

Ю.В. Муравьев¹, Л.А. Муравьева²

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва,
²МУЗ ХЦГБ, Химки

ДИНАМИКА ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О БЕЗОПАСНОСТИ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Стероидная терапия трудна, сложна и опасна...Е.М. Тареев

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев murawyu@mail.ru
Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev murawyu@mail.ru

Безопасность лекарственного средства, согласно Федеральному закону «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ, это характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью.

Глюкокортикоиды (ГК) – аналоги кортизона, природного противовоспалительного гормона, синтезированного в 40-е годы XX в. Впервые в медицинской практике ГК был назначен с лечебной целью 29-летней замужней женщине, болевшей тяжелым, не отвечающим на применявшееся лечение ревматоидным артритом (РА) в течение 4,5 года [1]. 26 июля 1948 г. она была госпитализирована в клинику Мейо (г. Рочестер, штат Миннесота, США) с тугоподвижностью, припухлостью, болезненностью при пальпации и движении во многих суставах. На рентгенограммах отмечались деструктивные изменения головки правой бедренной кости (из-за чего она хромала) и менее выраженные изменения в других костях. СОЭ (по Вестергрэну) неуклонно нарастала с 75 мм/ч (27 июля) до 108 мм/ч (3 сентября). Больная продолжала добровольно принимать лактофенин, безуспешно пытаясь вызвать желтуху и таким образом достичь ремиссии. Учитывая ухудшающееся состояние больной, которая уже с трудом вставала с постели, с 21 сентября начато ежедневное внутримышечное (intragluteal) введение 100 мг 17-гидрокси-11-дегидрокортикостерона, называемого в то время «состав Е». Доза подбиралась эмпирически и была эквивалентна 20 мг преднизолона [1]. В течение первого дня никаких изменений не произошло, передвижение оставалось настолько болезненным, что больная только один раз смогла выйти из палаты. На другой день также не наблюдалось заметного улучшения, и только на третий день больная легко встала, отметив значительное уменьшение миалгии. Спустя неделю усилился аппетит, почти полностью исчезла скованность в суставах и мышцах и значительно уменьшились боли при пальпации и движении и даже припухлость. На 8-й день она в течение 3 ч ходила по городским магазинам, устала, но боли и ригидности суставов не было. Менструальный цикл начался 1 октября и не сопровождался обычным для больной обострением артрита. После 8-дневного применения 100 мг/сут состава Е дозу уменьшили до 50 мг/сут (получала 4 дня), а затем до 25 мг/сут (получала 10 дней), что сопровождалось постепенным нарастанием симптомов артрита, при этом СОЭ, медленно снизившаяся до 86 мм/ч, увеличилась до 118 мм/ч. В последующем состав Е был назначен 14 больным РА длительностью от 4,5 мес до 5 лет, также торпидным к предшествовавшей терапии [1]. Состояние всех больных было средней тяжести или тяжелым. Один с трудом передвигался, у второго были воспалены многие периферические суставы, третий пользо-

вался костылями в течение 7 мес, четвертый, девятый и десятый были прикованы к постели из-за обострения артрита, седьмой больной пользовался креслом-коляской. У двух больных рано возникли сгибательные контрактуры коленных суставов. Часть больных лечились амбулаторно, но им требовалась посторонняя помощь, чтобы встать с постели или выйти из туалета. Для контроля внутримышечные инъекции состава Е в ряде случаев заменяли инъекциями водного раствора холестерина (100 мг/сут в течение 6–24 дней). Период времени, когда это происходило, был не известен как больным, так и трем врачам, проводившим оценку результатов. У всех 14 больных уже через несколько дней применения ГК отмечалось заметное уменьшение скованности, боли в суставах при пальпации, движении и значительное улучшение их функции. Часто улучшался аппетит. Несколько больных на обычной диете прибавили в весе (15,1–21,5 фунта) за 1–2,5 мес лечения. СОЭ снижалась у всех больных, получавших ГК, но не всегда до нормальных показателей. У некоторых больных, несмотря на заметное клиническое улучшение, СОЭ не менялась в течение 3–9 дней. Анализ влияния отмены ГК после кратковременного применения проведен у 9 человек. У 8 из них симптомы вернулись или быстро выросли (в основном через 2–4 дня). СОЭ обычно быстро нарастала, иногда до более высоких цифр, нежели перед назначением ГК. Еще первые сообщения о применении ГК обращали внимание на то, что чрезмерные (excessive) дозы вызывают не только желательные, но и определенные нежелательные эффекты [1, 2]. В сентябре 1949 г. специальная группа исследователей приступила к изучению возможности длительного применения ГК при РА, надеясь получить ответы на такие вопросы, как [3]:

- Могут ли кортизон и гидрокортизон в течение длительного времени не вызывать неблагоприятных реакций?
- Полезно ли длительное применение ГК при артрите?
- Целесообразно ли длительное применение ГК?

В исследование были включены 44 больных, непрерывно получавших ГК более 100 дней (17 – более 200 дней, 9 – более 300 дней, 4 – более года). В целом отмечался хороший, часто отличный лечебный эффект. Только у 2 (4%) больных лечение ГК отменено из-за недостаточного эффекта. Поддерживающая суточная доза кортизона колебалась от 25 до 100 мг/сут, в среднем 50 мг/сут. У большинства больных частичная ремиссия сохранялась при дозе 50–75 мг/сут. В табл. 1 представлены неблагоприятные эффекты, наблюдавшиеся в период лечения этих 44 больных кортизоном.

Течение РА после отмены ГК было оценено у 24 больных (табл. 2).

В работе впервые установлен посткортизоновый синдром отмены как тяжелый рецидив артрита, сопровождающийся непропорционально тяжелой слабостью и скованностью, более выраженными, чем отмечалось до лечения ГК, заметной утомляемостью, анорексией, гипотензией, чувством большого разочарования и депрессии. Эти больные, выглядевшие несчастными, обычно не вставали с постели целыми днями и неделями, нуждаясь в посторонней помощи. Синдром отмены проходил в течение 2–8 нед. Довольные полезными результатами применения ГК, исследователи были очень разочарованы событиями, возникшими после их отмены. Рецидив артрита у 83%, в том числе с длительностью болезни <6 мес, даже после длительного (не менее года) лечения, тяжелый синдром отмены, трудности посткортизонавого восстановления уменьшили число энтузиастов длительного применения ГК. Предполагалось, что будут синтезированы ГК, которые позволят справиться с возникающими неблагоприятными реакциями. В дальнейшем был синтезирован ряд ГК, включая преднизолон, преднизон, триамсинолон, но оказалось, что и их применение в целом требует соблюдения таких же предосторожностей, как и применение первых ГК [4, 5]:

- Четкие показания для назначения, в частности, активный РА, не поддающийся проводимому лечению.
- До назначения должно быть проведено тщательное обследование, включая сбор специальных анамнестических данных, осмотр, лабораторное исследование, позволяющее обнаружить изменения, которые могут быть противопоказанием или осложнять применение ГК.
- Врачам следует проверять интервалы и регулярность применения, выявлять и проводить лечение неблагоприятных эффектов.

Таблица 1

Неблагоприятные эффекты в период лечения кортизоном

Эффект	Абс. число	%
Синдром Кушинга:		
круглое лицо	13	30
ожирение	8	18
гирсутизм	4	9
Нарушение обмена электролитов:		
отеки	22	50
гипокалиемия	4	9
Эндокринные нарушения:		
диабет	2	4
нарушение менструального цикла	8	32
симптомы менопаузы	5	20
Нервная система:		
бессонница	11	25
возбуждение	2	4
депрессия	1	12
Сердечно-сосудистые нарушения:		
тахикардия	16	36
повышение АД	14	32
телеангиэктазии	2	4
пурпура	5	11
желудочно-кишечные кровотечения	2	4
тромбоз сосудов нижних конечностей	2	4

- При появлении отеков как раннего проявления гиперкортицизма врачу следует провести поиск других признаков, таких как повышение аппетита, нарастание массы тела, гипертрихоз и округление лица, надключичные жировые подушки, повышение АД, нарушение менструального цикла, нарастание симптомов менопаузы.
- Следует учитывать, что гиперкортицизм может развиваться в результате длительного приема ГК.
- Дневную дозу ГК следует делить на три-четыре части и принимать каждые 6–8 ч. Отмена ГК должна проводиться постепенно.
- При необычных стрессах, таких как операции, серьезные инфекции, тяжелые травмы, необходим дополнительный прием ГК, чтобы избежать последствий надпочечниковой недостаточности.

Верхняя граница рекомендованных в тот период к безопасному применению доз ГК представлена в табл. 3.

В целом применение ГК, которые считались чудодейственными лекарствами («wonder drugs»), явилось прорывом в лечении РА, но в дальнейшем восторги от быстрого и яркого лечебного эффекта сменились разочарованием, обусловленным обременительными неблагоприятными реакциями, неизбежно возникавшими при длительном применении преднизолона даже в дозе 10 мг/сут [6]. Одно время эту дозу относили к низким, поскольку низкими считали дозы ГК ≤15 мг преднизолона или эквивалентные им [7]. В дальнейшем низкими стали считать дозы ГК ≤7,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон), средними – от 7,5 до 30 мг/сут и высокими >30 мг/сут [8].

Большинство ревматологов считают, что назначение ГК является универсальным методом лечения РА не больше, чем субтотальная гастрэктомия у всех больных язвой двенадцатиперстной кишки или даже назначение инсулина всем страдающим сахарным диабетом, хотя при каждом из этих состояний необходим тщательный учет соответствующих показаний [9] и возможных нежелательных эффектов (эйфория, бессонница, повышение аппетита, округление лица и отложение жира в других областях, акне, петехии, гипертрихоз, остеопороз – с переломами или без, повышение уровней липидов крови, обострение пептической язвы, подавление нормальных реакций на воспаление и инфек-

Таблица 2

Течение РА у 24 больных после отмены ГК

Состояние	Абс. число	%
Улучшение, сохранявшееся в течение 60–100 дней	4	17
Рецидив, в том числе через:	20	83
10 дней	6	25
10–20 дней	8	33
20–30 дней	4	17
30–60 дней	2	8
Временный гипoadrenalизм	10	40
Тяжелый синдром отмены	5	21
Отеки	3	12
Перелом бедра	2	8

цию, задержка натрия и гипокалиемия, гиперкортицизм). Оптимальный антиревматический эффект без гиперкортицизма достигается применением возможно малых доз ГК [5]. Опыт длительного применения ГК больными РА позволил осознать, что неблагоприятные эффекты возникают на меньших дозах, по сравнению с теми, которые ранее считались эффективными. Эти дозы значительно различаются в зависимости от возраста и пола. L.E. Ward и соавт. считали, что для женщин в постменопаузе максимальными дозами являются 20–30 мг/сут кортизола или 3,5–5 мг/сут преднизолона. Для женщин до менопаузы верхняя граница колеблется от 30 до 37,5 мг/сут кортизола или 5–6,5 мг/сут преднизолона. Мужчины, по мнению этих авторов, должны получать не более 37,5–50 мг/сут кортизола или 6–9 мг/сут преднизолона для того, чтобы избежать гиперкортицизма. В то время опыт клиники Мейо показал, что ГК контролируют активное ревматоидное воспаление в дозах, не вызывающих неблагоприятных эффектов у 50–60% больных, имеющих показания для их назначения, и неэффективны у 15%. В конце первой декады XXI в. стало ясно, что в среднем 30% больных не отвечают даже на высокие дозы ГК; более того, у ряда больных после кажущегося вначале лечебным эффектом ГК постепенно развивается резистентность [10–12]. Применение ГК вызывает атрофию надпочечников, тяжесть которой пропорциональна длительности применения [13–15]. Дегрануляция базофильных клеток гипофиза также коррелирует с длительностью лечения и дозой ГК [16]. Спустя 15 лет после первого опыта применения ГК у больных РА вспышку надежды на решение многих проблем болезни сменила грустная картина кратковременной пользы в обмен на слишком значительные нежелательные эффекты [17]. Длительное лечение вскоре обнаружило неблагоприятные эффекты, которые вынудили одних клиницистов вообще отказаться от применения ГК при РА, а других – согласиться на менее полный контроль болезни малыми дозами, но с большей безопасностью [18]. Считалось, что если дозы преднизолона не превышают 5–7,5 мг/сут, лечение ГК допустимо при относительно ранних и легких случаях РА, оказывая при этом симптоматический эффект. В табл. 4 представлена эволюция частоты назначения и применявшихся доз преднизолона при РА в 50-е и 60-е годы XX в. [17].

Постепенно системное назначение ГК, обычно пероральный прием преднизолона, стало занимать в лечении РА весьма ограниченное место и только по специаль-

Таблица 3

Рекомендуемые верхние границы доз ГК при РА

Больные	Кортизон, мг	Гидрокортизон, мг	Преднизолон, мг
Женщины до менопаузы	30	25	6
Женщины в постменопаузе	40	35	8
Мужчины	50	45	10

ным показаниям, например при резистентном ирите (при ювенильных артритях), прогрессирующей ревматоидной нейропатии, экссудативном перикардите, когда другие противовоспалительные препараты не эффективны. В то же время дневную дозу, превышающую 7,5 мг преднизолона, не рекомендовалось назначать из-за риска неотвратимых неблагоприятных эффектов, включая подавление функции надпочечников [19]. У здоровых людей уровень циркулирующего кортизола регулируется механизмом обратной связи оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники (ГГН) и повышение уровня кортизола плазмы вызывает уменьшение секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. Синтетические ГК действуют таким же образом. При этом степень и выраженность гипофизарно-надпочечниковой недостаточности зависят от вида ГК, дозы и времени применения. Подавление функции коры надпочечников, вызванное однократным приемом ГК, представляет собой физиологический ответ, и эндогенный кортизол будет секретироваться в прежнем количестве, как только уменьшится уровень циркулирующего синтетического ГК. Применение ГК дробными дозами в течение дня вызывает повторные эпизоды подавления функции коры надпочечников, что может при длительном лечении вызывать хроническую надпочечниковую недостаточность, которая спонтанно, после отмены ГК, не восстанавливается. Это вызывает большую озабоченность, нежели другие неблагоприятные эффекты ГК, тем более что риск, связанный с возникшими изменениями, сохраняется до года и больше после отмены ГК [20]. Для предупреждения этого неблагоприятного эффекта ГК назначают по альтернативным дням и реже [21, 22]. Прерывистое лечение ГК позволяет избежать (хотя и не всегда) подавления функции надпочечников, сохраняя достаточный лечебный эффект при бронхиальной астме, нефротическом синдроме, но менее подходит для РА из-за нарастания суставного синдрома в свободные от приема дни.

Достигнув определенного консенсуса в понимании необходимости назначения минимальных доз ГК, специа-

Таблица 4

Динамика назначения и дозы преднизолона при РА

Показатель	Годы							
	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961
Число новых случаев РА	62	82	116	104	118	119	153	101
Число леченных преднизолоном	2	5	11	13	49	49	65	54
Доза, мг/сут:								
<10	0	0	0	1	43	46	57	51
10–19	1	3	3	11	6	30	8	3
≥20	1	2	8	1	0	0	0	0

листы до настоящего времени продолжают обсуждать время суток, оптимальное для их применения. Согласно многочисленным данным, уровень кортизола у больных РА недостаточен для контроля воспалительного процесса и противовоспалительная регуляция оси ГГН относительно неэффективна [23–25]. Вопрос, имеют ли больные РА дефект оси ГГН, впервые возник в 1950 г., когда лечение ГК обеспечило яркое улучшение симптомов. Вначале возникла гипотеза, что это обусловлено сниженной способностью больных синтезировать достаточное количество эндогенного ГК, но интенсивные исследования в течение нескольких последующих десятилетий не обнаружили каких-либо значительных дефектов активности оси ГГН при РА по сравнению со здоровыми людьми [26–28]. Раннему подъему уровня кортизола при РА предшествует повышение уровня провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ) 6, который играет разностороннюю роль в его патогенезе, способствуя возникновению боли, припухлости, утренней скованности. ИЛ 6 стимулирует ось ГГН, что приводит к повышению уровня кортизола и подавлению артрита [29–30]. У больных РА не происходит соответствующего повышения уровня ГК в ответ на повышенную секрецию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ 1 и 6, фактор некроза опухоли α (ФНО α). Другими словами, ответ оси ГГН при РА оказывается недостаточным именно потому, что выработка ГК остается в пределах нормальных значений. Убедительные признаки большой дисфункции циркадной оси ГГН пока не обнаружены. Тем не менее состояние оси ГГН во многом определяется уровнем цитокинов и активностью болезни, что следует учитывать при планировании лечения [31]. В недавних исследованиях установлено, что нарастающий ночной выброс ИЛ 6 у больных РА начинается за 3 ч до роста выброса кортизола и достигает пика в среднем к 08:00, на 40 мин раньше кортизола [32].

Этим и объясняется связь между ночным подъемом ИЛ 6 и циркадным ритмом симптомов РА, в частности, утренней скованностью, оказывающей выраженное влияние на качество жизни и работоспособность больных [33]. Такое заключение может иметь большое значение для подбора дозы и времени приема ГК, поскольку показанием для назначения низких доз ГК больным РА давно считалась выраженная утренняя скованность, не отвечающая на стандартное лечение [34]. Кроме того, применение ГК между 06:00 и 08:00 можно считать слишком поздним, поскольку к этому времени ночной патологический процесс уже инициировал воспаление [35, 36].

Поэтому возникло предположение, что лучшего лечебного эффекта можно добиться, предупреждая повышение уровня провоспалительных цитокинов, нежели проводя лечение симптомов, уже вызванных таким повышением. В специальном исследовании было подтверждено, что прием низких доз преднизолона в 02:00 оказывает более выраженное влияние на подавление утренней скованности и боли в суставах, нежели обычный утренний прием [79]. Для удобства больных был синтезирован модифицированный преднизолон (nighttime-release). Если его принять перед сном, выход преднизолона произойдет через 4 ч, в среднем к 02:00, т. е. перед подъемом уровня цитокинов [37–39]. При этом не следует забывать, что по стоимости модифицированный преднизолон значительно превосходит обычный.

Первые работы рекомендовали однократный утренний прием ГК как эффективный и безопасный [40]. В дальнейшем отмечалось, что ряду больных РА необходим ночной прием ГК для контроля утренней скованности [41, 42]. Некоторые авторы считали, что влияние на боль, скованность и подавление оси ГГН не зависят от времени приема низкой дозы ГК [43]. Другие исследователи обнаружили, что ночное применение ГК более эффективно влияет на утреннюю скованность, нежели утренний прием, и показали, что применение ГК перед сном (поздно вечером), когда секреция кортизола низкая, вызывает более глубокое и продолжительное подавление функции надпочечников, чем такая же доза, принятая утром [44, 45]. Третьи считают, что АКТГ имеет две фазы секреции в течение 24 ч и только одна, ограниченная ночью, высокочувствительна к эффекту обратной связи экзогенных ГК [46]. Поэтому лучше назначать ГК однократно утром. В дальнейшем в двойном слепом исследовании установлено, что вечерний прием небольших доз преднизолона (5,8 мг) эффективнее влиял на утреннюю скованность, нежели утренний [47]. Еще в одном исследовании было показано, что нарушение дневного ритма секреции кортизола было связано с общей дозой ГК и длительностью терапии, а не с суточной дозой и ритмом лечения. Больные, получавшие триамсинолон, дексаметазон и бетаметазон, чаще имели нарушения дневного ритма се-

Таблица 5

Неблагоприятные реакции ГК

Органы/ткани	Неблагоприятные реакции
Надпочечники	Атрофия надпочечников, синдром Кушинга
Сердечно-сосудистая система	Дислипидемия, артериальная гипертензия, васкулит
Центральная нервная система	Изменение поведения, познавательной способности, настроения (например, индуцированный ГК психоз), церебральная атрофия
Желудочно-кишечный тракт	Желудочно-кишечные кровотечения, панкреатит, пептические язвы
Иммунная система	Широкая иммуносупрессия, активация латентных вирусов
Кожные покровы	Атрофия, замедленное заживление ран, эритема, гипертрихоз, околотростной дерматит, петехии, ГК-индуцированные акне, стрии, телеангиэктазии
Костно-мышечная система	Пороз костей, атрофия мышц, остеонекроз, замедление роста костей
Глаза	Катаракта, глаукома
Почки	Задержка натрия, выделение калия
Репродуктивная система	Замедление полового развития, внутриутробного роста; гипогонадизм

креции кортизола, нежели получавшие преднизолон или метилпреднизолон [48]. Недавно опубликованы данные о том, что применение модифицированного преднизолона не влияет на функцию надпочечников в течение 12 мес, и предполагается, что его применение позволит улучшить лечебный эффект низких доз ГК при РА [49]. Известно, что преднизолон оказывает противовоспалительный эффект, уменьшая боль и скованность на 6–10 ч, затем эффект угасает. Поэтому если значительная боль и скованность беспокоят больного ночью или утром, то врач может раздробить таблетку преднизолона и назначить 2,5 или 3 мг утром и 2,5 или 2 мг вечером либо использовать таблетки по 1 мг – 3 утром и 2 вечером. Длительное лечение ГК связано с возникновением большого числа неблагоприятных реакций (табл. 5); кроме того, довольно долго бытовало мнение, что лечение ГК вызывает только временное симптоматическое улучшение, с опасностью развития привыкания и необходимостью постоянного повышения дозы для сохранения этого эффекта. Поэтому считалось, что к назначению ГК больным РА следует относиться как к последнему средству, а о квалификации врача можно судить по частоте их применения [50].

В связи с этим с 1950 по 1980 г. ГК рекомендовалось назначать больным РА только в качестве «переходной терапии» («bridging-therapy») до начала действия базисного противовоспалительного препарата (БПВП), или при тяжелом обострении, или при угрожающем жизни васкулите. При РА важно различать два разных аспекта болезненного процесса. Первый – это клинические симптомы воспаления, которые могут быть подавлены нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Второй – прогрессирующая деструкция суставов, которая может быть подавлена БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Оба процесса взаимосвязаны, но в некоторой степени протекают независимо друг от друга и могут по-разному отвечать на проводимое лечение. ГК быстро уменьшают клинические симптомы воспалительного процесса, особенно значительно – в течение первых месяцев лечения, но влияние на образование костных эрозий становится очевидным только после более продолжительного периода времени [51].

В 80-е годы XX в. началась переоценка отношения к ГК, основанная на понимании тяжести отдаленных исходов РА и клиническом опыте, показавшем относительную безопасность низких доз этих препаратов [52–55]. В США до 75% больных РА регулярно применяют ГК в сочетании с другими лекарственными препаратами, в Европе таких больных около

25%, хотя роль ГК была пересмотрена в Европе за последнее десятилетие [56]. В странах «третьего мира» ГК применяются очень широко, поскольку они дешевы и доступны, часто отпускаются без рецепта [57]. Официальная точка зрения, изложенная в руководствах по обе стороны Атлантики, схожа и отражает сохраняющееся сопротивление применению ГК. В рекомендациях по лечению больных РА Американской коллегии ревматологов (2002) указано: «Низкие дозы ГК перорально (10 мг/сут преднизолона и менее) высоко эффективны в облегчении симптомов у больных активным РА» [58]. Больные, страдающие от активного РА, могут получить заметное и эффективное улучшение в течение нескольких дней после начала применения ГК. Часто вызывающий страдания синовит может рецидивировать при прекращении применения ГК, даже если больные получают лечение одним или несколькими БПВП. Поэтому многие больные РА функционально зависят от ГК и длительно применяют их.

Таблица 6

Рекомендации EULAR по применению ГК

Предложение
1a. Неблагоприятные эффекты лечения ГК следует рассматривать и обсуждать с больным до начала лечения 1b. Рекомендацию применения ГК следует подкрепить информацией о контроле лечения ГК 1c. Если ГК назначаются на более продолжительный период, следует создать для каждого больного «глюкокортикоидную карту» с указанием даты начала лечения, начальной дозы, последующего снижения и поддерживающей дозы
2a. Начальная доза, снижение дозы и длительность применения ГК зависят от основного РЗ, активности болезни, факторов риска и индивидуального ответа больного 2b. Выбирая время приема, важно учесть циркадный ритм как заболевания, так и секреции ГК
3. После принятия решения о применении ГК следует оценить сопутствующие заболевания и факторы риска развития неблагоприятных реакций и провести соответствующее лечение при наличии показаний (артериальная гипертензия, диабет, пептическая язва, недавние переломы костей, глаукома или катаракта, текущие – хронические – инфекции, дислипидемия и одновременное применение НПВП)
4. При длительном назначении поддерживающие дозы ГК должны быть минимальными, в период ремиссии или низкой активности следует попытаться снизить дозу ГК; регулярно проверять обоснованность дальнейшего назначения ГК
5. В период лечения больным следует контролировать массу тела, артериальное давление, периферические отеки, сердечную деятельность, липиды сыворотки, глюкозу крови и/или мочи, внутриглазное давление в зависимости от индивидуальных факторов риска, дозы ГК и длительности их применения
6a. Если больной начинает принимать преднизолон в дозе $\geq 7,5$ мг /сут или продолжает принимать преднизолон дольше 3 мес, следует прописать кальций и витамин D 6b. Антирезорбтивное лечение бисфосфонатами для уменьшения риска глюкокортикоидного остеопороза следует обосновывать наличием факторов риска, включая результаты измерения минеральной плотности костной ткани
7. Больным, получающим ГК и НПВП, следует назначить гастропротективные препараты, такие как ингибиторы протонного насоса или мизопростол, либо перевести их на селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2)
8. Всем больным, получающим ГК >1 мес, которым будет проводиться хирургическое лечение, необходима достаточная заместительная терапия ГК, с тем чтобы скомпенсировать потенциальную недостаточность надпочечников
9. Назначение ГК в период беременности не связано с дополнительным риском для матери и ребенка
10. Детям, получающим ГК, необходимо регулярно контролировать рост и рассматривать возможность применения гормона роста в случаях нарушения роста

Исследования, показавшие, что низкие дозы ГК обладают болезнью-модифицирующим потенциалом, способствовали возобновлению дискуссии о соотношении их вреда и пользы при РА [59, 60], тем более что распространенность и тяжесть неблагоприятных реакций ГК и их отрицательное влияние на исходы РА пока еще изучены недостаточно [56, 61]. Совсем недавно было показано, что применение ГК больными РА связано с дозозависимым повышением риска развития серьезных инфекций [62]. Однако современная литература по этому вопросу противоречива, и неправильное применение ГК может привести к увеличению числа неблагоприятных реакций [63]. Поэтому EULAR разработаны рекомендации по применению ГК при ревматических заболеваниях (РЗ) [64], они приведены в табл. 6.

До начала лечения рекомендуется рассмотреть и обсудить с больным неблагоприятные эффекты лечения ГК. Результаты анализа неблагоприятных эффектов ГК, охватившего 963 больных РЗ, главным образом РА, представлены в табл. 7. Каждая группа неблагоприятных эффектов оценивалась из расчета на 100 пациенто-лет. Средняя доза ГК составляла 8 мг, средний период лечения — 19,6 мес [64].

При назначении ГК на длительный срок каждого больного следует обеспечить «глюкокортикоидной картой» с данными начала лечения, начальной дозой, с последующим режимом уменьшения и отработкой поддерживающей дозы.

В ряде сообщений отмечено базисное действие при РА даже низких доз преднизолона, равных 5–7,5 мг/сут [59, 65, 66]. Это представляет особый интерес, поскольку назначение преднизолона в дозе 10 мг/сут связано со значительными неблагоприятными эффектами, включая остеопороз и увеличение смертности [53, 67–69], тем более что в специально проведенной работе показано, что применение низких (<5 мг/сут) доз преднизолона дольше 6 мес позволяет избежать нарастания случаев синдрома Кушин-

га, отеков нижних конечностей и повышения массы тела, такая же доза является пограничной для индукции катаракты, а глаукома возникает при назначении преднизолона в дозе >7,5 мг/сут [70]. В то же время в двойном слепом исследовании установлен лечебный эффект преднизолона в дозе 1–4 мг [71]. Последнее представляется чрезвычайно важным, поскольку почти за два десятилетия до проведения этой работы было установлено, что у здоровых взрослых добровольцев продукция кортизола составляет 5,7 мг/м²/сут [80]. В пересчете на преднизолон этот показатель будет равен примерно 1,1 мг/м²/сут, т. е. в среднем 2 мг/сут. Интересно, что у здоровых детей и подростков суточная продукция кортизола не зависит от пола и в среднем равна 6,8±1,9 мг/м² [81], т. е. сопоставима с показателями взрослых.

Частота применения ГК в XXI в. продолжает нарастать, так в США ежегодно выписывается до 10 млн новых рецептов, размер продаж в среднем достиг 10 млрд долларов США в год [72]. Большое международное многоцентровое исследование показало, что 60% больных РА получают низкие дозы ГК, эквивалентные в среднем 6,6 мг/сут преднизолона [73]. Очевидно, поэтому только в 2010 г. опубликовано несколько новых рекомендаций по использованию ГК в клинической практике [74–76]. Кроме того, в последних рекомендациях EULAR по профилактике сердечно-сосудистого риска при РА подчеркивается, что ГК следует назначать в наименьших дозах [82]. Объясняется это тем, что теоретически ГК могут отрицательно влиять на обмен липидов, глюкозы, продукцию инсулина, повышать артериальное давление и способствовать ожирению [83–85]. Однако имеются указания, что ГК, подавляя воспаление, могут снижать риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, парадоксально нормализуя обмен углеводов и липидов [86, 87]. Интересно, что такие прогностические факторы развития инфаркта миокарда и инсульта, как общий холестерин и триглицериды, весьма значимы у больных без РА, но у больных РА имеют

ограниченное значение [89]. В целом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше при длительном применении более высоких доз ГК [88]. Поэтому применение низких доз ГК (<7,5 мг/сут), подавляя воспаление, может оказаться полезным в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний [90].

Таким образом, спустя более 60 лет после синтеза кортизона, ГК по-прежнему относятся к числу наиболее значимых лекарственных препаратов для лечения широкого круга ревматических болезней, в том числе РА. Однако частое и длительное их применение влияет на разнообразные ключевые биологические функции, вызывая тяжелые, иногда необратимые неблагоприятные эффекты, на предотвращение которых направлены значительные усилия. В этом плане весьма перспективными представляются работы с применением растительных модуляторов рецепторов ГК [77, 78].

Таблица 7

Результаты анализа неблагоприятных эффектов у больных, получавших ГК

Неблагоприятные эффекты	Медиана (25-й; 75-й процентиля) НЭ /100 пациенто-лет
Сердечно-сосудистые (дислипидемия, нарушение водного и электролитного обмена, отеки, нарушение функции почек и сердца, гипертонзия)	15 (3; 28)
Инфекции (вирусные, бактериальные, кожные)	15 (3; 15)
Желудочно-кишечные (пептические язвы, панкреатит)	10 (4; 20)
Психологические и поведенческие (минимальные нарушения настроения, стероидный психоз)	9 (2; 236)
Эндокринные и метаболические (нарушение толерантности к глюкозе и диабет, перераспределение жира, подавление секреции гормонов)	7 (3; 34)
Дерматологические (кожная атрофия, акне, гирсутизм, алопеция)	5 (2; 80)
Мышечно-скелетные (остеопороз, остеонекроз, миопатия)	4 (3; 9)
Офтальмологические (глаукома, катаракта)	4 (0; 5)

1. Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocortisone; compound E) and the pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949;24:181.
2. Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F. Adrenocortical Hormone in Arthritis: Preliminary Report. *Ann Rheum Dis* 1949;8:97–104.
3. Freinberg R.H., Traeger C.H., Patterson M. et al. Problems of prolonged cortisone treatment for rheumatoid arthritis. *JAMA* 1951;147:1538–43.
4. Ward L.E., Polley H.F., Slocumb C.H., Hench P.S. Cortisone in treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA* 1953;152:119–2.
5. Ward L.E., Polley H.F., Power M.H. et al. Prednisolone in rheumatoid arthritis: Metabolic and clinical effects. *Ann Rheum Dis* 1958;17:145–59.
6. Bollet A.J., Black R., Bunim J.J. Major undesirable effects resulting from prednisolone and prednisone. *JAMA* 1955;158:459–63.
7. Criswell L.A., Saag K.G., Sems K.M. et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001158.
8. Buttgerit F., Da Silva J.A.P., Boers M. et al. Standardized nomenclature for glucocorticoid dosage and glucocorticoid treatment regimes: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61:718–22.
9. Polley H.F. Present therapeutic status of cortisone and its derivatives, with special reference to rheumatic diseases. *Br Med J* 1956;2:1253–9.
10. Sliwinska-Stanczyk P., Pazdur J., Ziolkowska M. et al. The effect of methylprednisolone on proliferation of PBMCs obtained from steroid-sensitive and steroid-resistant rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2007;36:167–71.
11. Kirwan J.R. Glucocorticoid resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007;36:165–6.
12. Kirwan J., Power L. Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:233–7.
13. Ingle D.J., Kendall E.C. Atrophy of the adrenal cortex of the rat produced by the administration of large amounts of cortin. *Science* 1937;86:245.
14. Salassa R.M., Bennett W.A., Keating F.R. Jr., Sprague R.G. Postoperative adrenal cortical insufficiency; occurrence in patients previously treated with cortisone. *J Am Med Assoc* 1953;152:1509–15.
15. Bennett W.A. Histopathological alterations of adrenal and anterior pituitary glands in patients treated with Cortisone. *J Bone Jt Surg* 1954;36:867.
16. Kilby R.A., Bennett W.A., Sprague R.G. Anterior pituitary glands in patients treated with cortisone and corticotropin *J Path* 1957;33:155.
17. De Andrade J.R., McCormick J.N., Hill A.G.S. Small doses of prednisolone in the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1964;23:158–62.
18. Ward L.E. Precautions in the use of cortisone for treatment of rheumatic diseases. *Minn Med* 1955;38:304–8.
19. Bluestone R. Rheumatoid arthritis. Medical management. *Br Med J* 1970;4:602–4.
20. Bayliss R.I. Surgical collapse during and after corticosteroid therapy. *Br Med J* 1958;18(2):935–6.
21. Adams D.A., Gold E.M., Gonick H.C., Maxwell M.H. Adrenocortical function during intermittent corticosteroid therapy. *Ann Intern Med* 1966;64:542–51.
22. Fleisher D.S. Pituitary-adrenal responsiveness after corticosteroid therapy in children with nephrosis. *J Pediatr* 1967;70:54–9.
23. Dekkers J.C., Godaert G.L., van Doornen L.J. et al. Diurnal rhythm of salivary cortisol levels in patients with recent-onset rheumatoid arthritis *Arthr Rheum* 2000;43:464–7.
24. Bijlsma J.W., Cutolo M., Masi A.T., Chikanza I.C. The neuroendocrine immune basis of rheumatic diseases. *Immunol Today* 1999;20:298–301.
25. Cutolo M., Foppiani L., Prete C. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 1999;26:282–8.
26. Harbuz M.S., Jessop D.S. Is there a defect in cortisol production in rheumatoid arthritis? *Rheumatology* 1999;38:298–302.
27. Crofford L.J., Kalogeras K.T., Mastorakos G. et al. Circadian relationships between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1279–83.
28. Straub R.H., Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthr Rheum* 2007;56:399–408.
29. Kirschbaum C., Hellhammer D.H. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 1989;22:150–69.
30. Schmidt-Reinwald A., Pruessner J.C., Hellhammer D.H. et al. The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sci* 1999;64:1653–60.
31. Jessop D.S., Harbuz M.S. A defect in cortisol production in rheumatoid arthritis: why are we still looking? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1097–100.
32. Perry M.G., Kirwan J.R., Jessop D.S. et al. Overnight variations in cortisol, interleukin 6, tumour necrosis factor alpha and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:63–8.
33. Westhoff G., Buttgerit F., Gromnica-Ihle E. et al. Morning stiffness and its influence on early retirement in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:980–4.
34. Barnes C.G. Rheumatoid arthritis. In: Currey H.L.F., ed. *Masoni and Currey's Clinical Rheumatology*. London: Pitman Medical, 1980.
35. Khurana R., Berney S.M. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology* 2005;12:153–65.
36. Straub R.H., Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthr Rheum* 2007;56:399–408.
37. Buttgerit F., Doering G., Schaeffler A. et al. Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1275–80.
38. Jacobs J.W., Bijlsma J.W. Modified release prednisone in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1257–9.
39. Kirwan J.R., Clarke L., Hunt L.P. et al. Effect of novel therapeutic glucocorticoids on circadian rhythms of hormones and cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:127–33.
40. Di Raimondo V.C., Forsham P.H. Some clinical implications of spontaneous diurnal variation in adrenal cortical secretory activity. *Am J Med* 1956;21:321–3.
41. Myles A.B., Daly J.R. Corticosteroid and ACTH treatment: principles and problems. London: Arnold, 1974;66–81.
42. Klinefelter H.F., Winkenwerder W.L., Bledsoe T. Single daily dose prednisone therapy. *JAMA* 1979;241:2721–3.
43. Kowanko I.C., Pownall R., Knapp M.S. et al. Time of day of prednisolone administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982;41:447–52.
44. Nugent C.A., Ward J., MacDiarmid W.D. et al. Glucocorticoid toxicity: single contrasted with divided daily doses of prednisolone. *J Chron Dis* 1965;18:323–32.
45. Nichols T., Nugent C.A., Tyler F.H. Diurnal variation in suppression of adrenal function by glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:343–9.
46. Ceresa F., Angeli A., Boccuzzi G., Molino G. Once-a-day neurally stimulated and basal ACTH secretion phases in man and their response to corticoid inhibition. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:1074–82.
47. De Silva M., Binder A., Hazleman B.L. The timing of prednisolone dosage and its effect on morning stiffness in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:790–3.

48. Jasani M.K., Diver M.J., Bell A.M. Some clinical observations on the diurnal rhythm of plasma cortisol (11-OHCS) in patients with rheumatoid arthritis treated with oral corticosteroid drugs. *Curr Med Res Opin* 1974;2:373–86.
49. Alten R., Dörring G., Cutolo M. et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone. *J Rheumatol* 2010;37:2025–31.
50. Schäcke H., Döcke W.D., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23–43.
51. Bijlsma J.W., Straub R.H., Masi A.T. et al. Neuroendocrine immune mechanisms in rheumatic diseases. *Trends Immunol* 2002;23:59–66.
52. Scott D.L., Grindulis K.A., Struthers G.R. et al. Progression of radiological changes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:8–17.
53. Pincus T., Brooks R.H., Callahan L.F. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120:26–34.
54. Pincus T., Callahan L.F., Sale W.G. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthr Rheum* 1984;27:864–72.
55. Wilske K.B., Healey L.A. Remodeling the pyramid – a concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989;16:565–7.
56. Bijlsma J.W., Boers M., Saag K.G., Furst D.E. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1033–7.
57. Kalla A.A., Tikly M. Rheumatoid arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:863–75.
58. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthr Rheum* 2002;46:328–46.
59. Kirwan J.R. The effects of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142–6.
60. Kirwan J.R., Bijlsma J.W., Boers M., Saag K.G. Effect of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD006356.
61. Conn D.L. Resolved: low-dose prednisone is indicated as a standard treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res* 2001;45:462–7.
62. Grijalva C.G., Kaltenbach L., Arbogast P. G. et al. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:82–90.
63. Pensabeni-Jasper T., Panush R.S. Review: corticosteroid usage: observations at a community hospital. *Am J Med Sci* 1996;311:234–9.
64. Hoes J.N., Jacobs J.W.G., 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.
65. Wassenberg S., Rau R., Steinfeld P. et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:3371–80.
66. Svensson B., Boonen A., Albertsson K. et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthr Rheum* 2005;52:3360–70.
67. Saag K.G., Koehnke R., Caldwell J.R. et al. Low-dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115–23.
68. Laan R.F., van Riel P.L., van de Putte L.B. et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963–8.
69. Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1994;37:481–94.
70. Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E. et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1119–24.
71. Pincus T., Swearingen C.J., Luta G., Sokka T. Efficacy of prednisone 1–4 mg/day in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled withdrawal clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1715–20.
72. Schacke H., Docke W.D., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23–43.
73. Fleischmann R.M., Schechtman J., Bennett R. et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2003;48:927–34.
74. Dernis E., Ruysen-Witrand A., Mouterde G. et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis – practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2010;77:451–7.
75. Ruysen-Witrand A., Claudepierre P., Schaevebeke T. et al. Indications of glucocorticoids in early arthritis and rheumatoid arthritis: Recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2010, Jul 1 [Epub. ahead of print].
76. Van der Goes M.C., Jacobs J.W., Boers M. et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1913–9.
77. Rosen J., Miner J.N. The Search for Safer Glucocorticoid Receptor Ligands. *Endocrine Reviews* 2005;26:452–64.
78. Gossye V., Elewaut D., Van Beneden K. et al. A plant-derived glucocorticoid receptor modulator attenuates inflammation without provoking ligand-induced resistance. *Ann Rheum Dis* 2010;69:291–6.
79. Arvidson N.G., Gudbjörnsson B., Larsson A., Hällgren R. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:27–31.
80. Esteban N.V., Loughlin T., Yergey A.L. et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:39–45.
81. Linder B.L., Esteban N.V., Yergey A.L. et al. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990;117:892–6.
82. Peters M.J.L., Symmons D.P.M., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31.
83. Da Silva J.A.P., Jacobs J.W.G., Kirwan J.R. et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285–93.
84. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:867–74.
85. Panoulas V.F., Douglas K.M.J., Stavropoulos-Kalinoglou A. et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:72–5.
86. Hällgren R., Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 1983;213:351–5.
87. Boers M., Nurmohamed M.T., Doelman C.J.A. et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:842–5.
88. Wei L., MacDonald T.M., Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764–70.
89. Semb A.G., Kvien T.K., Aastveit A.H. et al. Extended report: Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1996–2001.
90. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2009;5:85–6.

Поступила 26.11.10