

# Снижение потребности в глюкокортикоидах на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами и ингибиторами янус-киназ при ревматоидном артрите: данные реальной клинической практики

А.С. Потапова<sup>✉1</sup>, А.Е. Каратеев<sup>1</sup>, Е.Ю. Полищук<sup>1</sup>, Е.С. Филатова<sup>1</sup>, В.Н. Амирджанова<sup>1</sup>, А.М. Ли́ла<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Актуальные клинические рекомендации по лечению ревматоидного артрита (РА) указывают на необходимость снижения использования глюкокортикоидов (ГК) в связи с высоким риском осложнений на фоне приема этих препаратов.

**Цель.** Определить частоту отмен и снижения дозы ГК на фоне активной терапии РА в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** Исследуемую группу составили 303 пациента с РА, достоверным по критериям ACR/EULAR (женщины – 79,9%, возраст – 52,8±13,3 года, длительность болезни – 9 [4; 16] лет, DAS-28-СРБ – 4,9±1,0, серопозитивность по ревматоидному фактору – 77,4%, по антителам к циклическому цитрулиновому пептиду – 70,3%), которым в связи с обострением заболевания и неэффективностью предшествующего лечения назначена или изменена терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или ингибиторами янус-киназ (иЯК). Все пациенты исходно получали ГК (7,7±3,8 мг/сут в эквиваленте преднизолона). После коррекции терапии 42,9% пациентов получали метотрексат, 27,6% – лефлуномид, 29,5% – сульфасалазин, гидроксихлорохин или комбинацию сБПВП, 63,7% – ГИБП, 7,2% – иЯК. Оценивалась потребность в приеме ГК по данным телефонного опроса, проведенного через 6 мес после начала наблюдения.

**Результаты.** Телефонный опрос удалось провести у 274 (90,4%) лиц. Отмечено достоверное снижение интенсивности боли (числовая рейтинговая шкала – ЧРШ 0–10) с 6,3±1,4 до 4,3±2,4 ( $p<0,001$ ), усталости (ЧРШ) – с 6,7±2,3 до 5,2±2,1 ( $p<0,001$ ), функциональных нарушений (ЧРШ) – с 5,4±2,1 до 3,9±2,0 ( $p<0,001$ ). Положительный индекс PASS (состояние симптомов, приемлемое для пациентов) отмечен у 139 (50,7%) пациентов. Отмена ГК наблюдалась у 19,7%, снижение дозы – у 25,9%, сохранение прежней дозы – у 42,7%, повышение дозы – у 11,7%.

**Заключение.** На фоне активной терапии РА, включающей комбинацию сБПВП с ГИБП или иЯК, через 6 мес удалось добиться полной отмены или снижения дозы ГК менее чем у 1/2 (45,6%) пациентов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы янус-киназ, глюкокортикоиды, отмена, снижение дозы

**Для цитирования:** Потапова А.С., Каратеев А.Е., Полищук Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н., Ли́ла А.М. Снижение потребности в глюкокортикоидах на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами и ингибиторами янус-киназ при ревматоидном артрите: данные реальной клинической практики. Терапевтический архив. 2024;96(5):465–470. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202701 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Глюкокортикоиды (ГК) – мощный, надежный, проверенный временем, но весьма небезопасный инструмент терапии ревматоидного артрита (РА) [1]. С одной стороны, применение ГК в комбинации с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)

и ингибиторами янус-киназ (иЯК) существенно ускоряет наступление клинического эффекта и позволяет более быстро снизить активность системного аутоиммунного воспаления. В частности, это показано в двух недавно проведенных исследованиях – NORD-STAR и GLORIA [2–4]. С другой – ГК вызывают множество серьезных нежела-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Потапова Алена Сергеевна** – аспирант ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail dr.aspotapova@mail.ru

**Каратеев Андрей Евгеньевич** – д-р мед. наук, нач. отд. воспалительных заболеваний суставов, зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

**Полищук Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

**Филатова Екатерина Сергеевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний, врач-невролог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

**Амирджанова Вера Николаевна** – д-р мед. наук, науч. консультант ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

**Ли́ла Александр Михайлович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

<sup>✉</sup>**Alena S. Potapova.** E-mail dr.aspotapova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8627-5341

**Andrey E. Karateev.** ORCID: 0000-0002-1391-0711

**Elena Yu. Polishchuk.** ORCID: 0000-0001-5103-5447

**Ekaterina S. Filatova.** ORCID: 0000-0002-2475-8620

**Vera N. Amirdzhanova.** ORCID: 0000-0001-5382-6357

**Aleksander M. Lila.** ORCID: 0000-0002-6068-3080

## Reduction in the need for glucocorticoids on the background of therapy with biologic disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: evidence from real clinical practice

Alena S. Potapova<sup>✉1</sup>, Andrey E. Karateev<sup>1</sup>, Elena Yu. Polishchuk<sup>1</sup>, Ekaterina S. Filatova<sup>1</sup>, Vera N. Amirdzhanova<sup>1</sup>, Aleksander M. Lila<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Clinical guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) recommend reducing the use of glucocorticoids (GCs) due to the high risk of associated complications.

**Aim.** To determine the frequency of GC cancellations and dose reductions in real clinical practice, while taking into account active RA therapy. **Materials and methods.** The study group consisted of 303 patients with RA reliable according to ACR/EULAR criteria (women 79.9%, age 52.8±13.3, disease duration 9 [4; 16] years, DAS-28-CRP 4.9±1.0, RF seropositivity 77.4%, ACPA seropositivity 70.3%), who were prescribed or changed therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or Janus kinase inhibitors (iJAK) due to disease exacerbation and ineffectiveness of previous treatment. All patients initially received GC (7.7±3.8 mg/day equivalent of prednisolone). After adjustment of therapy, 42.9% of patients received methotrexate, 27.6% leflunomide, 2.5% sulfasalazine, hydroxychloroquine, or a combination with a non-steroidal anti-inflammatory drug, 63.7% bDMARDs, and 7.2% iJAK. The need for GC intake was assessed by a telephone survey conducted 6 months after the start of follow-up.

**Results.** Telephone survey was possible in 274 (90.4%) persons. There was a significant decrease in pain intensity (numerical rating scale, NRS 0–10) from 6.3±1.4 to 4.3±2.4 ( $p<0.001$ ), fatigue (NRS) from 6.7±2.3 to 5.2±2.1 ( $p<0.001$ ), and functional impairment (NRS) from 5.4±2.1 to 3.9±2.0 ( $p<0.001$ ). A positive PASS index (symptom status acceptable to patients) was noted in 139 (50.7%) patients. GC cancellation was noted in 19.7%, dose reduction in 25.9%, maintaining the same dose in 42.7%, and dose increase in 11.7%.

**Conclusion.** Against the background of intensive RA therapy, including combination of DMARDs with bDMARDs or iJAK, complete withdrawal or reduction of GC dose was achieved in less than half (45.6%) of patients after 6 months.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, disease-modifying antirheumatic drugs, biologic disease-modifying antirheumatic drugs, Janus kinase inhibitor, glucocorticoids, withdrawal, dose reduction

**For citation:** Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN, Lila AM. Reduction in the need for glucocorticoids on the background of therapy with biologic disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: evidence from real clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(5):465–470. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202701

тельных эффектов, появление которых отмечается практически у всех пациентов (от 50 до 100%), особенно при длительном использовании этих препаратов в дозах, превышающих 7,5 мг/сут в эквиваленте преднизолона [2, 5].

Поэтому российские (APP-2021) и международные (EULAR-2022, ACR-2021) рекомендации по лечению РА четко обозначают целесообразность отмены ГК через 3–6 мес после их назначения в качестве «переходной» (bridging) терапии, а также использование этих препаратов для поддерживающего лечения в дозе не более 7,5 мг в эквиваленте преднизолона [6–8].

К сожалению, в реальной клинической практике добиться снижения, а тем более полной отмены ГК очень непросто. По данным российских и зарубежных исследователей, эти препараты принимают не менее 50% пациентов, страдающих РА [1, 2]. Даже использование самой современной терапии – комбинации СБПВП с ГИБП или иJAK далеко не всегда позволяет отказаться от приема ГК. Более того, отмена ГК на фоне комплексной патогенетической терапии может приводить к обострению заболевания и «ускользанию» цели лечения – низкой воспалительной активности или ремиссии РА [1, 2, 9].

Возможность прекращения терапии ГК на фоне применения ГИБП или иJAK у больных РА относительно мало изучена в российской популяции. В то же время данный вопрос представляет большую важность для практикующих врачей и современной медицинской науки.

**Цель исследования** – оценка снижения дозы и отмены ГК на фоне терапии ГИБП или иJAK в реальной клинической практике.

### Материалы и методы

Исследуемую группу составили 303 пациента с достоверным диагнозом РА по классификационным критериям

Американской коллегии ревматологов/Европейской лиги борьбы с ревматизмом 2010 г., поступивших в клинику ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» за период с октября 2022 по март 2023 г. (6 мес) в связи с обострением или сохраняющейся активностью основного заболевания, а также необходимостью назначения или изменения использованной ранее базисной терапии. Все включенные в исследование пациенты регулярно (не менее 3 мес) получали пероральные ГК.

После коррекции индивидуальной терапевтической схемы, включающей назначение или преклонение терапии СБПВП, ГИБП и иJAK, пациенты выписаны для продолжения лечения амбулаторно.

Через 6 мес после выписки сотрудниками ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» проведен телефонный опрос пациентов для определения их состояния и анализа проводимой терапии. Учитывались следующие параметры:

1. Показатель «состояние симптомов, приемлемое для пациента» (PASS: положительный ответ на вопрос «Считаете ли Вы приемлемым свое состояние, учитывая боль, нарушение функции и другие симптомы, связанные с поражением суставов?»).
2. Выраженность боли, усталости (утомляемости), нарушения функции и общая оценка активности заболевания (по числовой рейтинговой шкале – ЧРШ 0–10).
3. Изменение суточной дозы или полное прекращение приема ГК.
4. Потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).
5. Оценка клинических параметров в зависимости от приема ГК.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

**Таблица 1. Клиническая характеристика группы**  
**Table 1. Clinical characteristics of the group**

Параметры (в целом по группе)	Значение
Пол: женщины/мужчины, абс. (%)	242 (79,9)/61 (20,1)
Возраст (лет), $M \pm \delta$	52,8 $\pm$ 13,3
Длительность болезни (лет), <i>Me</i> [25; 75-й перцентили]	9 [4; 16]
ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), $M \pm \delta$	25,3 $\pm$ 5,4
Серопозитивность по РФ, абс. (%)	234 (77,4)
Серопозитивность по АЦЦП, абс. (%)	213 (70,3)
Клиническая стадия, абс. (%)	
Ранняя	10 (3,3)
Развернутая	182 (60,1)
Поздняя	111 (36,6)
Рентгенологическая стадия, абс. (%)	
I	13 (4,3)
II	165 (54,5)
III	65 (21,5)
IV	60 (19,8)
Внесуставные проявления, абс. (%)	132 (43,6)
DAS-28-СРБ, $M \pm \delta$	4,9 $\pm$ 1,0
SDAI, <i>Me</i> [25; 75-й перцентили]	35,1 [24,6; 57,0]
CDAI, $M \pm \delta$	27,0 $\pm$ 10,0
HAQ, <i>Me</i> [25; 75-й перцентили]	1,4 [1,0; 1,8]
Боль (ЧРШ, 0–10), $M \pm \delta$	6,3 $\pm$ 1,4
Усталость (ЧРШ, 0–10), $M \pm \delta$	6,7 $\pm$ 2,3
Нарушение функции (ЧРШ, 0–10), $M \pm \delta$	5,4 $\pm$ 2,1

*Примечание.* ИМТ – индекс массы тела, СРБ – С-реактивный белок, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду.

Количественные показатели при нормальном распределении признака приведены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \delta$ ), при несоответствии нормальному закону распределения – в виде медианы с 25 и 75-м перцентилими *Me* [25; 75]. При анализе количественных показателей использовался критерий Стьюдента. В случае несоответствия нормальному закону распределения количественные показатели анализировались с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни. Статистическая значимость различий качественных показателей определялась по  $\chi^2$ -критерию Пирсона. Статистически значимыми считались различия, достигнутые при  $p < 0,05$ .

Все пациенты дали согласие на проведение телефонного опроса. Проведение настоящего исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №17 от 30.09.2021).

## Результаты

В исследуемой группе преобладали женщины средней и старшей возрастной группы (средний возраст – 52,8 $\pm$ 13,3 года), с достаточно большой длительностью болезни, серопозитивные по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллиновому пептиду, развернутой клинической стадией, II и III рентгенологической стадией, с умеренной или высокой активностью болезни

**Таблица 2. Терапия пациентов с РА на момент выписки из стационара ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»**

**Table 2. Therapy of patients with rheumatoid arthritis (RA) at the time of discharge from the hospital of the Nasonova Research Institute of Rheumatology**

Препарат	Значение
	<i>сБПВП, %</i>
Метотрексат	42,9
Лефлуномид	27,6
Гидроксихлорохин	7,6
Сульфасалазин	5,9
Комбинация БПВП, %	16,0
	<i>ГИБП, %</i>
Абатацепт	2,3
Ингибиторы ФНО- $\alpha$	19,5
Ингибитор CD20	39,3
Ингибиторы ИЛ-6	6,3
Ингибитор ИЛ-1	0,6
	<i>иJAK, %</i>
Барцитиниб	2,6
Тофацитиниб	2,3
Упадацитиниб	2,3

по стандартным индексам (DAS-28-СРБ, SDAI, CDAI), умеренно выраженной или сильной болью (оценка по ЧРШ 0–10, где «0» – отсутствие симптома, «10» – максимально выраженный симптом); **табл. 1.**

На момент выписки всем пациентам проведено назначение или коррекция ранее проводимой терапии БПВП. Среди сБПВП наиболее часто использовались метотрексат и лефлуномид, 204 (63,7%) пациента получали ГИБП, 22 (7,2%) – иJAK (**табл. 2**).

Средняя доза ГК (в эквиваленте преднизолона) составила 7,7 $\pm$ 3,8 мг/сут.

Провести телефонный опрос с определением всех оцениваемых параметров через 6 мес после выписки пациентов из стационара удалось у 274 (90,4%) лиц. Согласно данным опроса суммарно отмечалось достоверное улучшение по таким параметрам, как интенсивность боли (ЧРШ), – снижение ее уровня с 6,3 $\pm$ 1,4 до 4,3 $\pm$ 2,4 ( $p < 0,001$ ), усталости (ЧРШ) – с 6,7 $\pm$ 2,3 до 5,2 $\pm$ 2,1 ( $p < 0,001$ ), функциональных нарушений (ЧРШ) – с 5,4 $\pm$ 2,1 до 3,9 $\pm$ 2,0 ( $p < 0,001$ ). Положительный индекс PASS отмечен у 139 (50,7%) пациентов.

Через 6 мес после выписки полностью прекратить прием ГК удалось менее 1/5 пациентов. У большинства больных доза ГК осталась на прежнем уровне или повысилась (**рис. 1**).

Проведено сравнение ряда клинических параметров у пациентов с РА, у которых удалось добиться снижения дозы и полной отмены ГК (1-я группа), и у пациентов, у которых доза ГК не изменилась или повысилась (2-я группа). Согласно проведенному анализу пациенты 1 и 2-й групп не различались по исходной активности РА (индексы DAS-28, SDAI, CDAI). При этом пациенты 1-й группы исходно имели достоверно менее выраженные функциональные нарушения (HAQ), а через 6 мес у них отмечалась достоверно меньшая оценка усталости и выраженности функциональ-

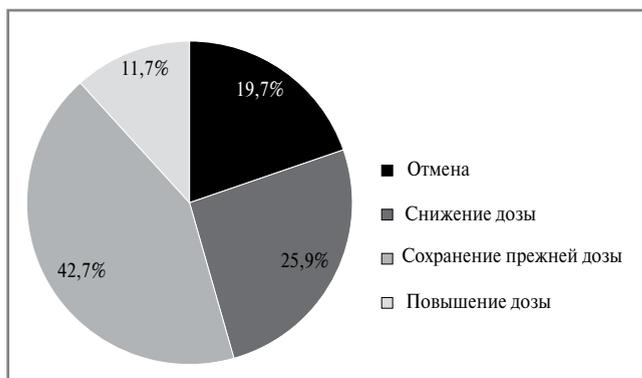


Рис. 1. Динамика применения ГК у пациентов с РА через 6 мес после назначения или переключения терапии сБВП, ГИБП и иJAK ( $n=274$ ).

Fig. 1. Change over time of corticosteroid use in RA patients after 6 months of starting or switching therapy to sDMARD, GEVD, and iJAK ( $n=274$ ).

ных нарушений. Число пациентов с PASS «+», интенсивность боли и потребность в использовании НПВП через 6 мес в 1 и 2-й группах не различались (табл. 3).

Число больных, получавших ГИБП и иJAK, в 1 и 2-й группах практически не различалось.

### Обсуждение

Согласно полученным данным на фоне активной терапии РА, включающей использование ГИБП и иJAK, через 6 мес наблюдения удалось добиться отмены или снижения дозы ГК лишь у меньшей части пациентов (45,6%).

Полученные нами данные в целом близки результатам серии клинических и наблюдательных исследований продолжительностью от 6 мес до 5 лет, посвященных изучению потребности в ГК на фоне терапии РА с применением ГИБП и иJAK. Эти работы показали, что число отмен ГК зависело от продолжительности лечения (чем дольше длился период наблюдения, тем ниже оказывалось число прекращений терапии) и составляло от 22,2 до 59,9% [10–19].

Очень наглядно ситуация с прекращением приема ГК на фоне активной терапии РА показана в работе K. Laurer и соавт., представляющей данные международных проектов TOCERRA и PANABA. Это суммарный анализ результатов 13 наблюдательных исследований, в ходе которых ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) получали 12 334, абатацепт – 3229, тоцилизумаб – 2100 пациентов с РА. Среди этих больных низкие дозы ГК (в среднем 5 мг преднизолона) принимал 7551 больной, получавший лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  (61,2%), 2056 (63,7%) – абатацепт и 1473 (70,1%) – тоцилизумаб. Спустя 2 года наблюдения от приема ГК смогли отказаться лишь 33,6% пациентов, получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$ , 28,4% – абатацепт и 41% – тоцилизумаб [19].

Как видно, выполнить рекомендации APP, EULAR и ACR в отношении максимального снижения использования ГК при РА удается далеко не во всех случаях. Одной из причин этого может являться давняя традиция применения ГК, которые рассматриваются ревматологами как весьма действенный инструмент контроля активности аутоиммунного воспаления. Несмотря на обилие современных «таргетных» препаратов для лечения РА, большинство ревматологов в России и других развитых странах мира продолжают назначать ГК. По данным недавно опубликованного исследования

Таблица 3. Сравнение ряда клинических показателей и терапии у пациентов с РА, у которых удалось снизить дозу или отменить ГК (1-я группа), и пациентов с РА, которые продолжали принимать ГК в прежней дозе или доза увеличена (2-я группа)

Table 3. Comparison of some clinical parameters and therapy in RA patients with reduced dose or stopped corticosteroids (group 1) and RA patients who continued to receive corticosteroids at the same dose or the dose was increased (group 2)

Показатели	1-я группа	2-я группа	$p$
Возраст (лет), $M \pm \delta$	49,1 $\pm$ 13,5	52,0 $\pm$ 13,2	0,056
ИМТ ( $кг/м^2$ ), $M \pm \delta$	26,4 $\pm$ 5,2	25,6 $\pm$ 5,3	0,295
Длительность РА (лет), $Me$ [25; 75-й перцентили]	8,0 [3,5; 16,0]	10,0 [5,0; 18;8]	0,138
Исходно DAS-28-CPB, $M \pm \delta$	4,8 $\pm$ 1,1	4,9 $\pm$ 0,9	0,403
Исходно SDAI, $Me$ [25; 75-й перцентили]	32,5 [24,5; 57,2]	37,2 [25,8; 58,4]	0,353
Исходно CDAI, $M \pm \delta$	26,4 $\pm$ 10,2	27,5 $\pm$ 9,8	0,286
Исходно HAQ, $Me$ [25; 75-й перцентили]	1,3 [0,9; 1,8]	1,5 [0,9; 2,1]	0,016
PASS «+», %	43,7	56,3	0,530
Боль в суставах через 6 мес (ЧРШ 0–10)	4,0 [3,0; 5,8] 3,9 $\pm$ 2,3	4,0 [3,0; 6,0] 4,3 $\pm$ 2,4	0,219
Усталость через 6 мес (ЧРШ 0–10)	5,0 [3,0; 6,0] 4,8 $\pm$ 2,2	5,0 [4,0; 7,0] 5,3 $\pm$ 2,0	0,037
Нарушение функции через 6 мес (ЧРШ 0–10)	3,0 [2,0; 5,0] 3,6 $\pm$ 1,9	4,0 [3,0; 5,0] 4,0 $\pm$ 2,0	0,035
ГИБП, %			0,298
Абатацепт	2,4	2,0	
Ингибиторы ФНО- $\alpha$	20,0	18,2	
АнтиCD20	34,4	44,3	
Ингибиторы ИЛ-6	7,2	2,7	
Ингибитор ИЛ-1	0	1,3	
иJAK, %	8,0	7,3	0,807
Число пациентов, нуждающихся в приеме НПВП $\geq$ 1 раза в неделю, %	63,2	69,8	0,221

А.В. Гордеева и соавт. [20], среди 1143 больных активным РА, поступивших для лечения в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», 782 (68,4%) имели длительный (более 6 мес) опыт приема системных ГК. Согласно данным, приведенным в обзоре M. Cutolo и соавт. [2], ГК назначаются 50–60% больных РА в США и странах Западной Европы. Весьма показательны данные L. Crowson и соавт. [21], оценивших тенденцию назначения ГК в США за период 1999–2008 гг. (т.е. до эры активного применения ГИБП) и 2009–2018 гг. (эпоха широкого использования ГИБП). Частота использования ГК в последние годы не снизилась: если в первый период времени их назначали в среднем 67% пациентов, то во второй – 71%.

Возможность снижения дозы и полной отмены ГК также ограничивают опасения вызвать обострение РА. Этот риск

подтверждает ряд исследований. Например, G. Adami и соавт. [22] оценили динамику активности РА у 508 пациентов, получавших лечение ГИБП. Показано, что полная отмена ГК и уменьшение дозировки до  $\leq 2,5$  мг/сут ассоциировались с отчетливым нарастанием риска обострения РА – скорректированное отношение шансов составило 1,45 (95% доверительный интервал – ДИ 1,13–2,24) и 1,37 (95% ДИ 1,06–2,01) соответственно. При этом сохранение дозы на более высоком уровне ( $>2,5$  мг/сут) не вызвало статистически значимого увеличения риска рецидива РА. В исследовании SEMIRA («Элиминация стероидов при ревматоидном артрите») 259 больных РА, у которых на фоне лечения тоцилизумабом и приема ГК 5–15 мг/сут отмечалась низкая активность или ремиссия (DAS-28 $<3,2$ ), рандомизированы в 2 группы. В 1-й группе прием ГК продолжили, во 2-й доза ГК снижалась до полной отмены в течение 16 нед. В итоге у пациентов 1-й группы активность РА (по DAS-28-СОЭ) в среднем практически не изменилась – ее динамика составила  $-0,08$  (95% ДИ от  $-0,27$  до  $0,12$ ). Во 2-й группе активность значимо возросла – на  $0,54$  (95% ДИ  $0,35$ – $0,73$ );  $p < 0,001$ . Число эпизодов достижения низкой активности при отсутствии обострений в течение 24 нед оказалось достоверно выше у пациентов, продолжавших прием ГК: 77% vs 65% соответственно [23].

Любопытно отметить, что значения PASS, отражающие оценку пациентами самочувствия и суммарной эффективности противоревматической терапии, не различались у лиц с отменой/снижением дозы ГК (1-я группа) и продолжавшими использовать эти препараты в прежней или большей дозе (2-я группа). Этот факт подтверждает, что прием ГК позволяет улучшать состояние пациентов, в частности контролировать интенсивность боли. Выраженность суставной боли и потребность в приеме НПВП (это во многом взаимозависимые параметры) не различались у пациентов 1 и 2-й группы. Можно предположить, что у пациентов 1-й группы проводимая терапия обеспечила более значимое снижение активности, чем во 2-й группе, что позволило уменьшить дозу или отменить ГК. Однако во 2-й группе продолжение приема ГК в определенной степени «компенсировало» недостаточное улучшение, снижая выраженность наиболее тягостных симптомов РА, с одной стороны.

С другой стороны, пациенты 1-й группы по ряду параметров имели преимущество в сравнении с пациентами 2-й группы. Это касается выраженности таких проявлений РА, как усталость и нарушение функции. Следует отметить, что пациенты 2-й группы исходно также имели более выраженные функциональные нарушения (по HAQ).

Распределение больных в 1 и 2-й группах по проводимой терапии показало, что использование различных ГИБП и иJAK не оказывало статистически значимого влияния на потребность в ГК. Исключение составил ингибитор интерлейкина (ИЛ)-6, который чаще использовался у пациентов, которым удалось снизить дозу или полностью отказаться от ГК, – 7,2% vs 2,7%. К сожалению, небольшое число наблюдений не позволяет обсуждать значимость этого результата. Однако следует отметить, что в приведенных выше исследованиях TOCERRA и PANABA инги-

битор ИЛ-6 тоцилизумаб продемонстрировал более значимое снижение потребности в ГК в сравнении с абацептом и ингибиторами ФНО- $\alpha$  [19].

Таким образом, несмотря на активную терапию РА, проводившуюся в течение 6 мес и включавшую комбинацию сБПВП и ГИБП или иJAK, у большей части больных РА не удалось добиться полной отмены или снижения дозы ГК (см. рис. 1). Этот факт косвенно свидетельствует о недостаточной эффективности базисной терапии у данной категории больных и необходимости коррекции индивидуальных терапевтических схем. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку персонализированных подходов к лечению РА, позволяющих минимизировать потребность в ГК.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №17 от 30.09.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology (Protocol №17, 30.09.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Источник финансирования.** Исследование было поддержано правительством. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы (номер государственного задания РК 122040400051-3).

**Funding source.** The study was supported by the Government. The study was conducted as a part of the fundamental research project (State Assignment number: 122040400051-3).

#### Список сокращений

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
ГК – глюкокортикоиды  
ДИ – доверительный интервал  
ИЛ – интерлейкин  
иJAK – ингибиторы янус-киназы

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
РА – ревматоидный артрит  
сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):238-50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):238-50 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-238-250
2. Cutolo M, Shoenfeld Y, Bogdanos DP, et al. To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate. *Autoimmun Rev*. 2023;103437. DOI:10.1016/j.autrev.2023.103437
3. Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ*. 2020;371:m4328. DOI:10.1136/bmj.m4328
4. 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;81(7):925-36. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221957
5. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. К вопросу о безопасности применения глюкокортикоидов в терапии ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2023;17(3):89-95 [Aronova EA, Belov BS, Gridneva GI. Revisiting the question of the safety of glucocorticoids use of in the treatment of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):89-95 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2023-3-89-95
6. Smolen JS, Landewé 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;82(1):3-18. DOI:10.1136/ard-2022-223356
7. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-23. DOI:10.1002/art.41752
8. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_2). Ссылка активна на 28.03.2024 [Rheumatoid arthritis. Clinical recommendations. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_2). Accessed: 28.03.2024 (in Russian)].
9. Pincus T, Cutolo M. Clinical trials documenting the efficacy of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):46-50. DOI:10.1159/000362734
10. Nilsson AC, Christensen AF, Junker P, Lindegaard HM. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors are glucocorticoid-sparing in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull*. 2011;58(4):A4257.
11. Alten R, Nüßlein H, Galeazzi M, et al. Decreased use of glucocorticoids in biological-experienced patients with rheumatoid arthritis who initiated intravenous abatacept: results from the 2-year ACTION study. *RMD Open*. 2016;2(1):e000228. DOI:10.1136/rmdopen-2015-000228
12. Duquenne C, Wendling D, Sibilja J, et al. Glucocorticoid-sparing effect of first-year anti-TNF $\alpha$  treatment in rheumatoid arthritis (CORPUS Cohort). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):638-46.
13. Fleischmann R, Wollenhaupt J, Cohen S, et al. Effect of Discontinuation or Initiation of Methotrexate or Glucocorticoids on Tofacitinib Efficacy in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Post Hoc Analysis. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):203-14. DOI:10.1007/s40744-018-0093-7
14. Inoue M, Kanda H, Tateishi S, Fujio K. Factors associated with discontinuation of glucocorticoids after starting biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2020;30(1):58-63. DOI:10.1080/14397595.2018.1553264
15. Suzuki M, Kojima T, Takahashi N, et al. Higher doses of methotrexate associated with discontinuation of oral glucocorticoids after initiation of biological DMARDs: A retrospective observational study based on data from a Japanese multicenter registry study. *Mod Rheumatol*. 2021;31(4):796-802. DOI:10.1080/14397595.2021.1879428
16. Spinelli FR, Garufi C, Mancuso S, et al. Tapering and discontinuation of biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Sci Rep*. 2023;13(1):15537. DOI:10.1038/s41598-023-42371-z
17. Wallace BI, England BR, Baker JF, et al. Lowering Expectations: Glucocorticoid Tapering Among Veterans With Rheumatoid Arthritis Achieving Low Disease Activity on Stable Biologic Therapy. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(9):437-42. DOI:10.1002/acr2.11584
18. Xie W, Huang H, Zhang Z. Dynamic Characteristics and Predictive Profile of Glucocorticoids Withdrawal in Rheumatoid Arthritis Patients Commencing Glucocorticoids with csDMARD: A Real-World Experience. *Rheumatol Ther*. 2023;10(2):405-19. DOI:10.1007/s40744-022-00527-9
19. Lauper K, Mongin D, Bergstra SA, et al. Evaluation and comparison of oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis initiating TNF-inhibitors, tocilizumab or abatacept: results from the international TOCERRA and PANABA observational collaborative studies. *Joint Bone Spine*. 2023;105671. DOI:10.1016/j.jbspin.2023.105671
20. Гордеев А.В., Матянова Е.В., Галушко Е.А. Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр». *Терапевтический архив*. 2023;95(5):380-5 [Gordeev AV, Matyanova EV, Galushko EA. Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: therapeutic "freeze frame". *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):380-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202196
21. Crowson LP, Davis JM 3rd, Hanson AC, et al. Time Trends in Glucocorticoid Use in Rheumatoid Arthritis During the Biologics Era: 1999-2018. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;61:152219. DOI:10.1016/j.semarthrit.2023.152219
22. Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Tapering glucocorticoids and risk of flare in rheumatoid arthritis on biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). *RMD Open*. 2023;9(1):e002792. DOI:10.1136/rmdopen-2022-002792
23. 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;396(10246):267-76. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30636-X

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024



OMNIDOCTOR.RU