

К вопросу о безопасности применения глюкокортикоидов в терапии ревматоидного артрита

Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И.

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

Глюкокортикоиды (ГК) — одно из наиболее часто применяемых средств для лечения ревматоидного артрита (РА), эффективность которого не подлежит сомнению. В обзоре рассмотрены современные данные литературы о безопасности применения ГК, а также наиболее частые неблагоприятные явления, связанные с такой терапией. Большинство авторов указывают на повышение риска развития осложнений при увеличении суточной дозы и/или продолжительности лечения ГК. В то же время безопасная доза ГК не определена. Вероятно, оптимальной тактикой является подбор индивидуальной дозы ГК в каждом отдельном случае с учетом активности РА и спектра коморбидных состояний. При этом следует использовать минимальные эффективные дозы и короткие курсы ГК, проводить регулярный мониторинг клинических и лабораторных показателей с целью раннего выявления неблагоприятных явлений.

Ключевые слова: глюкокортикоиды; ревматоидный артрит; метилпреднизолон; беременность; осложнения; нежелательные явления; остеопороз; смертность.

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова; eugpoz@mail.ru

Для ссылки: Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. К вопросу о безопасности применения глюкокортикоидов в терапии ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2023;17(3):89–95. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-89-95

Revisiting the question of the safety of glucocorticoids use of in the treatment of rheumatoid arthritis

Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I.

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

Glucocorticoids (GCs) are one of the most commonly used drugs for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), the effectiveness of which is beyond doubt. The review considers current literature data on the safety of GCs use, as well as the most common adverse events associated with such therapy. Most authors point to an increased risk of complications with an increase in the daily dose and/or duration of GCs treatment. At the same time, a safe dose of GCs has not been determined. Probably, the optimal tactic is the selection of an individual dose of GCs in each individual case, taking into account the activity of RA and the spectrum of comorbid conditions. In this case, the minimum effective doses and short courses of GCs should be used, regular monitoring of clinical and laboratory parameters should be carried out in order to detect adverse events early.

Keywords: glucocorticoids; rheumatoid arthritis; methylprednisolone; pregnancy; complications; adverse events; osteoporosis; mortality.

Contact: Evgenia Sergeevna Aronova; eugpoz@mail.ru

For reference: Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Revisiting the question of the safety of glucocorticoids use of in the treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):89–95. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-89-95

Глюкокортикоиды (ГК) применяются в ревматологии с 1949 г., когда американский врач Филипп Хенч сообщил о выраженном клиническом эффекте «субстанции Е» у большой ревматоидным артритом (РА) [1]. Несмотря на появление инновационных методов лечения, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ГК по-прежнему используются в современных стратегиях лечения РА с целью быстрого подавления активности заболевания и создания терапевтического «моста» с медленно нарастающим эффектом базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). При выборе тактики лечения предпочтение отдается схемам с минимальными эффективными дозами ГК и дальнейшим их снижением до полной отмены, если имеется клиническая возможность [2]. В организме синтетические ГК связываются с внутриклеточными стероидными рецепторами и регулируют

экспрессию широкого спектра генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Сложный механизм действия ГК, включающий влияние на различные метаболические пути организма, обуславливает широкий спектр нежелательных явлений (НЯ).

Сердечно-сосудистые НЯ

По данным литературы, у пациентов, получающих ГК, нередко встречаются НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы (табл. 1). Так, некоторые авторы сообщают о повышенном риске сердечно-сосудистых событий у пациентов, использующих ГК в любых дозах (скорректированное отношение рисков, СОР 1,02–4,98; 95% доверительный интервал, ДИ 1,00–6,03) [3–5]. А.М. van Sijl и соавт. [6] указывают на необходимость оценивать вероятность НЯ с учетом активности

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

РА, которая также может быть независимым фактором риска. Авторы не сообщали об увеличении частоты сердечно-сосудистых событий для любой указанной продолжительности применения или кумулятивной дозы ГК. При изолированной оценке частоты возникновения артериальной гипертензии (АГ) в большинстве работ отмечается негативное влияние ГК, в частности повышенный риск увеличения артериального давления у пациентов с АГ либо возникновение последней de novo [3–12]. Т.Ф. Mebrahtu и соавт. [11] выявили связь риска развития АГ с любыми кумулятивными дозами ГК (COP 1,11–1,39; 95% ДИ 1,03–1,48), кроме тех схем лечения, в которых суточная доза не превышала 7,5 мг. По данным R.E. Costello и соавт. [12], повышенный риск АГ сохранялся только в отношении суточных доз $\geq 7,5$ мг и кумулятивных доз 5000–9900 мг. Напротив, авторы других исследований не наблюдали увеличения риска развития АГ на фоне применения ГК как в целом, так и различных кумулятивных доз [3], а также при ежедневном приеме ГК по сравнению с альтернирующей схемой [7].

Остеопороз и остеопоротические переломы

Глюкокортикоидный остеопороз (ОП) – самая частая форма вторичного ОП, связанного с приемом лекарственных препаратов [13, 14]. Пациенты любого возраста и пола, длительно (>3 мес) принимающие ГК, относятся к группе высокого риска развития ОП и переломов [7–9, 15, 16]. По данным некоторых исследователей, повышенный риск наблюдался только при назначении высоких суточных или кумулятивных доз ГК, независимо от тактики лечения (ежедневный прием или альтернирующая схема) [7, 8]. Однако S. Abtahi и соавт. [15] отметили повышенный риск развития остеопоротических НЯ при использовании ГК в низких дозах (2,5 мг/сут). В другом исследовании сообщалось о риске при длительном применении ГК (>3 мес) вне связи с суточной дозой [9].

Инфекционные НЯ

Иммуносупрессивное действие ГК (подавление активности нейтрофилов и моноцитов, клеточных иммунологических реакций, лимфопения) приводит к повышенной восприимчивости к ин-

Таблица 1. Риск сердечно-сосудистых НЯ у больных РА при лечении ГК (данные наблюдательных исследований)
Table 1. Risk of cardiovascular adverse events in RA patients treated with GCs (data from observational studies)

Источник	Схема применения ГК	COP (95% ДИ)
Сердечно-сосудистые НЯ в целом		
J.C. Wilson и соавт., 2019 [3]	Применение в целом	1,28 (1,07; 1,52)
	Применение в прошлом	1,09 (0,98; 1,21)
	Текущее применение	1,31 (1,05; 1,64)
	Кумулятивная доза:	
	<700 мг	1,35 (1,06; 1,72)
$\geq 700 < 3500$ мг	1,03 (0,80; 1,32)	
$\geq 3500 < 7000$ мг	1,56 (1,14; 2,14)	
≥ 7000 мг	1,60 (1,13; 2,28)	
M. Pujades-Rodriguez и соавт., 2020 [4]	Применение в целом	1,63 (1,52; 1,73)
	Текущее применение	2,11 (1,98; 2,25)
	Текущее применение в дозе:	
	1–4,9 мг/сут	1,84 (1,62; 2,10)
	5,0–14,9 мг/сут	2,00 (1,85; 2,15)
	15,0–24,9 мг/сут	2,79 (2,21; 3,51)
	≥ 25 мг/сут	4,98 (4,11; 6,03)
	Кумулятивная доза:	
	1–959,9 мг	1,47 (1,34; 1,61)
	960–3054,9 мг	1,52 (1,36; 1,68)
3055–7299,9 мг	1,72 (1,55; 1,19)	
≥ 7300 мг	1,80 (1,65; 1,97)	
J.A. Avina-Zubieta и соавт., 2013 [5]	Текущее применение	1,68 (1,14; 2,47)
	Текущее применение в средней дозе 5 мг/сут	1,14 (1,05; 1,24)
	Кумулятивная доза, равная 1 г	1,06 (1,02; 1,10)
A.M. van Sijl и соавт., 2014 [6]	Применение когда-либо	0,89 (0,26; 3,09)
	Недавнее (<1 года назад) применение	1,11 (0,27; 4,53)
	Текущее применение	1,34 (0,31; 5,88)
	Длительность применения:	
	≤ 5 лет	0,71 (0,15; 3,27)
	>5 лет	1,48 (0,21; 10,45)
	Кумулятивная доза:	
≤ 10 г	0,42 (0,05; 3,30)	
>10 г	1,80 (0,37; 8,74)	
G. Ozen и соавт., 2021 [9]	Применение когда-либо	1,15 (1,11; 1,19)
	Применение в дозе:	
	<7,5 мг/сут <3 мес	0,90 (0,40; 2,01)
	<7,5 мг/сут 3 мес	0,90 (0,40; 2,01)
	$\geq 7,5$ мг/сут <3 мес	1,18 (0,63; 2,20)
$\geq 7,5$ мг/сут >3 мес	1,47 (1,26; 1,71)	
A.J. Oson и соавт., 2021 [10]	Применение в дозе:	
	1 – <5 мг/сут	1,94 (0,55; 1,59)
	≥ 5 –9 мг/сут	1,56 (1,18; 2,05)
	≥ 10 мг/сут	1,91 (1,31; 2,79)
	Кумулятивная доза за предыдущие 6 мес:	
	1–380 мг	0,86 (0,53; 1,40)
	381–750 мг	1,20 (0,81; 1,79)
	751–1100 мг	1,43 (1,04; 1,98)
	>1100 мг	2,05 (1,42; 2,94)
АГ		
J.C. Wilson и соавт., 2019 [3]	Применение в целом	0,93 (0,85; 1,01)
	Применение в прошлом	0,96 (0,91; 1,02)
	Текущее применение	1,02 (0,90; 1,16)
	Кумулятивная доза:	
	<700 мг	0,93 (0,82; 1,06)
	$\geq 700 < 3500$ мг	0,93 (0,82; 1,06)
	$\geq 3500 < 7000$ мг	0,92 (0,76; 1,11)
≥ 7000 мг	0,91 (0,74; 1,12)	

Источник	Схема применения ГК	СОР (95% ДИ)
T.F. Mebrahtu и соавт., 2020 [11]	Варьирующаяся по времени кумулятивная доза:	
	<0–959,9 мг	1,11 (1,03; 1,21)
	960–3054,9 мг	1,16 (1,05; 1,29)
	≥3055 мг	1,39 (1,30; 1,48)
	Варьирующаяся по времени суточная доза:	
	0–4,9 мг	1,04 (0,89; 1,22)
5,0–7,4 мг	1,06 (0,93; 1,22)	
≥7,5 мг	1,07 (0,96; 1,19)	
R.E. Costello и соавт., 2021 [12]	Недавнее применение	1,17 (1,10; 1,2)
	Недавняя доза:	
	0–4,9 мг/сут	1,10 (0,98; 1,24)
	5–7,4 мг/сут	1,07 (0,93; 1,23)
	7,5–14,9 мг/сут	1,18 (1,08; 1,29)
	≥15 мг/сут	1,36 (1,18; 1,56)
	Кумулятивная доза:	
	0–2,49 г	1,00 (0,92; 1,08)
2,5–4,99 г	0,99 (0,90; 1,08)	
5–9,99 г	1,12 (1,02; 1,22)	
≥10 г	1,07 (0,97; 1,17)	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты ($p < 0,05$).

фекциям и риску реактивации латентно протекающих вирусных и бактериальных заболеваний, таких как ветряная оспа, опоясывающий лишай, микозы, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулез [17], что подтверждается данными как наблюдательных, так и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [18–25].

Как видно из табл. 2, при ежедневном приеме ГК значительно возрастает риск серьезных инфекций, требующих стационарного лечения. Более того, риск инфекционных НЯ увеличивается с повышением кумулятивной дозы ГК [8, 26, 27]. С. Roubille и соавт. [8] отметили, что значимое повышение частоты серьезных инфекций было связано как с самим фактом применения ГК в целом ($p=0,009$), так и с нарастанием их кумулятивной дозы ($p=0,024$). M.D. George и соавт. [27] проанализировали две крупные национальные базы данных Medicare и Optum. У пациентов из базы Medicare частота серьезных инфекций, требующих госпитализации, в течение года для лиц, не получавших ГК, составила 8,6%, у получавших ГК в дозе ≤ 5 мг/сут – 11%, 5–10 мг/сут – 14,4%,

> 10 мг/сут – 17,7%, у пациентов из базы Optimum – соответственно 4,0; 5,2; 8,1 и 10,6% ($p < 0,001$ по сравнению с отсутствием приема ГК во всех случаях).

M. Suda и соавт. [7] сравнивали риск развития инфекций при разных схемах назначения ГК. Авторы пришли к выводу, что инфекционные осложнения реже встречались у пациентов, получавших ГК по альтернирующей схеме, по сравнению с ежедневным приемом (отношение шансов 0,27; 95% ДИ 0,12–0,63). Однако риск возникновения серьезных инфекций значимо не различался.

Сахарный диабет и гипергликемия

Индуцированный ГК сахарный диабет (СД) определяется как аномальное повышение уровня глюкозы в крови, связанное с применением ГК, у пациента с предшествующим анамнезом СД или без него [28]. Отрицательное влияние ГК на гомеостаз глюкозы сложно

и вызвано множеством факторов, включая повышенную инсулинорезистентность с нарастанием непереносимости глюкозы, снижение массы β -клеток из-за их дисфункции и нарушение подавления глюконеогенеза в печени за счет увеличения в ней инсулинорезистентности.

Изучение риска развития СД как одного из частых осложнений терапии ГК остается актуальным. Большинство авторов указывают, что риск СД возрастает при постоянном приеме ГК, особенно при использовании высоких суточных и кумулятивных доз [3, 29, 30], что подтверждается данными РКИ [19, 21, 22, 25, 31, 32].

При изучении схем применения ГК значимых различий по риску развития СД при ежедневном приеме и альтернирующей тактике не выявлено [7].

Глаукома

По данным как наблюдательных исследований, так и РКИ, на фоне лечения ГК отмечается увеличение уровня

Таблица 2. Риск серьезных инфекций у больных РА при лечении ГК (данные наблюдательных исследований)
Table 2. Risk of serious infections in RA patients treated with GCs (data from observational studies)

Источник	Схема применения ГК	СОР (95% ДИ)
J.C. Wilson и соавт., 2019 [3]	Применение в целом	1,41 (1,25; 1,59)
	Применение в прошлом	1,02 (0,95; 1,09)
	Текущее применение	1,77 (1,54; 2,04)
	Кумулятивная доза:	
	<700 мг	1,31 (1,11; 1,54)
	≥700<3500 мг	1,52 (1,30; 1,77)
≥3500<7000 мг	1,43 (1,16; 1,76)	
≥7000 мг	1,56 (1,24; 1,97)	
W.G. Dixon и соавт., 2012 [26]	Применение в целом	1,72 (1,53; 1,94)
	Текущее применение	1,84 (1,64; 2,06)
	Любое применение за последние 30 дней	2,08 (1,86; 2,33)
	Любое применение за последние 90 дней	2,26 (2,02; 2,54)
	Средняя суточная доза за последние 30 дней (при нарастании на каждые 5 мг преднизолона)	1,07 (1,06; 1,08)
	Средняя суточная доза за последние 90 дней (при нарастании на каждые 5 мг преднизолона)	1,09 (1,08; 1,11)
	Максимальная доза за последние 30 дней (при нарастании на каждые 5 мг преднизолона)	1,03 (1,02; 1,03)
	Максимальная доза за последние 90 дней (при нарастании на каждые 5 мг преднизолона)	1,02 (1,01; 1,02)

Таблица 3. Риск летального исхода у больных РА при лечении ГК (данные наблюдательных исследований)
Table 3. Risk of death in RA patients treated with GCs (data from observational studies)

Источник	Схема применения ГК	СОР (95% ДИ)
J.C. Wilson и соавт., 2019 [3]	Применение в целом	1,33 (1,19; 1,48)
	Применение в прошлом	1,03 (0,97; 1,10)
	Текущее применение	1,80 (1,59; 2,04)
	Кумулятивная доза:	
	<700 мг	0,90 (0,76; 1,07)
M. Movahedi и соавт., 2016 [29]	Применение в целом	1,97 (1,81; 2,15)
	Текущее применение	1,77 (1,62; 1,93)
	Текущее применение в дозе:	
	0–4,9 мг/сут	1,02 (0,87; 1,20)
I. del Rincon и соавт., 2014 [37]	5,0–7,4 мг/сут	1,44 (1,26; 1,64)
	7,5–14,9 мг/сут	2,24 (1,98; 2,54)
	15,0–24,9 мг/сут	4,50 (3,61; 5,62)
	≥25 мг/сут	11,0 (8,87; 13,6)
	Кумулятивная доза:	
	>9–959,9 мг	1,60 (1,42; 1,81)
	960–3054,9 мг	1,83 (1,62; 2,07)
	3055–7299,9 мг	2,11 (1,87; 2,39)
	≥7300 мг	3,11 (2,74; 3,52)
		Применение в дозе:
<5 мг/сут		1,19 (0,74; 1,90)
5–7 мг/сут		1,21 (0,88; 1,66)
8–15 мг/сут		1,78 (1,22; 2,60)
≥15 мг/сут		2,83 (1,41; 5,66)
Кумулятивная доза:		
<9 мг		0,59 (0,36; 0,95)
9–39,9 мг		1,12 (0,76; 1,64)
≥40 мг		1,74 (1,25; 2,44)
Применение в соотношении суточная доза/время:		
<1,98 мг/год	0,48 (0,29; 0,80)	
1,98–5,08 мг/год	0,99 (0,67; 1,45)	
≥5,08 мг/год	2,11 (1,51; 2,94)	

внутриглазного давления (ВГД) [14, 22, 33]. В то же время это НЯ чаще встречается при местном, чем при системном применении ГК. Частота индуцированного ГК повышения уровня ВГД на фоне системной терапии неизвестна, поскольку у большинства этих пациентов не проводится измерение ВГД. Индуцированная ГК глаукома у них выявляется либо при обычном офтальмологическом обследовании, либо при прогрессировании поражения глаз до появления нарушений зрения.

По данным J.C. Wilson и соавт. [3], пациенты с РА, получавшие ГК, имели больший риск развития глаукомы по сравнению с контрольной группой. При этом увеличение средней суточной дозы ГК ассоциировалось с нарастанием риска, однако эта связь носила нелинейный характер и, вероятно, зависела от схемы назначения и продолжительности терапии ГК. По мнению авторов, необходимо дальнейшее изучение гормональной офтальмопатии для обоснованной стратификации рисков.

Неблагоприятные исходы беременности

Обсуждая использование ГК во время беременности, необходимо принимать во внимание, что их применение в данном периоде влечет за собой не только ближайшие (рождение детей с низкой массой тела и тератогенный эффект), но и отдаленные (влияние на заболеваемость во взрослом возрасте) последствия для матери и плода. Оценка отдаленных

последствий является основным пунктом при решении вопроса о назначении ГК беременным. В настоящее время обсуждается влияние этих препаратов на поведенческие и метаболические нарушения, а также на раннее развитие гипертонической болезни. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в Великобритании, выявлена ассоциация низкой массы тела ребенка при рождении со значительным возрастанием риска развития патологии сердечно-сосудистой системы во взрослом возрасте (до 20% после 45 лет), СД 2-го типа и дислипидемии [34]. C.N. Hales и D.J.P. Barker [35] выдвинули предположение о том, что неблагоприятное воздействие ГК во время беременности приводит к задержке внутриутробного развития и запуску механизмов адаптации плода. При этом у плода возникают необратимые изменения, вызывающие развитие патологических состояний во взрослом возрасте.

В перинатальном периоде применение ГК также может быть небезопасным. Так, по данным K. Palmsten и соавт. [36], ежедневный прием таблетированных ГК может спровоцировать преждевременные роды. Повышенный риск этого осложнения статистически значимо чаще возникал при пероральном применении ГК в дозе ≥ 10 мг/сут после 139-го дня беременности (относительный риск 2,47; 95% ДИ 1,32–4,63).

Следовательно, беременность остается одним из главных ограничений для назначения ГК или продолжения такой терапии. В случае наличия у матери хронического заболевания,

при котором прием ГК жизненно необходим и не может быть прекращен, предпочтение должно отдаваться натуральным ГК (преднизолон, метилпреднизолон).

Смертность

В большинстве исследований показано, что у пациентов с РА, получающих ГК, риск смертности от разных причин выше, чем в контрольной группе [3, 8, 14, 15, 22, 29, 37]. В частности, некоторые авторы отмечают, что риск наступления этого неблагоприятного события возрастает при использовании ГК в дозах ≥ 5 мг/сут [29, 37] или при увеличении кумулятивных доз [3, 29, 37] (табл.3). С. Roubille и соавт. [8] изучали отдаленный риск развития осложнений, в том числе летального исхода, у больных РА, длительно получавших низкие дозы ГК. По данным этого исследования, риск возрастал с течением времени, однако авторы указывают на необходимость проведения более объективного анализа с поправкой на активность и вариант течения РА, а также коморбидные заболевания.

Другие НЯ

Некоторые НЯ встречались реже и зарегистрированы только в РКИ: выпадение волос, общее недомогание, онкологическая, гематологическая патология, нарушение функции мочевыделительной и пищеварительной систем, неинфекционные поражения кожи, депрессивные расстройства, катаракта, головная боль и др. [14, 16, 18–24, 31, 38].

Результаты рандомизированных исследований, посвященных изучению общей безопасности длительного применения ГК

В РКИ SEMIRA пациенты со стабильно низкой активностью заболевания, получавшие тоцилизумаб, были распределены на группы: снижение дозы и полная отмена преднизолона через 16 нед или продолжение приема преднизолона в дозе 5 мг/сут. После 24 нед наблюдения в группе больных, у которых была снижена доза ГК вплоть до отмены, по сравнению с пациентами, продолжавшими принимать преднизолон, отмечено большее число НЯ как в целом (80 и 64 случая соответственно), так и серьезных НЯ (7 и 4 случая соответственно) [39].

Безопасность применения преднизолона в дозе 5 мг/сут в сочетании с БПВП у пациентов с активным РА в возрасте ≥ 65 лет изучалась в течение 2 лет в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании GLORIA. Было показано, что НЯ, требовавшие прекращения лечения либо назначения противодействующих мероприятий, значимо чаще наблюдались в группе преднизолона по сравнению с группой плацебо (60 и 49% соответственно; $p=0,02$). У пациентов, принимавших преднизолон, зарегистрировано большее число серьезных (26 и 16 соответственно) и прочих (124 и 91 соответственно) инфекционных НЯ. Частота возникновения сердечно-сосудистых НЯ также была выше в группе преднизолона по сравнению с группой плацебо [40].

Заключение

Большинство исследователей склоняются к мнению об относительной безопасности ГК. Данные о сердечно-сосудистых НЯ, возникающих на фоне терапии ГК, неоднозначны и требуют дополнительного изучения для уточнения дозозависимого эффекта. Некоторые авторы отмечают повышенный риск НЯ только при использовании ГК в более высоких кумулятивных или суточных дозах — от 5 до 7,5 мг/сут в эквиваленте преднизолона [9, 10, 12] с поправкой на активность заболевания [6, 10]. Оценка последнего фактора представляет особый интерес, поскольку оказывает влияние на интерпретацию результатов в тех работах, в которых исследуемая группа представлена пациентами с высокой активностью РА и невозможностью полной отмены ГК вследствие развития обострения. Кроме того, для получения достоверных результатов необходимы комплаентность пациента и правильная оценка дозы ГК. Так, R.M. Joseph и соавт. [41] полагают, что ошибки, возникающие в наблюдательных исследованиях из-за несоответствия рекомендаций клинической практике, приводят к недостоверным статистическим результатам при изучении эффектов ГК и могут еще больше осложнить интерпретацию полученных данных.

В целом риск остеопоротических переломов, развития серьезных инфекционных НЯ и СД у пациентов с РА, получающих ГК, был выше, чем в контрольной группе, и прямо коррелировал с увеличением суточных доз и сроков лечения. В то же время достоверные данные о возможной «безопасной» дозе ГК отсутствуют [42].

Что касается применения ГК у беременных, то продолжение лечения оправданно в тех ситуациях, когда прекращение приема препаратов нецелесообразно для матери по клиническим показаниям и возможный риск не превышает потенциальную пользу. Во всех случаях следует отдавать предпочтение преднизолону или метилпреднизолону и использовать минимальные дозы ГК.

Только в одном из четырех приведенных исследований не отмечалось повышенного риска смертности от разных причин [8], вместе с тем в большинстве работ указано, что риск наступления неблагоприятного исхода возрастал при увеличении суточных и/или кумулятивных доз ГК [3, 29, 37]. Однако следует отметить, что во всех исследованиях не учитывались активность РА и системность заболевания.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что большинство авторов признают повышение риска развития НЯ при увеличении суточной дозы и/или продолжительности лечения. В то же время имеющиеся данные не позволяют дать определение безопасной дозы ГК. Вероятно, оптимальной тактикой является подбор индивидуальной дозы ГК в каждом отдельном случае с учетом активности РА и спектра коморбидных состояний. При этом следует назначать минимальные эффективные дозы ГК, использовать короткие курсы и проводить регулярный мониторинг клинических и лабораторных показателей с целью раннего выявления НЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Raju TN. The Nobel chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886–1972); Philip Showalter Hench (1896–1965); and Tadeus Reichstein (1897–1996). *Lancet*. 1999 Apr 17;353(9161):1370. doi: 10.1016/s0140-6736(05)74374-9.
2. Smolen JS, Landewij RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
3. Wilson JC, Sarsour K, Gale S, et al. Incidence and risk of Glucocorticoid-associated

- adverse effects in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Apr;71(4):498-511. doi: 10.1002/acr.23611.
4. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, et al. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020 Dec 3;17(12):e1003432. doi: 10.1371/journal.pmed.1003432. eCollection 2020 Dec.
 5. Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA, et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):68-75. doi: 10.1093/rheumatology/kes353. Epub 2012 Nov 28.
 6. Van Sijl AM, Boers M, Voskuyl AE, et al. Confounding by indication probably distorts the relationship between steroid use and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014 Jan 30;9(1):e87965. doi: 10.1371/journal.pone.0087965. eCollection 2014.
 7. Suda M, Ohde S, Tsuda T, et al. Safety and efficacy of alternate-day corticosteroid treatment as adjunctive therapy for rheumatoid arthritis: a comparative study. *Clin Rheumatol*. 2018 Aug;37(8):2027-34. doi: 10.1007/s10067-018-4073-7. Epub 2018 Mar 26.
 8. Roubille C, Coffy A, Rincheval N, et al. Ten-year analysis of the risk of severe outcomes related to low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3738-46. doi: 10.1093/rheumatology/keaa850.
 9. Ozen G, Pedro S, Michaud K. The risk of cardiovascular events associated with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2021 May;48(5):648-55. doi: 10.3899/jrheum.200265. Epub 2020 Aug 15.
 10. Ocon AJ, Reed G, Pappas DA, et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec;80(12):1522-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220577. Epub 2021 Jul 2.
 11. Mebrahtu TF, Morgan AW, West RM, et al. Oral glucocorticoids and incidence of hypertension in people with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2020 Mar 23;192(12):E295-E301. doi: 10.1503/cmaj.191012.
 12. Costello RE, Yimer BB, Roads P, et al. Glucocorticoid use is associated with an increased risk of hypertension. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):132-9. doi: 10.1093/rheumatology/keaa209.
 13. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012 Sep;23(9):2257-76. doi: 10.1007/s00198-012-1958-1. Epub 2012 Mar 21.
 14. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Nov;62(11):1515-26. doi: 10.1002/acr.20295. Epub 2010 Jul 26.
 15. Abtahi S, Driessen JHM, Burden AM, et al. Concomitant use of oral glucocorticoids and proton pump inhibitors and risk of osteoporotic fractures among patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Apr;80(4):423-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218758. Epub 2020 Dec 11.
 16. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2016 Nov;27(11):3239-49. doi: 10.1007/s00198-016-3646-z. Epub 2016 Jun 8.
 17. Борисова ЕО. Побочные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии. *Практическая пульмонология* 2004; (3):14-9. [Borisova EO. Side effects of systemic glucocorticosteroid therapy. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2004;(3):14-9 (In Russ.)].
 18. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the idea study). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):75-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440. Epub 2013 Aug 2.
 19. 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 Jan;72(1):72-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201162. Epub 2012 Jun 7.
 20. Verschuere P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (cobra slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):511-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209212. Epub 2016 Jul 18.
 21. 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 Jun;73(6):1071-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202818. Epub 2013 Apr 19.
 22. Konijn NPC, van Tuyl LHD, Boers M, et al. Similar efficacy and safety of initial COBRA-light and COBRA therapy in rheumatoid arthritis: 4-year results from the COBRA-light trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9):1586-1596. doi: 10.1093/rheumatology/kex223.
 23. Verschuere P, De Cock D, Corluy 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 Jan;74(1):27-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489. Epub 2014 Oct 30.
 24. Verschuere P, De Cock D, Corluy 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 Apr 9;17(1):97. doi: 10.1186/s13075-015-0611-8.
 25. Stouten V, Westhovens R, Pazmino S, et al. Five-year treat-to-target outcomes after methotrexate induction therapy with or without other csDMARDs and temporary glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug;80(8):965-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219825. Epub 2021 Apr 2.
 26. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1128-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200702. Epub 2012 Jan 12.
 27. George MD, Baker JF, Winthrop K, et al. Risk for serious infection with low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis: a Cohort study. *Ann Intern Med*. 2020 Dec 1;173(11):870-8. doi: 10.7326/M20-1594. Epub 2020 Sep 22.
 28. Сабиров ИС, Муркмилов ИТ, Фомин ВВ и др. Стероидно-индуцированный диабет: современный взгляд на проблему и возможности терапии. *The Scientific Heritage*. 2021;(70): 35-41. [Sabirov IS, Murkamilov IN, Fomin VV, et al. Steroid-induced diabetes: a modern perspective on the problem and treatment options. *The Scientific Heritage*. 2021;70: 35-41 (In Russ.)].
 29. Movahedi M, Beauchamp M-E, Abrahamowicz M, et al. Risk of incident diabetes mellitus associated with the dosage and duration of oral glucocorticoid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1089-98. doi: 10.1002/art.39537.
 30. Wu J, Mackie SL, Pujades-Rodriguez M. Glucocorticoid dose-dependent risk of type 2 diabetes in six immune-mediated inflammatory diseases: a population-based cohort analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jul;8(1):e001220. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001220.
 31. Ding CZ, Yao Y, Feng XB, et al. Clinical analysis of Chinese patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide and methotrexate combined with different dosages of glucocorticoid. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2012 Sep;

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

- 73(4-5):123-33. doi: 10.1016/j.curtheres.2012.06.001.
32. Sadra V, Khabbazi A, Kolahi S, et al. Randomized double-blind study of the effect of dexamethasone and methylprednisolone pulse in the control of rheumatoid arthritis flare-up: a preliminary study. *Int J Rheum Dis*. 2014 May;17(4):389-93. doi: 10.1111/1756-185X.12278. Epub 2014 Jan 9.
33. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 6;156(5):329-39. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004.
34. Мельниченко ГА, Семичева ТВ, Фадеев ВВ, Чеботникова ТВ. Применение глюкокортикоидов во время беременности. Вестник репродуктивного здоровья. 2008; (1-2):7-17. [Mel'nichenko GA, Semicheva TV, Fadeev VV, Chebotnikova TV. The use of glucocorticoids during pregnancy. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2008;(1-2):7-17. (In Russ.)].
35. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992 Jul; 35(7):595-601. doi: 10.1007/BF00400248.
36. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, et al. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1;59(6):1262-71. doi: 10.1093/rheumatology/kez405.
37. Del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb;66(2):264-72. doi: 10.1002/art.38210.
38. Buttgerit F, Mehta D, Kirwan J, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb; 72(2):204-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201067. Epub 2012 May 5.
39. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246): 267-76. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X.
40. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):925-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221957. Epub 2022 May 31.
41. Joseph RM, van Staa TP, Lunt M, et al. Exposure measurement error when assessing current glucocorticoid use using UK primary care electronic prescription data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Feb;28(2):179-86. doi: 10.1002/pds.4649. Epub 2018 Sep 28.
42. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan; 82(1):81-94. doi: 10.1136/ard-2022-223358.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.01.2023/15.03.2023/20.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме №1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>