

Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов

Насонов Е.Л.

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: Евгений Львович Насонов;
sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov;
sokrat@irramn.ru

Поступила 14.05.15

Несмотря на большие достижения в лечении ревматоидного артрита (РА), связанные с разработкой новых методов ранней диагностики, внедрением в клиническую практику широкого спектра инновационных лекарственных препаратов и особенно совершенствованием стратегии их применения, глюкокортикоиды (ГК) по-прежнему остаются важнейшим компонентом фармакотерапии этого заболевания в реальной клинической практике. В данной публикации, которая является продолжением серии статей, посвященных обсуждению основных положений рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2013 г., касающихся лечения раннего РА, речь пойдет о месте ГК. Анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что применение ГК при РА следует зарезервировать за пациентами с высокой активностью воспалительного процесса, имеющими факторы, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, но при отсутствии факторов риска нежелательных реакций (НР) и, разумеется, противопоказаний для терапии ГК. В течение всего времени применения ГК необходим тщательный мониторинг НР, который следует проводить согласно рекомендациям EULAR. Предполагается, что более широкое применение комбинированной терапии метотрексатом и ГК на ранней стадии РА позволит улучшить прогноз, по крайней мере у части пациентов, и добиться существенного снижения «стоимости» болезни, за счет как уменьшения риска инвалидности, так и потребности в назначении дорогостоящих генно-инженерных биологических препаратов и протезировании суставов. Все это вместе взятое подтверждает актуальность включения положения о возможности применения ГК в Рекомендации по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (2014).

Ключевые слова: базисные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; метотрексат; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238–250.

NEW GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS (EULAR, 2013): THE PLACE OF GLUCOCORTICOIDS Nasonov E.L.

Despite major advances in the management of rheumatoid arthritis (RA), which are associated with the development of new methods for its early diagnosis, the clinical introduction of a wide range of innovative medications and particularly the improvement of a strategy for their use, glucocorticoids (GC) still remain the most important component of pharmacotherapy for this disease in real clinical practice. This publication that is a continuation of a series of papers devoted to the discussion of the main points of the 2013 European League against Rheumatism (EULAR) guidelines for the treatment of early RA, deals with the place of GC. An analysis of available data suggests that GC should be reserved for patients showing a high activity of the inflammatory process and having factors associated with a poor prognosis, but also, in the absence of risk factors for adverse events (AE), of course, contraindications to GC therapy. Throughout the use of GC, their AE should be meticulously monitored in compliance with the EULAR guidelines. It is anticipated that the wider use of combined therapy with methotrexate and a GC in early RA will be able to improve its prognosis in at least some patients and to cause a substantial decrease in the burden of disease, by reducing the risk of disability and the needs for expensive biological agents and joint replacement. All this confirms that it is relevant to include the proposition for using GC into the 2014 Guidelines for the management of rheumatoid arthritis of the All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia".

Keywords: disease-modifying antirheumatic drugs; glucocorticoids; methotrexate; biological agents.

For reference: 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):238–250 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-238-250>

Несмотря на большие достижения в лечении ревматоидного артрита (РА), связанные с разработкой новых методов ранней диагностики, внедрением в клиническую практику широкого спектра инновационных лекарственных препаратов и особенно совершенствованием стратегии их применения, глюкокортикоиды (ГК) по-прежнему остаются важнейшим компонентом фармакотерапии этого заболевания в реальной клинической практике [1, 2]. По данным эпиде-

миологических исследований и национальных регистров, в разные периоды болезни ГК назначались 40–80% пациентов с РА [3–6]. Среди пациентов, включенных в рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (РПКИ) современных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), не менее 50% принимали ГК [7]: в исследовании абатацепта (АБЦ) – 74,4%, голимумаба (ГЛМ) – 67,9%, инфликсимаба (ИНФ) – 60,6%, цертолизумаба пэгола

(ЦЗП) – 57,5%, ритуксимаба (РТМ) – 57,5%, этанерцепта (ЭТЦ) – 54,4%, адалимумаба (АДА) – 50,4%, тоцилизумаба (ТЦЗ) – 52,5%.

В данной публикации, которая является продолжением серии статей [8, 9], посвященных обсуждению основных положений рекомендаций EULAR (2013) [10], касающихся лечения раннего РА, речь пойдет о месте ГК. Напомним, что, согласно рекомендации 7, «*В качестве компонента стратегии лечения в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами – БПВП)».* Термин «низкая доза» подразумевает дозировку, эквивалентную $\leq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон, средняя доза – от 7,5 до 30 мг/сут, высокая – от 30 до 100 мг/сут, очень высокая – более 100 мг/сут [11]. Особо подчеркивается, что ГК следует отменить как «*можно быстрее, насколько это возможно с клинической точки зрения*». Монотерапия ГК не рекомендуется и может назначаться только в виде исключения, когда применение БПВП и ГИБП противопоказано. Эта редакция была изменена по сравнению с предыдущей версией рекомендаций (EULAR, 2010; пункт б), в которой констатировалось, что «*добавление ГК в низких или умеренно высоких дозах может быть полезным в комбинации с синтетическими БПВП, применяемыми в виде моно- или комбинированной терапии...*» [12]. Таким образом, в новых рекомендациях EULAR ГК рассматриваются как более важный компонент стратегии «Лечение до достижения цели» при раннем РА, чем в предыдущей версии рекомендаций, опубликованной в 2010 г. Следует подчеркнуть, что эту рекомендацию поддержали только 2/3 членов Комитета экспертов EULAR. Более того, в рекомендациях 2012 г., касающихся лечения РА, Американской коллегией ревматологов (ACR) применение ГК вообще не рассматривается [13, 14]. По мнению американских экспертов, это мотивируется отсутствием научно обоснованных доказательств эффективности и безопасности ГК в лечении РА [15]. В то же время, согласно рекомендациям NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2009 г., «*у пациентов с ранним и развернутым РА следует использовать короткий курс ГК для подавления обострения заболевания*» [16]. Кроме того, применение ГК при РА включено в рекомендации ряда национальных ассоциаций [17–21].

Возникает закономерный вопрос, с чем же связано расширение показаний для применения ГК при раннем РА, несмотря на доказанную эффективность других схем лечения, в том числе монотерапии высокими дозами метотрексата (МТ), включая его подкожную форму, и/или комбинированной терапии МТ с БПВП или ГИБП? Рассмотрим некоторые аспекты этой проблемы, свидетельствующие как «за», так и «против» рекомендованной EULAR стратегии применения ГК при раннем РА.

Эффективность

Еще в ранних исследованиях было показано, что ГК в дозе < 15 мг/сут более эффективны, чем плацебо (ПЛ) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в отношении всего спектра проявлений РА: подавление боли и воспаления суставов, уменьшение утренней скованности, недомогания, динамики лабораторных параметров воспаления (СОЭ и уровень С-реактивного белка – СРБ) [22, 23]. Впоследствии в серии РПКИ

[23–30], их метаанализе [32–34] и систематических обзорах [35, 36] было доказано, что применение ГК (в комбинации с БПВП) способствует более выраженному торможению деструкции суставов по сравнению с монотерапией БПВП, по крайней мере при раннем РА. При этом структурно-модифицирующий эффект ГК сохраняется в течение длительного времени после отмены ГК [37–40]. Согласно недавнему метаанализу N. Gaudal и соавт. [34], в которое были включены РПКИ, проведенные в 1989–2012 гг., комбинированная терапия МТ и низкими дозами ГК предотвращает прогрессирование деструкции суставов в такой же степени, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП.

В последние годы было проведено несколько РПКИ и «стратегических» исследований, основанных на принципах «Лечение до достижения цели», результаты которых заслуживают специального обсуждения (табл. 1). Они касаются сравнения эффективности монотерапии МТ с комбинированной терапией МТ и ГК, «двойной» и «тройной» терапии МТ и стандартными БПВП, МТ и ГИБП, а также эффективности и безопасности различных доз и путей введения ГК. Следует напомнить, что, согласно рекомендациям EULAR (пункт 4) [8–10, 12] и Ассоциации ревматологов России [41, 42], именно «*МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии "первой линии" лечения активного РА*».

В «стратегическое» исследование BeSt (BeSt – голландский акроним для Behandel-Strategieën, или «стратегии лечения») было включено 508 пациентов с ранним активным РА [43]. Больные были разделены на 4 группы: последовательная монотерапия МТ, затем сульфасалазин (СУЛЬФ), затем лефлуномид (ЛЕФ) и ИНФ в комбинации с МТ; «step-up» комбинированная терапия МТ, затем СУЛЬФ, гидроксихлорохин (ГХ), преднизолон (ПРЕД) и ИНФ + МТ; комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ и ПРЕД (протокол COBRA); индукционная терапия МТ и ИНФ. Через 1 год число пациентов, у которых достигался адекватный клинический эффект (счет DAS44 $\leq 2,4$), было больше в 3-й (71%) и 4-й (74%) группах по сравнению с 1-й (53%) и 2-й (64%) группами (достоверность различий между 1-й и 3-й группами – $p=0,004$; между 1-й и 4-й группами – $p=0,001$). Однако уже через 2 года лечения низкая активность (DAS44 $< 2,4$) была достигнута в группах 1–4 с одинаковой частотой, соответственно у 75; 81; 78 и 82% пациентов ($p>0,05$) [44]. Через 10 лет наблюдения у 53% пациентов имела место ремиссия, а у 15% – ремиссия без лекарств. При этом достоверных различий в отношении клинической эффективности лечения в зависимости от первоначальной стратегии фармакотерапии, не отмечено [45].

В двухгодичном РПКИ CAMERA-II (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) изучали «вклад» низких доз ГК (10 мг ПРЕД) в эффективность «интенсивной» стратегии терапии МТ при раннем РА [31]. В исследование были включены пациенты с активным РА, которые были разделены на две группы: монотерапия МТ (+ПЛ) и комбинированная терапия ПРЕД и МТ. Длительность исследования составила 2 года. Через год эффект (ACR20/50/70) имел место у 70; 56 и 27% пациентов 1-й группы и у 66; 43 и 26% пациентов 2-й группы ($p>0,05$). Через 2 года различия в эффективности (ACR20/50) в сравниваемых группах отсутствовали, но эффект по ACR70 был выше в группе комбинирован-

Таблица 1 Эффективность комбинированной терапии МТ (и другими БПВП или ГИБП) и ГК при раннем РА

Авторы (исследование)	Группы пациентов	Результаты
Goekoop-Ruiterman Y.P. [30] (BeST)	МТ (последовательная) (n=126) МТ (step-up) (n=121) Протокол COBRA (n=121); МТ + ИНФ (n=121)	Ремиссия (через 12 мес) DAS44 <1,6: 50% vs 46% vs 57% vs 56% (нд) Безлекарственная ремиссия (через 10 лет): 14% vs 15% vs 15% vs 14% (нд)
Bakker M. [31] (CAMERA-II)	ПЛ + МТ (n=119) ПРЕД + МТ 25 (n=117)	Ремиссия (48 мес) DAS28<2,6 61% vs 72% (p=0,089)
Montecucco C. [46]	МТ (n=110) МТ + ПРЕД (n=110)	Ремиссия (12 мес) DAS28<2,6 27,8% vs 44,8% (p=0,02)
De Jong P.H. [53] (tREACH)	МТ + СУЛЬФ + ГХ + в/м ГК (n=91) МТ + СУЛЬФ + ГХ + п/о ПРЕД (n=93) МТ + п/о ПРЕД (n=97)	Ремиссия (3 мес) DAS44<1.6 44% vs 43% vs 31% (нд)
Wevers-de Boer K. [47] (IMPROVED)	n=619 МТ + ПРЕД	Ремиссия (12 мес) DAS28<2,6 61%
Den Uyl D. [51] (COBRA-LIGHT)	МТ + ПРЕД + СУЛЬФ (n=81)	Ремиссия (26 нед) DAS44<1.6: 49% vs 41% (нд)
Verschueren P. [57, 58] (CareRA)	МТ + ПРЕД (n=81) МТ + СУЛЬФ + ПРЕД (n=98) МТ + ПРЕД (n=98) МТ + ЛЕФ + ПРЕД (n=94) Без факторов риска неблагоприятного прогноза	Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 16% vs 20% (нд) Через 16 нед: DAS28-CPB (<2,6): 70,4% vs 73,5% vs 68,1% (нд) DAS28-CPB (<3,2): 84,7% vs 86,7% vs 87,2% (нд)
Vermeer M. [106, 107] (DREAM)	МТ (n=47) МТ + ПРЕД (n=43) n=534 Монотерапия МТ при DAS28≥2,6: МТ+СУЛЬФ при DAS28≥2,6 МТ + ингибиторы ФНОα	DAS28-CPB (<2,6): 46,8% vs 65,1% (p=0,08) DAS28-CPB (<3,2): 72,3% vs 79,1% (нд) Ремиссия (12 мес) DAS28<2,6 59,3% – монотерапия МТ 22,6% – МТ + СУЛЬФ 5,7% – МТ + ингибиторы ФНОα
Nam J.H. [108] (EMPIRE)	МТ + ПРЕД (n=43) n=534 Монотерапия МТ (n=55) МТ + ЭТЦ (n=55)	Ремиссия (DAS28<2,6) 24 нед: 49,3% vs 67,5% (p=0,069, нд) 78 нед: 61,4% vs 58,3% (нд)

Примечание. в/м – внутримышечно, п/о – перорально, нд – различия недостоверны.

ной терапии МТ и ГК (38%), чем МТ и ПЛ (19%; p=0,002). Частота ремиссии составила 72 и 61% (p>0,05), но на фоне МТ и ГК она развивалась быстрее (через 5 мес), чем на фоне монотерапии МТ (через 11 мес; p<0,001). Комбинированная терапия МТ и ГК в большей степени снижала скорость прогрессирования деструкции суставов, чем монотерапия МТ. Потребность в назначении циклоспорина А (ЦсА) и ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) (16% против 42%; p<0,001), а также необходимость в переключении с пероральной на подкожную форму МТ (22% против 50%; p<0,001) была ниже у пациентов, получающих МТ и ГК, чем монотерапию МТ.

В исследование С. Montecucco и соавт. [46] вошли 220 пациентов с ранним РА (длительность <1 года), которые были разделены на две группы: 110 пациентов получали монотерапию МТ и 110 пациентов – МТ (максимально 25 мг/нед) в сочетании с низкими дозами ПРЕД (12,5 мг/сут в течение 2 нед, а затем 6 мг/сут). Через 12 мес низкая активность заболевания в целом по группе имела место у 77,9% пациентов, независимо от применения ПРЕД: у 75,5% пациентов на монотерапии МТ и у 80,2% пациентов на фоне комбинированной терапии МТ и ПРЕД (p=0,44). Однако частота ремиссии (DAS28<2,6) была выше в группе пациентов, получавших МТ и ПРЕД

(44,8%), по сравнению с монотерапией МТ (27,8%; p=0,02). Ремиссия по SDAI имела место в сравниваемых группах у 30,8 и 16% пациентов соответственно (p=0,01).

В исследование IMPROVED (Induction therapy with Methotrexate and Prednisolon in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease) [47] вошли пациенты с ранним РА (<2 лет; критерии ACR 1987 г.) и пациенты с недифференцированным артритом (часть из них соответствовали критериям ACR 2010 г.). Все пациенты получали МТ (25 мг/нед) в сочетании с ГК (стартовая доза 60 мг/сут с быстрой отменой по 7,5 мг/нед в течение 7 нед, а затем по 7,5 мг/нед – 4 мес). Через 4 мес ремиссия (DAS28<2,6) была достигнута у 61% пациентов с ранним РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), у 58% с развернутым РА (критерии ACR 1987 г.) и 65% пациентов с недифференцированным артритом. У 90% пациентов отсутствовали признаки деструкции суставов.

В 78-недельном многоцентровом РПКИ IDEA (The Infliximab as InDuction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis) [48] пациенты были рандомизированы на две группы, среди которых 57 пациентов получали МТ и ИНФ (3 мг/кг по стандартной схеме) и 55 пациентов – МТ и одну внутривенную инфузию метилпреднизолона (МП 250 мг). Если через 6 нед эффективность комбинированной терапии МТ и ИНФ была выше, чем МТ и МП (DAS44 ремиссия 18,3%

против 7,1%; $p=0,09$), то уже через 14 нед (31 и 34,8% соответственно; $p=0,161$) и в конце исследования, через 78 нед (50 и 47,7% соответственно; $p=0,7$), эти различия отсутствовали.

В многоцентровом РПКИ NEO-RACo [49, 50] сравнивалась эффективность «тройной» терапии МТ (25 мг/нед), СУЛЬФ (2 г/сут), ГХ (35 мг/кг в день), ПРЕД (7,5 мг/сут) и ИНФ (3 мг/кг) с комбинированной терапией МТ, СУЛЬФ, ГХ, ПРЕД и ПЛ. Через 24 мес частота ремиссии составила в 1-й группе 70%, а во 2-й группе – 54% ($p=0,08$); длительная ремиссия имела место у 31 и 40% пациентов соответственно ($p=0,4$). Прогрессирование деструкции суставов (счет Sharp) было немного ниже в 1-й группе (-0,2), чем во 2-й группе (+1,4; $p=0,05$). Через 5 лет частота ремиссии (по ACR/B) составила в группах 60 и 61%, а по DAS28 (<2,6) – 84 и 89% соответственно. Достоверных различий по рентгенологическому прогрессированию деструкции суставов (счет Шарпа/ван дер Хейде +1,6 и +3,7) не отмечено.

Целью открытого исследования D. den Uyl и соавт. [51] было сравнение двух протоколов лечения пациентов с РА ($n=146$): протокол COBRA [17] (ПРЕД 60 мг/сут с быстрым снижением до 7,5 мг/сут через 6 нед) в комбинации с низкими дозами МТ (7,5 мг/нед) и СУЛЬФ (2 г/сут) и COBRA-light, основанного на применении более низких доз ПРЕД (30 мг/сут с быстрым снижением до 7,5 мг/сут через 9 нед) в комбинации с МТ (25 мг/нед). Как уже отмечалось, интенсивное лечение РА высокими дозами ГК ассоциируется со снижением активности РА и замедлением прогрессирования деструкции суставов, причем этот эффект сохраняется в течение длительного времени после отмены ГК. Однако протокол COBRA имеет очевидные недостатки, связанные с нежелательными реакциями (НР) высоких доз ГК, сложным мониторингом безопасности терапии, неудобством для пациентов, вынужденных принимать много таблеток, и увеличением риска нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и СУЛЬФ [52]. Через 6 мес ремиссия ($DAS44 < 1,6$) имела место у 49% пациентов, получивших лечение согласно протоколу COBRA, и у 41% – COBRA-light, а через 52 нед – у 47 и 38% пациентов. Через 52 нед «хороший» эффект по критериям EULAR отмечен у 69 и 60% пациентов, рентгенологическое прогрессирование в обеих группах пациентов было минимальным (+0,49 и +0,59 соответственно).

В исследовании tREACH (Treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort) [53, 54] сравнивали три схемы лечения пациентов с ранним воспалительным артритом: комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ в сочетании с внутримышечным введением ГК, комбинированной терапии этими препаратами и принимаемыми внутрь ГК и монотерапии МТ с ГК внутрь. Через 3 мес отмечена тенденция (статистически не достоверная) к более высокой эффективности комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией МТ. Частота ремиссии ($DAS < 1,6$) составила в сравниваемых группах 44; 41 и 34% ($p > 0,05$). Кроме того, в группах, получивших комбинированную терапию, среднее значение DAS через 3 мес было ниже (1,86 и 1,82), чем в группе монотерапии МТ ($p=0,021$ и $p=0,007$ соответственно). Однако через 12 мес достоверных различий по динамике индекса DAS, HAQ и частоте ремиссии в сравниваемых группах отмечено не было ($p > 0,05$) [53]. Через год прогрессирование деструкции суставов по дан-

ным рентгенологическим обследованиям составило в сравниваемых группах 21; 24 и 23%. Эти данные свидетельствуют о том, что монотерапия МТ (25 мг/нед) в сочетании с однократным внутримышечным введением ГК (МП 120 мг или триамсинолон 80 мг) столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ или монотерапия МТ в сочетании с пероральным ГК. В то же время результаты двухлетнего наблюдения свидетельствуют о более низкой потребности в назначении ГИБП у пациентов, получавших комбинированную терапию БПВП, по сравнению с группой монотерапии. В рамках этого исследования получены интересные (хотя и предварительные) данные, свидетельствующие о том, что отсутствие эффекта в течение первых 2 нед терапии ГК позволяет прогнозировать более неблагоприятное течение РА [55]. Также было показано, что прием ГК ассоциируется с более высоким накоплением полиглобулинов МТ в эритроцитах, что, в свою очередь, коррелирует со снижением активности РА [56].

В исследовании CareRA (Care in early RA) [57, 58] вошли 400 пациентов с ранним РА, которые были разделены на три группы: комбинированная терапия согласно протоколу COBRA Classic, включавшая МТ, СУЛЬФ и ПРЕД (60 мг/сут с быстрым снижением до 7,5 мг/сут через 7 нед; COBRA Slim (МТ и ПРЕД 30 мг/сут с быстрым снижением до дозы 5 мг/сут через 6 нед); COBRA Avant-Garde (МТ в комбинации с ЛЕФ 10 мг/сут и ПРЕД 30 мг/сут с быстрым снижением до 5 мг/сут через 6 нед). Через 16 нед частота ремиссии ($DAS28 < 2,6$) в сравниваемых группах не различалась и составила 70,4; 73,6 и 68,1% соответственно ($p=0,7$). Однако НР чаще имели место в группах COBRA Classic (61,2%) и COBRA Avant-Garde (69,1%), чем COBRA Slim – 46,9% ($p=0,006$). В рамках этого исследования были выделены две подгруппы пациентов: с факторами риска неблагоприятного прогноза [серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), и/или антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), и/или исходная умеренная/высокая активность по DAS28 (>3,2), и/или эрозии в суставах] и без перечисленных выше факторов неблагоприятного прогноза. Пациенты, у которых отсутствовали факторы риска неблагоприятного прогноза, были рандомизированы на две группы, первая из которых получала монотерапию МТ (15 мг/нед), а вторая – терапию согласно протоколу COBRA Slim. Через 16 нед по частоте развития ремиссии (46,8 и 65,1%), низкой активности (72,3 и 79,1%) хорошего ответа на терапию по критериям EULAR (44,7 и 58,1%), клинически значимому изменению HAQ (53,2 и 62,8%) в сравниваемых группах пациентов различий получено не было ($p > 0,05$ во всех случаях). Только по показателю полной нормализации HAQ комбинированная терапия МТ и ГК превосходила монотерапию МТ (51,2 и 23,4%; $p=0,006$).

Совсем недавно были опубликованы предварительные данные метаанализа 14 РПКИ [59], посвященных эффективности ГК при раннем РА. В эти исследования было включено 2674 пациента (средний возраст 54 года, 67% женщин, длительность РА составила 5,4 мес). В 10 исследованиях использовались низкие дозы ГК, в 4 – высокие. По данным авторов, применение ГК приводит к быстрому развитию эффекта, индуцирует развитие ремиссии через 6 мес [отношение шансов (ОШ)=2,46; 95% доверительный интервал (ДИ)

1,51–4,0], 12 мес (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,4–3,27) и 24 мес (ОШ=3,54; 95% ДИ 2,03–6,19) и замедляет прогрессирование деструкции суставов в большей степени (ОШ=0,65; 95% ДИ 0,23–0,98), чем ПЛ.

Стероид-сберегающий эффект генно-инженерных биологических препаратов

Согласно рекомендации 12, «У пациентов, находящихся в ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть прекращение лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП». Однако данные, касающиеся стероид-сберегающего эффекта ГИБП, крайне немногочисленны [60, 61]. Как уже отмечалось, в подавляющем большинстве РПКИ, касающихся оценки эффективности ГИБП, информация о приеме ГК приводится редко. В одном исследовании упоминается, что на фоне приема ГИБП удалось снизить дозу ГК на 3,1 мг/сут через 6 мес и на 4,1 мг/сут через 12 мес [62], в двух других – о возможности снижения дозы ГК у 2/3 пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО α [63, 64]. L. Naumann и соавт. [65] провели ретроспективный анализ пациентов с РА (n=110), получавших лечение ингибиторами ФНО α , и отметили достоверное снижение дозы ГК с 7,5 (5–12,5) до 2,5 мг/сут (p<0,001). В целом доза ГК была снижена у 81 пациента, а 28 больных полностью прекратили прием ГК. Отмечается, что ГК-сберегающий эффект проявляется уже через 3 мес от начала лечения ингибиторами ФНО α [64] и может сохраняться в течение 5 лет наблюдения [65]. Имеются данные о стероид-сберегающем эффекте ТЦЗ [66, 67]. В исследовании STREAM было показано, что на фоне лечения ТЦЗ в течение 5 лет средняя доза ГК снизилась с 6,9 до 2,4 мг/сут, причем 31,8% пациентов полностью прекратили прием ГК [66]. Однако пациенты, получавшие ГК в дозе >10 мг/сут, были исключены из этого исследования. Недавно было проведено многоцентровое наблюдательное ретроспективное исследование, в которое вошли 130 пациентов с развернутым (длительность 16,3 года), активным (DAS28=5,1) РА, которые получали ПРЕД в средней дозе 10 мг/сут. На фоне лечения (24 нед) доза ПРЕД снизилась с 6,6 до 3 мг/сут (p<0,0001) [67]. В исследование SPARE-1 [68] были включены 322 пациента с развернутым РА (длительность болезни 10 лет), имеющих высокую активность болезни (средний DAS28=5,1), получавших в прошлом различные ГИБП, которым было инициировано лечение ТЦЗ. 30% пациентов принимали ГК в дозе >10 мг/сут, 44% – 7,5–10 мг/сут и 26% – 5–7,5 мг/сут. Средняя доза ГК составила 12 \pm 7 мг/сут. Через 6 мес «хороший» эффект по критериям EULAR отмечен у 59% пациентов, «умеренный» – у 25%. В этот период только 14% пациентов продолжали принимать ГК в дозе >10 мг/сут, 21% – 7,5–10 мг/сут и 40% – <5 мг/сут, а 9% полностью прекратили прием ГК. Таким образом, оптимизация терапии РА с использованием ГИБП потенциально обладает стероид-сберегающим эффектом и позволяет снизить риск НР, связанных с длительным приемом ГК.

Другой аспект этой проблемы связан с влиянием терапии ГК на возможность достижения «ремиссии без ГИБП» и «безлекарственной ремиссии». По данным исследования RRR (Remission induction by Remicade in RA), прием низких доз ГК (в среднем 2,5 мг/сут) не влиял на развитие и персистирование низкой активности болезни после отмены ИНФ [69]. По данным другого исследова-

ния, пациенты с низкой активностью, которая сохранялась после отмены АДА, чаще получали ГК (75% против 31%) [70]. Согласно материалам исследования ОПТИМА (Optimal Protocol for Treatment Initiation with Methotrexate and Adalimumab), базальный прием ГК не оказывал влияния на возможность отменить АДА после достижения ремиссии (DAS28<2,6) [71].

Безопасность

Спектр НР терапии ГК хорошо охарактеризован, отражен в очень большом числе публикаций [72–74], и их детальное обсуждение выходит за рамки задач данной статьи. При экстраполяции этих сведений на пациентов с РА, принимающих ГК, необходимо принимать во внимание характер исследований, включенных в соответствующий анализ: это эпидемиологические и открытые наблюдательные исследования, административные базы данных, материалы регистров или РПКИ [75]. Именно НР, а также мнение о том, что применение ГК может ухудшать прогноз у пациентов с РА и даже служить причиной увеличения летальности, лежат в основе отрицательного отношения многих авторитетных ревматологов к ГК-терапии [76, 77]. Не умаляя значение этих опасений, следует подчеркнуть, что «токсичность» терапии ГК при РА может быть преувеличена. Это связано с несколькими субъективными и объективными причинами. Во-первых, нередко данные о «плохом» профиле переносимости высоких доз ГК автоматически переносятся на пациентов с РА, получающих низкие дозы ГК. Во-вторых, в анализе данных регистров и наблюдательных исследований, на которых в подавляющем большинстве случаев и основано мнение о «вреде» ГК-терапии, может присутствовать систематическая ошибка (channeling bias), связанная с тем, что ГК назначаются пациентам с наиболее тяжелым течением РА. В этом случае очень трудно разделить «нежелательные события», связанные с самим заболеванием, от НР терапии ГК. Например, именно плохо контролируемое «ревматоидное» воспаление, с одной стороны, ассоциируется с прогрессированием остеопороза, резистентности к инсулину, риском инфекционных осложнений и кардиоваскулярных катастроф [78], а с другой – рассматривается как класс-специфические НР терапии ГК.

Следует обратить особое внимание на определенную зависимость частоты и выраженности НР от дозы и длительности приема ГК. При анализе базы данных (German Collaborative Centers database), включавшей 1066 пациентов, получавших различные дозы ГК (<5; 5–7,5 и >7,5 мг/сут), установлено, что частота некоторых НР не зависит от дозы ГК (эксхимоз, катаракта, бессонница), в то время как другие развиваются только на фоне приема более высоких доз ГК (синдром Кушинга, увеличение массы тела, глаукома и др.) [79]. В другом исследовании, основанном на данных регистра RABBIT (n=5044), отмечено нарастание риска инфекций с 2,1 до 4,7 при увеличении дозы ГК с 7,5–14 до >15 мг/сут, но на фоне приема ГК в дозе <7,5 мг/сут риска инфекционных осложнений не отмечено (ОШ=1,1; 95% ДИ 0,8–1,7) [80]. Весьма показательны данные, представленные в систематическом обзоре W.G. Dixon и соавт. [81], которые обобщили материалы 21 РПКИ и 42 наблюдательных исследований. По данным РПКИ, риск инфекционных осложнений у пациентов, получавших ГК, не отличался от такового в группе ПЛ (ОШ=0,97; 95% ДИ 0,69–1,36). В то же время, по данным

наблюдательных исследований, на фоне применения ГК отмечено 67% увеличение риска инфекций (ОШ=1,67; 95% ДИ 1,49–1,87). Авторы обращают внимание на значительную гетерогенность результатов наблюдательных исследований, которые могут быть связаны с суточной и кумулятивной дозами ГК, сопутствующей терапией, коморбидностью и др. S. Taq и соавт. [82] провели метаанализ 59 РПКИ, в которые вошли 4831 пациент с РА (средняя продолжительность исследования 24 нед, средняя доза ГК – 6,2 мг/сут), и не обнаружили увеличения относительного риска (ОР) НР, которые обычно связывают с терапией ГК, включая сахарный диабет (СД; ОР=1,26; 95% ДИ 0,58–2,73), остеопороз (ОР=1,41; 95% ДИ 0,79–2,53), сердечно-сосудистую патологию (ОР=0,92; 95% ДИ 0,6–1,38), артериальную гипертензию (ОР=1,24; 95% ДИ 0,83–1,86), инфекционные осложнения (ОР=0,9; 95% ДИ 0,78–1,04), увеличение массы тела (ОР=1,21; 95% ДИ 0,98–1,48), кушингоид (ОР=1,09; 95% ДИ 0,73–1,61), прерывание лечения из-за НР (ОР=1,23; 95% ДИ 0,96–1,57). В другой недавний метаанализ были включены материалы 12 РПКИ, в 8 из которых вошли пациенты с ранним РА, принимавшие низкие дозы ГК, а в 4 РПКИ – высокие дозы ГК [83]. Всего были проанализированы данные, касающиеся 2481 пациента: средний возраст – 51 год, 68% женщин, средняя длительность РА – 5,3 мес. Не отмечено достоверного нарастания частоты НР (ОШ=1,13; 95% ДИ 0,80–1,59), тяжелых НР (ОШ=0,94; 95% ДИ 0,61–1,45), гипергликемии (ОШ=1,73; 95% ДИ 0,75–4,03), остеопоротических переломов (ОШ=1,46; 95% ДИ 0,56–3,79), за исключением болей в животе (ОШ=1,76; 95% ДИ 1,05–2,95). В то же время, по данным метаанализа С. Roubille и соавт. [84], прием ГК достоверно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (ОР=1,47; 95% ДИ 1,34–1,60; $p < 0,001$). Важные результаты получены в процессе 10-летнего проспективного наблюдения пациентов, вошедших в исследование BARFOT (Better Anti-Rheumatic Pharmacotherapy) [85]. Напомним, что BARFOT – одно из первых исследований, в котором была показана более высокая эффективность длительной (2 года) комбинированной терапии БПВП и ПРЕД (7,5 мг/сут) по сравнению с монотерапией БПВП [27]. Через 10 лет наблюдения не отмечено различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от приема ГК в анамнезе, но в группе пациентов, получавших низкие дозы ПРЕД, выявлено значительное увеличение частоты цереброваскулярных катастроф (ОШ=3,7; 95% ДИ 1,2–11,4). С другой стороны, по данным популяционного исследования J.A. Avina-Zubieta и соавт. [86], прием ГК не ассоциируется с увеличением риска цереброваскулярных осложнений (ОР=1,04; 95% ДИ 0,99–1,08).

Одним из широко обсуждаемых последствий терапии ГК является развитие СД, который может быть важным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако короткий курс ГК в средних/высоких [87] или низких [88] дозах не приводит к нарушению толерантности к глюкозе, что не исключает необходимости тщательного мониторинга гликемии на фоне лечения ГК. Полагают также, что прибавка массы тела, наблюдаемая на фоне лечения ГК, может быть связана не столько с метаболическими эффектами ГК, сколько со снижением активности воспаления, которое, как известно, приводит к потере массы тела (ревматоидная кахексия) у пациентов с РА [89]. Похожая прибавка массы тела отмечена и у пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО α , особенно ТЦЗ [90].

Несмотря на то что негативное влияние ГК на минеральную плотность кости (МПК) и риск развития остеопоротических переломов доказано на популяционном уровне [91, 92], данные, касающиеся роли ГК в развитии остеопороза при РА, более противоречивы. Например, в недавнем наблюдательном исследовании было показано, что при РА лечение ГК ассоциируется с 83% снижением частоты переломов позвоночника [93]. По данным метаанализа S. Siu и соавт. [94] (5 РПКИ), при РА лечение ГК ассоциируется с уменьшением потери МПК в зоне лучевой кости, не влияет на МПК бедра, но приводит к снижению МПК поясничного отдела позвоночника ($p=0,02$ по сравнению с пациентами, не получавшими ГК). Однако при раннем РА ГК не оказывают негативного влияния на МПК бедра и позвоночника. Примечательно, что ингибиторы ФНО α также не оказывали достоверного положительного влияния на МПК позвоночника и бедра. Согласно материалам исследования САМЕРА-II, при раннем РА основными факторами риска снижения МПК являются пожилой возраст, низкая масса тела и высокая воспалительная активность, но не терапия ГК, однако всем пациентам, получавшим ГК в этом исследовании, назначалась профилактическая терапия препаратами кальция, витамином D и бисфосфонатами [95].

Следует обратить внимание, что, несмотря на возможность супрессии оси гипоталамус–гипофиз–надпочечник на фоне приема даже низких доз ГК и в течение короткого времени, риск клинически значимой надпочечниковой недостаточности минимален и может развиваться в первую очередь при внезапной полной отмене ГК. Например, в недавнем обзоре, в котором суммированы данные, касающиеся недостаточности надпочечников при отмене ГК, не приводится ни одного случая развития этого осложнения при РА [96]. Хотя некоторые ревматологи рассматривают обострение РА на фоне отмены ГК как проявление «синдрома рикошета», «кортикостероид-зависимости» или «физической зависимости», эта точка зрения не подтверждена научно обоснованными доказательствами. Скорее это можно объяснить стойким «антивоспалительным» действием очень низких доз ГК (1–4 мг/сут) [97, 98], поскольку обострение заболевания часто развивается и у пациентов, никогда не получавших ГК в процессе отмены ГИБП и БПВП, т. е. при попытке достигнуть «ремиссии без ГИБП» или «безлекарственной» ремиссии [99, 100].

Влияние терапии глюкокортикоидами на продолжительность жизни пациентов с ревматоидным артритом

Одним из основных доводов «против» использования ГК при РА является мнение, что терапия этими препаратами может негативно влиять на продолжительность жизни пациентов. Возникает закономерный вопрос: насколько оправданы эти опасения? I. Del Rincon и соавт. [101] установили, что применение ГК (8–15 мг/сут) и кумулятивная доза ГК (>40 г) ассоциируются с дозозависимым увеличением летальности, связанной с любыми причинами (ОШ=1,78 и ОШ=1,74 соответственно). Пороговая доза ГК, ассоциирующаяся с увеличением летальности, составила 8 мг/сут. По данным регистра RABBIT (Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy) [102], риск преждевременной летальности ассоциируется со стойкой высокой активностью (DAS28 >5,1) РА

(ОШ=1,43; 95% ДИ 1,64–3,61), но выраженное нарушение функции суставов и прием ГК в дозе >5 мг/сут ассоциируются с увеличением летальности независимо от активности заболевания. Так, у пациентов, получавших ГК в дозе 5–10 мг/сут, ОШ составило 1,41 (95% ДИ 1,09–1,95; $p=0,02$), 10–15 мг/сут – ОШ=2,01 (95% ДИ 1,3–3,11; $p=0,003$) и >15 мг/сут – ОШ=3,43 (95% ДИ 2,01–5,86; $p<0,0001$).

При рассмотрении отдаленных последствий терапии ГК представляют интерес данные наблюдения за пациентами через 11 лет после завершения лечения согласно протоколу COBRA [24, 40]. В группе пациентов, получавших лечение по этому протоколу, отмечена тенденция к уменьшению летальности (ОШ=0,57; 95% ДИ 0,21–1,52), дислипидемии, злокачественных новообразований и инфекционных осложнений, сходная частота кардиоваскулярной патологии и остеопоротических переломов, но достоверная тенденция к увеличению частоты артериальной гипертензии ($p=0,02$) и недостоверная – катаракты и остеопороза по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию СУЛЬФ. По мнению авторов, эти данные свидетельствуют об эффективности и безопасности интенсивной терапии с включением в схему лечения ГК в дебюте РА, если это проводится под строгим контролем. Следует обратить внимание, что данные этого исследования, представленные в оригинальной публикации [40], отличаются от материалов недавно опубликованного обзора [77], в котором отдаленные исходы применения ГК оцениваются негативно именно на основании увеличения частоты развития дислипидемии, злокачественных новообразований, инфекционных осложнений и прогрессирования деструкции суставов, что не соответствует действительности.

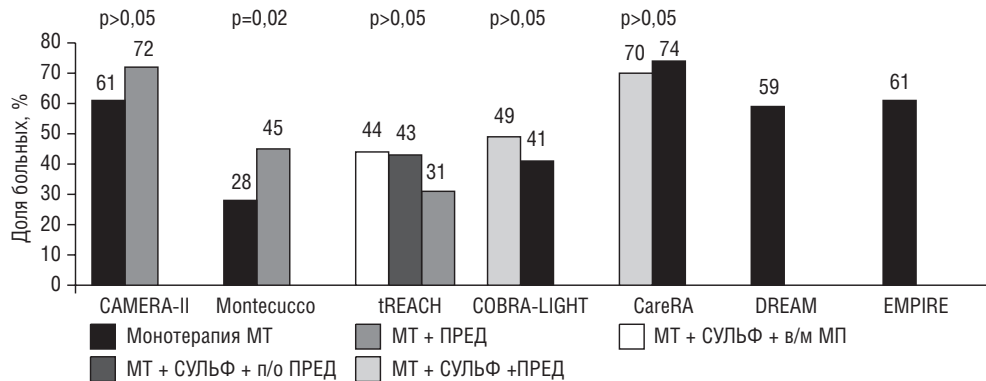
Особый интерес представляет анализ летальности в исследовании BeSt [103]. Не отмечено различий в выживаемости пациентов в зависимости от первоначальной стратегии лечения РА, в том числе основанной на применении высоких доз ГК ($p=0,805$), которая не отличалась от популяционной в Голландии. Стандартизованный показатель смертности (СПС) в целом по группе составил 1,16 (95% ДИ 0,92–1,46), а при анализе каждой из схем терапии: СПС=1,0 (95% ДИ 0,61–1,64), СПС=1,02 (95% ДИ 0,61–1,69), СПС=1,3 (95% ДИ 0,85–1,99) и СПС=1,32 (95% ДИ 0,85–2,04) соответственно. Увеличение смертности было связано возрастом пациентов, мужским полом, курением и плохим состоянием здоровья (индекс НАQ). Эти данные имеют особенно большое значение, поскольку, согласно материалам эпидемиологических исследований, смертность пациентов с РА выше, чем в популяции, и не претерпела существенной динамики за последние 20 лет [104, 105], несмотря на четкую тенденцию к популяционному увеличению продолжительности жизни. Таким образом, контролируемое применение ГК в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» ведет к увеличению продолжительности жизни пациентов с РА до популяционного, что позволяет по-новому оценить место терапии ГК при этом заболевании.

Обсуждение

В проекте рекомендаций APP (пункт 15), касающихся лечения РА [41], подчеркивается, что «назначение ГК при РА должно осуществляться ревматологами... рекомендуется в комбинации с МТ и другими БПВП в течение

времени, необходимого до развития эффекта БПВП (bridge-терапия), при обострении заболевания или, как исключение, в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП... ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позже чем через 6 мес от начала терапии)». Представленные выше материалы позволяют сделать вывод о том, что добавление ГК к базовой терапии МТ действительно может повысить эффективность лечения. Следует, однако, подчеркнуть, что этот вывод основан, главным образом, на материалах исследований, в которых использовалась фиксированная, как правило, средняя (около 15 мг/нед), доза МТ, а различия в эффективности между монотерапией МТ и комбинированной терапией МТ и ГК была умеренной или вообще отсутствовала. В связи с этим заслуживают внимания данные недавних исследований, в которых применение ГК было ограниченным, но использовались современные схемы применения МТ, основанные на быстрой эскалации дозы препарата до максимально эффективной и переносимой. Особенно показательны материалы открытого «стратегического» исследования DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) [106, 107], в которое вошли пациенты с ранним (в среднем 14 нед) активным (средний индекс DAS28=5,0) РА. Лечение начиналось с назначения МТ (15 мг/нед) с быстрой эскалацией дозы до 25 мг/нед. При недостаточной эффективности монотерапии МТ (DAS28 >2,6), в схему лечения последовательно включали СУЛЬФ (3000 мг/сут), АДА и ИНФ, на фоне продолжающейся терапии МТ. Низкие дозы ГК (<10 мг/сут) получали менее 6% пациентов. Через 6 мес у 47% пациентов достигнута ремиссия (DAS28 <2,6), низкая или умеренная активность имела место у 19,4 и 29,1% пациентов, а через 12 мес – у 51; 14,7 и 24,9% пациентов соответственно. Стойкая ремиссия (по критериям ACR/EULAR 2010 г.) развилась у 32,0% пациентов через 6 мес и у 46,4% пациентов через 12 мес. Среднее время до достижения ремиссии на фоне лечения составило 25,3 нед. Клинически значимое прогрессирование деструкции суставов (модифицированный метод Шарпа/ван дер Хейде) выявлено только у 26% пациентов. В целом развитие ремиссии имело место у 59,3% пациентов на фоне монотерапии МТ, у 22,6% – при комбинированной терапии МТ и СУЛЬФ и у 5,7% – МТ и ГИБП (5,3% – АДА, 0,4% – ИНФ). Через 3 года ремиссия (DAS28 <2,6) имела место у 61,7% пациентов, по критериям ACR/EULAR – у 25,3% пациентов. Примечательно, что у 70,5% пациентов ремиссия имела место на фоне терапии МТ и СУЛЬФ, в том числе монотерапии МТ (43,1%) и только у 16,6% – при лечении МТ и ингибиторами ФНО α . По данным исследования EMPIRE (The Etanercept and Methotrexate in Patients to Induce Remission in Early Arthritis), в которое вошли пациенты с ранним артритом, монотерапия высокими дозами МТ (до 25 мг/нед) столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ЭЦЦ [108]. При этом частота развития ремиссии (DAS28 <2,6) через 24 нед составила в сравниваемых группах 49,3 и 67,5%, а в конце исследования (через 78 нед) – 61,4 и 58,3%.

Таким образом, частота ремиссии на фоне монотерапии высокими дозами МТ в целом примерно такая же, как и комбинированной терапии МТ и ГК независимо от сочетанного применения других БПВП (см. рисунок), хотя применение ГК индуцирует более быстрое развитие клинического эффекта. В то же время следует подчеркнуть,



Эффективность комбинированной терапии МТ и ГК при РА по сравнению с монотерапией МТ

что некоторые предварительные результаты свидетельствуют о возможном синергическом действии ГК и МТ в отношении подавления «ревматоидного» воспаления. Это определяется чрезвычайно широким спектром «антивоспалительных» механизмов ГК [109], которые только частично перекрещиваются с «антивоспалительными» эффектами МТ. Как уже отмечалось, ГК могут потенцировать «антивоспалительный» эффект МТ за счет усиления накопления полиглутамированных метаболитов МТ в клетках [56], а эффективное подавление воспаления на фоне лечения МТ является одним из важных факторов, снижающих риск развития стероид-резистентности [110, 111]. Имеются данные о синергическом действии МТ [112] и ГК [113] в отношении нормализации функции и уровня Т-регуляторных (CD25-FOXP3+) клеток, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА, особенно на ранней стадии болезни [114].

Таким образом, если на вопрос о том, целесообразно ли системное применение ГК при раннем РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» с точки зрения баланса эффективности и безопасности, с осторожным оптимизмом можно ответить положительно, то практические аспекты терапии ГК при этом заболевании требуют дальнейшего изучения. В первую очередь это касается тактики применения ГК, которую условно можно подразделить на три основных подхода: 1) рекомендуемая EULAR «bridging»-терапия, включая «индукционную» терапию высокими дозами ГК; 2) более длительное применение ГК (до 2 лет), которое позволяет в определенной степени реализовать структурно-модифицирующий эффект ГК («long bridge»-терапия); 3) длительное применение низких или очень низких (<5 мг/сут) доз ГК, которые могут потенцировать эффективность терапии МТ и другими БПВП, а возможно, и ГИБП. Актуальность этой проблемы подчеркивается в том числе планируемым исследованием CORRA (Comparison of the Efficacy and Safety of Two Starting Dosages and Non-use of Glucocorticoids) [115], целью которого является сравнение эффективности (клинической и рентгенологической) и безопасности монотерапии МТ (средняя доза 15 мг) с двумя схемами лечения ГК в комбинации с МТ. В настоящее время разработано несколько протоколов применения ГК, которые с успехом применяются в нескольких РПКИ (табл. 2).

С нашей точки зрения, применение ГК при РА следует зарезервировать за пациентами с высокой активностью воспалительного процесса, имеющими факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом,

но при отсутствии факторов риска НР и, разумеется, противопоказаний для терапии ГК. В течение всего времени применения ГК необходим тщательный мониторинг НР, который следует проводить согласно рекомендациям EULAR [116–118]. Что касается тактики применения ГК, то наиболее оправданными представляются следующие схемы, основанные на принципе «bridging»-терапии: однократная внутривенная инфузия высокой дозы МП (протокол IDEA) [48], однократная внутримышечная инфузия МП (протокол tREACH) [53] или пероральный прием ПРЕД в стартовой дозе 30 мг с быстрым снижением до полной отмены (протокол COBRA-light) [51] (см. табл. 2). Очевидно, что для полноценной реализации благоприятного эффекта ГК при РА необходима активная терапия высокими дозами МТ, особенно с использованием его подкожной формы, которая по эффективности и переносимости достоверно превосходит таблетированный МТ [9, 42, 119, 120]. Следует обратить особое внимание на то, что оптимальный противовоспалительный эффект МТ развивается примерно через 3–6 мес и более [54, 108] даже при очень быстрой эскалации дозы препарата, что примерно соответствует срокам приема ГК в рамках «bridging»-терапии.

В заключение следует подчеркнуть, что, к сожалению, применение ГИБП, даже в дебюте РА, не решает всех проблем фармакотерапии этого заболевания с точки зрения как эффективности [121], так и безопасности [122]. Можно полагать, что более широкое применение комбинированной терапии МТ и ГК на ранней стадии РА позволит улучшить прогноз, по крайней мере у части пациентов, и добиться существенного снижения «стоимости» болезни [123] за счет уменьшения как риска инвалидности, так и потребности в назначении дорогостоящих ГИБП и протезировании суставов. Все это вместе взятое подтверждает актуальность включения положения о возможности применения ГК в Рекомендации по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (2014) [41].

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

Таблица 2 Тактика применения ГК при РА

Показатель	Boers M. [24] (COBRA)	Goekoop-Ruiterman Y.P. [30] (BeST)	De Jong P.H. [53] (tREACH)	Verschuieren P. [57] (CareRA)	Den Uyl D. [51] (COBRA vs COBRA-light)	Trampisch U.S. [115] (CORRA)
Начальная доза ГК	ПРЕД 60 мг/сут	ПРЕД 60 мг/сут	МП 120 мг или триамцинолон 80 мг (в/м)	ПРЕД 60 мг/сут	ПРЕД 30 мг/сут	ПРЕД 60 мг/сут
Протокол отмены ГК	Недели 1–6: каждую неделю снижение на 20–38% от исходной дозы Недели 7–28: 7,5 мг/сут Недели 29–34: 1 нед без ГК в течении 1-й недели, затем 2 дня без ГК в течение 2-й недели и т. д. Неделя 35: полная отмена ГК	Снижение по 7,7 мг в день в течение 7 нед При сохранении DAS44 ≤2,4 ПРЕД отменяли через 28 нед	Однократно	Недели 1–4: 15 мг/сут Недели 5–6: 10 мг/сут Недели 7–8: 5 мг/сут Недели 9–10: 2,5 мг/сут	Неделя 1: 60 мг Неделя 2: 40 мг Неделя 3: 25 мг Неделя 4: 20 мг Неделя 5: 15 мг Неделя 6: 10 мг Недели 7–28: 7,5 мг Недели 28–34: 1 нед без ГК в течение 1-й недели, затем 2 дня без ГК в течение 2-й недели и т. д. Неделя 35: полная отмена ГК	Неделя 1: 30 мг Неделя 2: 20 мг Неделя 3: 12,5 мг Неделя 4: 10 мг Неделя 5: 7,5 мг Неделя 6: 7,5 мг Недели 7–28: 5 мг Недели 28–34: 1 нед без ГК в течение 1-й недели, затем 2 дня без ГК в течение 2-й недели и т. д. Неделя 35: полная отмена ГК
Длительность ГК-терапии	35 нед	28 нед	10 нед	35 нед	35 нед	
Полная отмена	72 (92%)	104 (78%)	100%	100% (2,5 мг/сут)	100%	

ЛИТЕРАТУРА

- Van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther.* 2014;16 (Suppl 2):S2. doi: 10.1186/ar4686
- Kavanaugh A, Wells AF. Benefits and risks of low-dose glucocorticoid treatment in the patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1742–51. doi: 10.1093/rheumatology/keu135. Epub 2014 Apr 10.
- Pope JE, Hong P, Koehler BE. Prescribe trends in disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a survey of practicing Canadian rheumatologist. *J Rheumatol.* 2002;29:255–60.
- Thiele K, Buttgerit F, Huscher D, Zink A. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Rheum.* 2005;53:740–7. doi: 10.1002/art.21467
- Sokka T, Kautiainen N, Toloza S, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1491–6. doi: 10.1136/ard.2006.069252
- Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1982–90. doi: 10.1093/rheumatology/ker017. Epub 2011 Mar 10.
- Andre V, Le Goff B, Leux C, et al. Information on glucocorticoid therapy in the main studies of biological agents. *Joint Bone Spain.* 2011;78:478–83. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.001. Epub 2011 Feb 22.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(6):609–22 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):8–26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8–26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573
- Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid

- treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:718–22. doi: 10.1136/ard.61.8.718
12. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964–75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
 13. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res).* 2008;59:762–84. doi: 10.1002/art.23721
 14. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:625–39. doi: 10.1002/acr.21641
 15. Singh JA, Saag KG, Furst DE, et al. Reply. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1623–4. doi: 10.1002/acr.21769
 16. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults: NICE clinical guidance 79; 2009. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>
 17. Luqmani R, Hennes S, Estrach C, et al., on Behalf of the British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology.* 2009;48:436–9. doi: 10.1093/rheumatology/key450a
 18. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2012;39:1559–82. doi: 10.3899/jrheum.110207
 19. Baecklund E, Forsblad d'Elia H, Turesson K. Guidelines for the pharmaceutical management of rheumatoid arthritis Swedish Society of Rheumatology, April 14, 2011. Available from: <http://www.svenskreumatologi.se/index2.htm>
 20. Da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Rheumatol.* 2012;52:135–74.
 21. Mouterde G, Dernis A, Ruyssen-Witrand A, et al. Indications of glucocorticoids in early arthritis and rheumatoid arthritis: recommendations for clinical practice based on data from literature and expert opinion. *Joint Bone Spin.* 2010;77:597–603. doi: 10/1016/j.jbspin.2009.12.011
 22. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD001158.
 23. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;3:CD000189.
 24. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1997;350:309–18. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01300-7
 25. Hansen M, Podenphant J, Florescu A, et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:713–8. doi: 10.1136/ard.58.11.713
 26. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz-van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;136:1–12. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006
 27. 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. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3360–70. doi: 10.1002/art.21298
 28. Wassenberg S, Rau R, Steinfield P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3371–80. doi: 10.1002/art.21421
 29. Choy EH, Smith CM, Farewell V, et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:656–63. doi: 10.1136/ard.2007.076299
 30. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:406–15. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005
 31. Baker M, Jacobs JW, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2012;156:329–39. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004
 32. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD006356.
 33. Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2852–63. doi: 10.1002/art.27592
 34. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, et al. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2014;9:e106408. doi: 10.1371/journal.pone.0106408
 35. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1010–4. doi: 10.1136/ard.2009.127332
 36. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib — a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:510–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204588
 37. Hafstrom I, Albertsson K, Boonen A, et al. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:508–513. doi: 10.1136/ard.2008.087833
 38. Jacobs JW, van Everdingen AA, Verstappen SM, Bijlsma JW. Follow-up radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1422–8. doi: 10.1002/art.21809
 39. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.* 2002;46:347–56. doi: 10.1002/art.10083

40. Van Tuyl LHD, Boers M, Lems WF, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:807–12. doi: 10.1136/ard.2009.108027
41. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–494 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–494 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
42. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(приложение):1–24 [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: place of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(Suppl):1–24 (In Russ.)].
43. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381–90. doi: 10.1002/art.21405
44. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1039–46. doi: 10.1136/ard.2010.141234
45. Markusse IM, Akdemir G, van den Broek M, et al. 10 year of treat-to-target therapy in rheumatoid arthritis patients (the BeST study): clinical and radiological outcome. *Arthritis Rheum.* 2013;65 Suppl: S620.
46. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, et al. Low-dose oral prednisolon improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R112. doi: 10.1186/ar3838
47. Wévers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisolon in patients with early rheumatoid and indifferntiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1472–7. doi:10.1136/annrheumdos-2011-200736
48. Nam JR, Villeneuve E, Hensor EME, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroids, followed by treat-to target: a double-blind, randomized, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-2034440
49. Leirisalo-Repo M, Kautinen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2 year results from an investigator-initiated, randomized, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72: 851–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201365
50. Rantalaiho V, Kautianen H, Korpela M, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomized clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203497
51. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy (COBRA-light) compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1071–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202818
52. Van Tuyl LH, Plass AM, Lems WF, et al. Why are Dutch rheumatologist reluctant to use the COBRA treatment strategy in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:974–6. doi: 10.1136/ard.2006.067447
53. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:72–8. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201162
54. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomized comparison of initial triple DMAR therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1331–9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204788
55. De Jong PH, Quax RA, Huisman M, et al. Response to glucocorticoids at 2 weeks predicts the effectiveness of DMARD induction therapy at 3 months: post hoc analysis from the tREACH study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1659–63. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202152
56. De Rotte MC, de Jong PH, Quax RA, et al. Glucocorticoids and methotrexate have a synergistic working on decrease of rheumatoid arthritis disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl:S396. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1207
57. Verschueren P, de Cock D, Corlue L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:27–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489
58. Verschueren P, de Cock D, Corlue L, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:29. doi: 10.1186/s13075-015-0611-8
59. Gaujoux-Viala C, Mitrovic S, Barnetche T, et al. Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 Suppl 2:S218. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5840
60. Volkman ER, Rezai S, Tarp S, et al. We still don't know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better. *J Rheumatol.* 2013;40:10. doi: 10.3899/jrheum.130019
61. Caporali R, Scire CA, Todoerti M, Montecucco C. The role of low-dose glucocorticoids for rheumatoid arthritis in biologic era. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31 Suppl 78: S9–13.
62. Tenga G, Goeb V, Daveau R, et al. Impact des biotherapies sur la douleur, l'activite de la maladie, la gene fonctionnelle et la prise de corticoïdes dans une file active de malades atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 2006;73:1096–7. doi: 10.1016/j.rhum.2006.10.184
63. Seror R, Dougados M, Gossec L. Glucocorticoid sparing effect of tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis in real life practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:807–13.
64. Nilsson AC, Christensen AF, Junker P, Lindegaard HM. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors are glucocorticoid-sparing in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull.* 2011;58:A4257.
65. Naumann L, Huscher D, Detert J, et al. Anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis results in a significant and long-lasting decrease of concomitant glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1934–6. doi: 10.1136/ard.2009.111807
66. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. 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;68:1580–4. doi: 10.1136/ard.2008.092866
67. Fortunet C, Pers Y-M, 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
 68. Saraux A, Rouanet S, Flipo R-M, et al. Description of glucocorticoid sparing effect in rheumatoid arthritis treated by tocilizumab in real life: an interim analysis of the SPARE-1 study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl3:618. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1837
 69. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1286–91. doi: 10.1136/ard.2009.121491
 70. Harigani M, Takeuchi T, Tanaka Y, et al. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod Rheumatol.* 2012;22:814–22. doi: 10.3109/s10165-011-0586-5
 71. Kavanaugh A, Emery P, Fleischmann R, et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology.* 2012;51 Suppl. 3:iii29–iii30.
 72. 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.]
 73. 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
 74. Hoes JN, Jacobs JWG, 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
 75. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1761–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202021
 76. Caplan L, Wolfe F, Russel AS, et al. Corticosteroids use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcome. *J Rheumatology.* 2007;34:696–706.
 77. Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов. Современная ревматология. 2014;(2):28–34 [Chichasova NV. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis (2013): glucocorticoid use. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;(2):28–34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-28-34
 78. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Mar 31. doi: 10.1038/nrnheum.2015.40. [Epub ahead of print].
 79. 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
 80. Strangfeld A, Everslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patients? *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1941–20. doi: 10.1136/ard.2011.151043
 81. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R139. doi: 10.1186/ar3453
 82. Tarp S, Bartels EM, Kirwan JR, et al. Adverse effects of glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis (RA): a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2013;71:207–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2119
 83. Mitrovic S, Farder L, Vatie C, et al. Safety of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 Suppl 2:S228. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5481
 84. Roubille C, Richer V, Startino T, et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:480–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206623
 85. Ajeganova S, Svensson B, Hafstrom I, on behalf of the BARFOT Study Group. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomized trial. *BMJ Open.* 2014;4:e004259. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004259
 86. Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, Choi HK, et al. Risk of cerebrovascular disease associated with the use of glucocorticoids in patients with incident rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010;70:990–5. doi: 10.1136/ard.2010.140210
 87. Den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT, et al. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis Rheum.* 2012;64:639–46. doi: 10.1002/art.33378
 88. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and beta-cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1887–94. doi: 10.1136/ard.2011.151464
 89. Jurgens MS, Jacobs JW, Geenen R, et al. Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:88–93. doi: 1002/acr.21797
 90. Younis S, Rosner I, Boulman N, et al. Weight change during pharmacological blockade of interleukin-6 or tumor necrosis factor- α in patients with inflammatory rheumatic disorders: a 16-week comparative study. *Cytokine.* 2013;61:353–5. doi: 10.1016/j.cyto.2012.11.07
 91. Kanis JA, Johnell O, Re Laert C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004;35:375–82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024
 92. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteop Int.* 2002;13:777–87. doi: 10.1007/s001980200108
 93. Ghazi M, Kolta S, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteop Int.* 2012;23:581–7. doi: 10.1007/s00198-011-1584-3
 94. Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, et al. A meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. *Arthritis Care Res.* 2014 Nov 21. doi: 10.1002/acr.22519. [Epub ahead of print].
 95. Van der Goes MC, Jacobs JWG, Jurgens MS, et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteop Int.* 2013;24:1429–36. doi: 10.1007/s00198-012-2073-z

96. Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Internal Med.* 2013;24:714–20. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.014
97. Pincus T, Swearingen CJ, Luta G, Sokka T. Efficacy of prednisolon 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. doi: 10.1136/ard.2008.095539
98. Tengstrand B, Larsson E, Klareskog L, Hafstrom I. Randomized withdrawal of long-term prednisone treatment in rheumatoid arthritis: effects on inflammation and bone mineral density. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:351–8. doi: 10.1080/03009740701394021
99. Tanaka Y, Hirata S. Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Drug.* 2014;74:2129–39. doi: 10.1007/s40265-014-0323-4
100. Van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, et al. Downtitration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity (review). *The Cochrane collaboration.* 2014;9. [Epub 2014 Sep 29].
101. Del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:264–72. doi: 10.1002/art.38210
102. Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:415–21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021
103. Markusse IM, Dirven L, van Groenendael JH, et al. Mortality in a large cohort of patients with early rheumatoid arthritis that were treated-to-target for 10 years. *Arthritis Rheum.* 2014;Suppl: S359.
104. Pincus T. Mortality – the neglected outcome in rheumatic diseases? *Arthritis Care Res.* 2015. doi: 10.1002/acr.22554
105. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1296–301. doi: 10.1002/acr.22296
106. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a Threat-to-Target strategy in very early rheumatoid arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2865–72. doi: 10.1002/art.30494
107. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three year results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1219–26. doi: 10.1002/acr.21984
108. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. A randomized controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1027–36. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204882
109. Baschant U, Lane NE, Tuckermann J. The multiple facets of glucocorticoid action in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:645–55. doi: 10.1038/nrrheum.2012.166
110. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet.* 2009;373:1905–17. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60326-3
111. Dejager L, Vandevyver S, Petta I, Libert C. Dominance of the strongest: inflammatory cytokines versus glucocorticoids. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25:21–31. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.12.006
112. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Methotrexate restores regulatory T cell function through demethylation of the foxp3 upstream enhancer in patients with RA. *Arthritis Rheum.* 2015 May;67(5):1182–92. doi: 10.1002/art.39031
113. De Paz B, Prado C, Alperi-Lopez M, et al. Effects of glucocorticoid treatment on CD25-FOXP3+ population and cytokine-producing cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2012;51:1198–207. doi: 10.1093/rheumatology/kes039
114. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):430–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
115. Trampisch US, Krause D, Trampisch HJ, et al. Comparison of the efficacy and safety of two starting dosages of prednisolone in early active rheumatoid arthritis (CORRO): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:3441. doi: 10.1186/1745-6215-15-344
116. Van der Goes MC, Jacobs JW, 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. doi: 10.1136/ard.2009.124958
117. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1905–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203249
118. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1015–21. doi: 10.1136/ard.2009.114579
119. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulation. Current and Emerging paradigm. *Clin Ther.* 2014;36:427–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
120. Jay R. Methotrexate revisit: considerations for subcutaneous administration in RA. *Clin Rheumatol.* 2015;34:201–5. doi: 10.1007/s10067-014-2830-9
121. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 May;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
122. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:612–27. doi: 10.1038/nrrheum.2014.123
123. Wailoo A, Alava MH, Scott IC, et al. Cost-effectiveness of treatment strategies using combination disease-modifying anti-rheumatic drugs and glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2014;53:1773–7. doi: 10.1093/rheumatology/key039