после завершения исследования GLORIA (см. выше), не привела к повышению частоты обострений заболевания. Так, общее число рецидивов у 76 больных, которым в течение 3 месяцев отменили преднизолон в дозе 5 мг/сут., статистически значимо не отличалось от их количества у 79 пациентов, составлявших группу плацебо (45% и 33% соответственно; $p=0,12$). Динамика DAS28 в среднем составила 0,2 и 0 пунктов соответственно ($p=0,12$) [36].

Заключение

Широкое и длительное применение ГК, несмотря на настоятельные рекомендации по снижению доз и про-

должительности использования противоревматических препаратов этого небезопасного класса, остается реально-стью современной ревматологической практики («маленький секрет большой ревматологии»). Комбинированное применение ГК и БПВП (включая ГИБП и иАК) позволяет более быстро снизить активность РА и эффективно устранить наиболее неприятные симптомы этого заболевания. Однако впоследствии прекратить прием ГК удастся далеко не всегда. По данным серии исследований, через 12–24 мес. после начала терапии ГИБП или иАК отказаться от использования ГК удастся в среднем у 30–40% пациентов. Кроме того, отмена ГК (особенно если исходно использовались высокие дозы) ассоциируется с повышением риска рецидива РА.

Тем не менее, ревматологи должны стремиться к сокращению использования ГК. Необходимость продолжения приема ГК (по крайней мере в дозе, превышающей 7,5 мг/сут. в эквиваленте преднизолона) нужно рассматривать как показатель неадекватности базисной терапии и как вынужденную — а главное, сугубо временную — меру. Вероятно, решение данной проблемы лежит в более активном и продуманном подборе БПВП, поиске предикторов ответа на различные таргетные средства и персонализации выбора и прекращения ГИБП/иАК.

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 в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kissin EY. The “dirty little secret” exposed in the 2013 EULAR recommendations for rheumatoid arthritis therapy. *Clin Ther*. 2014;36(7):1114–1116. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.06.012
- Cutolo M, Shoenfeld Y, Bogdanos DP, Gotelli E, Salvato M, Gunkl-Tóth L, et al. To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate. *Autoimmun Rev*. 2024;23(1):103437. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103437
- Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949;24(8):181–197.
- Hart FD, Clark CJ, Golding JR. Prednisone and prednisolone in the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1955;269(6898):998–1001. doi: 10.1016/s0140-6736(55)93429-2
- Bollet AJ, Black R, Bunim JJ. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *J Am Med Assoc*. 1955;158(6):459–463. doi: 10.1001/jama.1955.02960060017005
- Тареев ЕМ. Коллагенозы. М.: Медицина; 1965. [Tareev EM. Collagenoses. Moscow: Meditsina; 1965 (In Russ.).]
- Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz AM, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Systematic literature review. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(3):222–228. doi: 10.1016/j.reuma.2018.06.007
- Аронова ЕС, Белов БС, Грднева ГИ. К вопросу о безопасности применения глюкокортикоидов в терапии ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2023;17(3):89–95. [Aronova EA, Belov BS, Gridneva GI. Revisiting the question of the safety of glucocorticoids use of in the treatment of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):89–95 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-89-95
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108–1123. doi: 10.1002/art.41752
- Crowson LP, Davis JM 3rd, Hanson AC, Myasoedova E, Kronzer VL, Makol A, et al. Time trends in glucocorticoid use in rheumatoid arthritis during the biologics era: 1999–2018. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;61:152219. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152219
- Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):238–250. [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):238–250 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
- Pincus T, Cutolo M. Clinical trials documenting the efficacy of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1–2):46–50. doi: 10.1159/000362734

14. Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, Nordström D, Nurmo-hamed M, Gudbjornsson B, et al.; NORD-STAR study group. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: Phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ*. 2020;371:m4328. doi: 10.1136/bmj.m4328
15. Østergaard M, van Vollenhoven RF, Rudin A, Hetland ML, Heiberg MS, Nordström DC, et al.; NORD-STAR study group. Certolizumab pegol, abatacept, tocilizumab or active conventional treatment in early rheumatoid arthritis: 48-week clinical and radiographic results of the investigator-initiated randomised controlled NORD-STAR trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1286-1295. doi: 10.1136/ard-2023-224116
16. 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
17. Krause D, Mai A, Klaassen-Mielke R, Timmesfeld N, Trampisch U, Rudolf H, et al. The efficacy of short-term bridging strategies with high- and low-dose prednisolone on radiographic and clinical outcomes in active early rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(10):1628-1637. doi: 10.1002/art.42245
18. McWilliams DF, Thankaraj D, Jones-Diette J, Morgan R, Ifese-men OS, Shenker NG, et al. The efficacy of systemic glucocorticosteroids for pain in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):76-89. doi: 10.1093/rheumatology/keab503
19. Загребнева АИ, Симонова ЕН, Мезенова ТВ, Бурмистрова НБ, Гаврикова ЮА, Долгов ВВ, и др. Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19. *Современная ревматология*. 2022;16(6):73-79. [Zagrebneva AI, Simonova EN, Mezenova TV, Burmistrova NB, Gavrikova YuA, Dolgov VV, et al. Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic, Moscow experience. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):73-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-73-79
20. Амирджанова ВН, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Самигуллина РР, Мазуров ВИ, и др. Достижимы ли цели терапии у пациентов с ревматоидным артритом, получающих упадациитиниб в реальной клинической практике? *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):327-333. [Amirjanova VN, Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, Samigullina RR, Mazurov VI, et al. Are the goals of therapy achievable in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib in real clinical practice? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):327-333 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-327-333
21. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): Evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1580-1584. doi: 10.1136/ard.2008.092866
22. Nilsson AC, Christensen AF, Junker P, Lindegaard HM. Tumour necrosis factor- α inhibitors are glucocorticoid-sparing in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull*. 2011;58(4):A4257.
23. Alten R, Nüßlein H, Galeazzi M, Lorenz HM, Nurmohamed MT, Bensen WG, et al. Decreased use of glucocorticoids in biological-experienced patients with rheumatoid arthritis who initiated intravenous abatacept: Results from the 2-year ACTION study. *RMD Open*. 2016;2(1):e000228. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000228
24. Duquenne C, Wendling D, Sibilia J, Job-Deslandre C, Guillemin L, Benichou J, et al. Glucocorticoid-sparing effect of first-year anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis (CORPUS Cohort). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):638-646.
25. Fleischmann R, Wollenhaupt J, Cohen S, Wang L, Fan H, Bandi V, et al. Effect of discontinuation or initiation of methotrexate or glucocorticoids on tofacitinib efficacy in patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):203-214. doi: 10.1007/s40744-018-0093-7
26. Inoue M, Kanda H, Tateishi S, Fujio K. Factors associated with discontinuation of glucocorticoids after starting biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2020;30(1):58-63. doi: 10.1080/14397595.2018.1553264
27. Suzuki M, Kojima T, Takahashi N, Asai S, Terabe K, Kaneko A, et al. Higher doses of methotrexate associated with discontinuation of oral glucocorticoids after initiation of biological DMARDs: A retrospective observational study based on data from a Japanese multicenter registry study. *Mod Rheumatol*. 2021;31(4):796-802. doi: 10.1080/14397595.2021.1879428
28. Spinelli FR, Garufi C, Mancuso S, Ceccarelli F, Truglia S, Conti F. Tapering and discontinuation of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Sci Rep*. 2023;13(1):15537. doi: 10.1038/s41598-023-42371-z
29. Wallace BI, England BR, Baker JF, Rojas J, Sauer BC, Roul P, et al. Lowering expectations: Glucocorticoid tapering among veterans with rheumatoid arthritis achieving low disease activity on stable biologic therapy. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(9):437-442. doi: 10.1002/acr2.11584
30. Xie W, Huang H, Zhang Z. Dynamic characteristics and predictive profile of glucocorticoids withdrawal in rheumatoid arthritis patients commencing glucocorticoids with csDMARD: A real-world experience. *Rheumatol Ther*. 2023;10(2):405-419. doi: 10.1007/s40744-022-00527-9
31. Lauper K, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, Gottenberg JE, et al. Oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis initiating TNF-inhibitors, tocilizumab or abatacept: Results from the international TOCERRA and PANABA observational collaborative studies. *Joint Bone Spine*. 2024;91(2):105671. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105671
32. van Ouwkerk L, Palmowski A, Nevins IS, Buttgerit F, Verschueren P, Smolen JS, et al. Systematic literature review of observational cohorts and clinical trials into the success rate of glucocorticoid discontinuation after their use as bridging therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):937-943. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222338
33. Adami G, Fassio A, Rossini M, Bertelle D, Pistillo F, Benini C, et al. Tapering glucocorticoids and risk of flare in rheumatoid arthritis on biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). *RMD Open*. 2023;9(1):e002792. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002792
34. Maassen JM, Dos Santos Sobrin R, Bergstra SA, Goekoop R, Huizinga TWJ, Allaart CF. Glucocorticoid discontinuation in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis: A post-hoc analysis of the BeSt and IMPROVED studies. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1124-1129. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220403
35. 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
36. Almayali AAH, Boers M, Hartman L, Opris D, Bos R, Kok MR, et al. Three-month tapering and discontinuation of long-term, low-dose glucocorticoids in senior patients with rheumatoid arthritis is feasible and safe: Placebo-controlled double blind tapering after the GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1307-1314. doi: 10.1136/ard-2023-223977

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Полищук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Потапова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>