

Чи можливо скасувати приймання глюкокортикоїдів при ревматоїдному артриті на тлі застосування синтетичних хворобомодифікувальних засобів?

О. Б. Яременко ^{A,B,E,F}, Г. М. Микитенко ^{*A,B,C,D}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити можливість скасувати приймання глюкокортикоїдів (ГК) або досягнення їхньої цільової дози при застосуванні традиційних синтетичних хворобомодифікувальних засобів у хворих на ревматоїдний артрит (РА).

Матеріали та методи. У дослідження залучили 270 хворих на РА, яким на початку застосування хворобомодифікувальної терапії (ХМТ) синтетичними базисними засобами додатково призначили ГК у зв'язку з помірно чи високою активністю хвороби. Серед пацієнтів 234 (86,6 %) жінки, середній вік хворих становив $51,20 \pm 0,71$ року, тривалість перебігу захворювання – $50,20 \pm 3,82$ місяця. Ревматоїдний фактор виявили у 64,8 % осіб, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) – у 66,6 %. ХМТ передбачала приймання метотрексату ($n = 91$), лефлуноміду ($n = 95$), сульфасалазину ($n = 51$), гідроксихлорохіну ($n = 3$) або їхніх комбінацій ($n = 126$). Статистичне опрацювання даних виконано з використанням програми SPSS 22.0.

Результати. Протягом 3 років спостереження скасувати ГК вдалося в 33 % хворих у період від 3 до 30 місяців, переважно в перше півріччя. Серед пацієнтів, які продовжили приймати ГК, цільової дози ($<7,5$ мг/д) вдалося досягти лише у 32,6 % випадків. З-поміж тих, хто продовжив приймання ГК, порівняно з хворими, яким скасували ГК, вірогідно більше жінок (89,5 % vs 80,8 %), осіб із АЦЦП (88,4 % vs 55,0 %), вищими показниками DAS-ШОЕ ($5,29 \pm 0,10$ vs $4,84 \pm 0,15$) та вираженішими структурними змінами за шкалою SHS ($43,40 \pm 2,42$ vs $32,40 \pm 2,71$). За даними логістичного регресійного аналізу, з ризиком продовження лікування ГК вірогідно асоціювались жіноча стать (OR 2,39), похилий вік пацієнтів (OR 1,02), АЦЦП-позитивність (OR 3,73), активність хвороби за DAS-ШОЕ (OR 1,19) та структурні суглобові зміни (OR 1,01). З неможливістю досягти цільової дози ГК протягом усього періоду спостереження асоціювалася тільки ініціальна доза ГК $\geq 7,5$ мг/д (OR 6,32).

Висновки. На тлі ХМТ традиційними синтетичними засобами лише третині хворих на РА можна скасувати ГК, здебільшого в перші 6 місяців. Серед пацієнтів, які змушені продовжити приймання ГК, цільової дози досягають 33 % осіб. Незалежними предикторами неможливості скасування ГК є жіноча стать, похилий вік, АЦЦП-позитивність, вища активність РА за DAS-ШОЕ та вираженіша суглобова деструкція на вихідному етапі. Негативний прогностичний фактор досягнення цільової дози ГК – їхня ініціальна доза $\geq 7,5$ мг/д.

Ключові слова:

ревматоїдний артрит, глюкокортикоїди, хворобомодифікувальна терапія.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 309-315

*E-mail:

mikitenko@hotmail.com

Is it possible to discontinue glucocorticoids in rheumatoid arthritis with the use of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs?

O. B. Iaremenko, H. M. Mykytenko

The aim of the work is to study the possibility of glucocorticoid (GC) discontinuation or their target dose achievement in patients (pts) with rheumatoid arthritis (RA) receiving conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Materials and methods. 270 pts with RA (women – 86.6 %) aged 51.2 ± 0.71 years, with a disease duration of 50.20 ± 3.82 months were examined. Rheumatoid factor was found in 64.8 % of individuals, anti-cyclic citrullinated peptide (ACCP) antibodies – in 66.6 %. DMARD therapy included methotrexate ($n = 91$), leflunomide ($n = 95$), sulfasalazine ($n = 51$), hydroxychloroquine ($n = 3$) or its combination ($n = 126$). The SPSS (version 22.0) software was used for the statistical analysis.

Results. During the 3-year study, GC was withdrawn in 33 % of pts in the period from 3 to 30 months (mostly in the first 6 months). Among those who continued to take GC, the target dose (<7.5 mg/d) was achieved only in 32.6 % of pts. Among pts continuously receiving GC, compared with pts who discontinued GC therapy, there were significantly more women (89.5 % vs. 80.8 %), ACCP-positive pts (88.4 % vs. 55.0 %), with higher DAS-ESR values (5.29 ± 0.10 vs. 4.84 ± 0.15) and more pronounced structural changes on the SHS scale (43.40 ± 2.42 vs. 32.40 ± 2.71).

According to the logistic regression analysis, female sex (OR 2.39), elderly pts (OR 1.02), ACCP-positivity (OR 3.73), disease activity by DAS-ESR (OR 1.19) and structural joint changes (OR 1.01) were significantly associated with the risk of continuing GC treatment. Only the initial dose of GC ≥ 7.5 mg/d was associated with the inability to reach the target dose of GC during the entire follow-up period (OR 6.32).

Conclusions. Despite of the treatment with conventional synthetic DMARD, only a third of RA pts can withdraw GC, mostly in the first 6 months. For the pts who continue taking GC, the target dose can be achieved in 33 % of them. Independent predictors of the impossibility to withdraw GC are female sex, old age, ACCP-positivity, higher RA activity according to DAS-ESR and more pronounced joint destruction in early stages. An initial GC dose ≥ 7.5 mg/d is a negative prognostic factor in achieving the target dose.

Key words:

rheumatoid arthritis, glucocorticoids, disease-modifying therapy.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 309-315

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне запальне захворювання суглобів із системними проявами [15,16]. Сучасне лікування РА передбачає призначення передусім синтетичних хворобомодифікувальних препаратів, як-от метотрексату (МТ), лефлуноміду (ЛЕФ) чи сульфасалазину (СС) окремо або в комбінації.

Поряд із хворобомодифікувальною терапією (ХМТ) невід'ємною складовою менеджменту хворих на РА помірної та високої активності на початку лікування є призначення глюкокортикоїдів (ГК). Після МТ ці препарати найчастіше застосовують для хронічної терапії хворих на РА [5]. За чинними рекомендаціями, ГК використовують як так звану міст-терапію до початку реалізації дії хворобомодифікувальних препаратів (ХМП) [7,15,16,17,18].

Показано здатність ГК не лише контролювати активність захворювання, але й сповільнювати рентгенографічне прогресування суглобової деструкції [14]. Незважаючи на майже 70-річний досвід застосування ГК у ревматології, з'являються нові відомості про механізм дії цих препаратів, зокрема при РА [8]. Так, на тваринних моделях показано, що протизапальний ефект ГК зумовлений їхнім впливом не тільки на імунні, але й на стромальні клітини.

За даними фахової літератури, частота застосування ГК на початку лікування РА становить 48–77 % [3]. Згідно з результатами, що одержані за опитувальником QUEST-RA, майже 50 % пацієнтів з РА перебувають на хронічній терапії ГК і в клінічних випробуваннях, і в реальній клінічній практиці зі значними відмінностями залежно від країни проживання [11]. Втім, оскільки приймання ГК пов'язане з виникненням серйозних побічних ефектів, у рекомендаціях Європейської протиревматичної ліги (EULAR) з лікування РА наголошено на важливості застосування цих препаратів у найменшій ефективній дозі протягом найкоротших термінів [16,17,18].

Отже, питання щодо можливості скасування застосування ГК чи принаймні зниження їхньої дози до відносно безпечної цільової (менше ніж 7,5 мг/д) після початку клінічної реалізації дії традиційних синтетичних ХМП є вкрай актуальним. Чимало публікацій присвячено вивченню прогностичних факторів, що впливають на можливість скасування ГК при РА [3,9,10,21], але наведені дані доволі суперечливі.

Мета роботи

Вивчити можливість скасувати приймання глюкокортикоїдів або досягнення їхньої цільової дози при застосуванні традиційних синтетичних хворобомодифікувальних засобів у хворих на ревматоїдний артрит.

Матеріали і методи дослідження

В одноцентрове проспективне дослідження залучили 270 хворих на РА, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва». Пацієнти починали приймання одного з варіантів ХМТ: вперше чи після неефективності, непереносності попереднього варіанта ХМТ, – крім того, через помірну чи високу активність

хвороби вони потребували одночасного призначення ГК. Діагноз РА встановили, ґрунтуючись на критеріях Американської ревматологічної асоціації [2].

Критерії залучення хворих у дослідження – достовірність діагнозу РА; вік на початку захворювання понад 18 років; припинення приймання хворобомодифікувальних препаратів, призначених попередньо, не менше ніж за 3 місяці до початку дослідження; відсутність внутрішньосуглобових і внутрішньом'язових ін'єкцій пролонгованих ГК принаймні за місяць до початку дослідження. Не включали хворих із психоемоційними розладами, алкоголізмом, вагітністю та лактацією на період дослідження, з тяжкими захворюваннями печінки, нирок, легенів та інших органів, що могли суттєво вплинути на фармакодинаміку препаратів та ефективність лікування; із дослідження виключали пацієнтів, які не з'явилися на повторні візити кожні 6 місяців.

Тривалість спостереження становила 3 роки. Аналіз активності РА та оцінювання можливості скасувати ГК здійснювали через 6, 12, 18, 24, 30 та 36 місяців лікування. У пацієнтів, які продовжували приймати ГК, додатково аналізували можливість досягнення цільової дози препарату.

На кожному з етапів дослідження оцінювали кількість болючих, набряклих суглобів, визначали зміни стану пацієнта за візуальною аналоговою шкалою, встановлювали рівень ШОЕ та СРБ, а також активність хвороби за інтегральними шкалами DAS-ШОЕ та DAS28-СРБ.

Хворобомодифікувальне лікування передбачало призначення одного з варіантів терапії: МТ (7,5–20,0 мг/тиждень, у середньому $13,80 \pm 0,37$ мг/тиждень; $n = 91$), ЛЕФ (10–20 мг/добу, в середньому $19,20 \pm 0,28$ мг/добу; $n = 95$), СС (2 г/добу; $n = 51$) або гідроксихлорхін (ГХ; 200–400 мг/добу, в середньому 333 мг/добу; $n = 3$). Комбіновану ХМТ (КХМТ) (МТ + СС, МТ + ГХ, МТ + ЛЕФ, ЛЕФ + ГХ, ЛЕФ + СС) приймали 107 (29,2 %) осіб. До призначення цих хворобомодифікувальних препаратів 185 хворих (50,5 %) не отримували ХМТ, у решти хворих її (переважно МТ) було скасовано через неефективність чи виникнення побічних дій за 3 місяці до залучення в дослідження. ГК призначали за стандартними показаннями у початкових дозах 2,5–30,0 мг/добу в перерахунку на пероральний преднізолон із наступним зниженням дози аж до скасування.

Титр ревматоїдного фактора (РФ) визначали методом латекс-аглютинації (Humatex, Німеччина). Референтні значення становили <20 IU/ml. Рівень антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу («iEMS» Lab System, Фінляндія), використовуючи набір фірми IBL-Hamburg (Німеччина). Діагностична межа анти-ЦЦП – ≥ 15 U/ml, максимальне значення – ≥ 345 U/ml.

Рентгенологічні зміни в суглобах кистей і стоп до початку дослідження та через 2 роки спостереження оцінювали шляхом кількісного обрахунку структурних змін (у балах) за модифікованою шкалою Шарпан-ван дер Хейде (SHS) [19].

Дослідження здійснили відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації та рекомендацій щодо належної клінічної практики, схвалено відповідними інституційними комісіями.

Статистичне опрацювання даних здійснили, застосувавши програму SPSS 22.0. Кількісні показники наведено як середнє арифметичне та його стандартне квадратичне відхилення ($M \pm \sigma$), категоріальні показники – як частоти і відсотки ($n, \%$). Достовірність розбіжностей середніх величин оцінювали, використовуючи непараметричний критерій Манна–Вітні для кількісних ознак та критерій χ^2 (у т. ч. із поправкою Єйтса) для частотних показників. Взаємозв'язок між неможливістю скасувати ГК і потенційними предикторами вивчали за допомогою методу бінарної логістичної регресії з розрахунком співвідношення ризиків (СР) та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ). Для виявлення незалежних прогностичних маркерів, що впливають на тривале застосування ГК і неможливість досягти цільової дози препарату, застосували метод покрокового логістичного регресійного аналізу багатофакторних моделей. До анамнестичних, клініко-демографічних, лабораторних та інструментальних факторів ризику включали стать, вік хворих, тривалість РА, попереднє приймання інших ХМП, активність хвороби за DAS і DAS28, рентгенологічні зміни за SHS, позитивність за РФ та АЦЦП, титри АЦЦП, початкову дозу ГК, зокрема ініціальну дозу ГК понад 7,5 мг/добу. Аналіз якості кожної регресійної моделі, оцінювання її чутливості та специфічності здійснили шляхом Receiver Operator Characteristic (ROC) аналізу з визначенням площі під ROC-кривою. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Вік залучених пацієнтів становив від 18 до 75 років (у середньому $51,20 \pm 0,71$ року), тривалість хвороби – $50,20 \pm 3,82$ місяця (від 0,5 до 360,0 місяця). Переважали жінки (86,6 %). Ранній РА (≤ 2 роки) зафіксували в 52,2 % випадків (141 пацієнт). Серопозитивні за РФ 175 (64,8 %) осіб, за АЦЦП – 180 (66,6 %). У всіх хворих до початку небіологічної ХМТ оцінювали показники суглобового статусу, рівні СРБ, РФ, АЦЦП та рентгенологічні зміни в суглобах кистей і стоп.

Протягом 3-річного спостереження у 89 (33 %) пацієнтів вдалося скасувати ГК у період від 3 до 30 місяців (переважно в перші 6 місяців лікування), проте 67 % осіб (181 хворий) змушені продовжувати приймання ГК у зв'язку з неприйнятною активністю РА. Серед цих пацієнтів цільової дози ГК вдалося досягти лише у 59 (32,6 %) випадках. Більшість хворих (122 особи, 68,4 %) продовжили приймати ГК у дозі понад 7,5 мг/добу на тлі застосування ХМТ.

Хворих, котрі почали приймання ГК на етапі ініціації терапії, поділили на дві групи: перша – пацієнти, яким скасували ГК протягом 3-річного спостереження; друга – пацієнти, котрі продовжили приймати ГК через неприйнятно високу активність захворювання. Зазначимо, що в багатьох випадках хворі другої групи вимушено продовжували приймати недостатньо ефективні синтетичні ХМП через недоступність імунобіологічних препаратів.

Загальну характеристику хворих, які залучені в дослідження, наведено в таблиці 1.

У результаті аналізу демографічних, анамнестичних, клініко-лабораторних і рентгенографічних даних під час залучення в дослідження встановили: серед хворих, які

Таблиця 1. Клініко-демографічні, лабораторні та рентгенологічні дані хворих на РА залежно від потреби в продовженні терапії ГК

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих залежно від приймання ГК	
	Скасували ГК (n = 89)	Продовжили приймати ГК (n = 181)
Жінки, %	80,9	89,5*
Чоловіки, %	19,1	10,5*
Вік, роки ($M \pm \sigma$)	$49,8 \pm 12,0$	$51,8 \pm 11,5$
Тривалість РА, міс. ($M \pm \sigma$)	$36,5 \pm 50,4$	$55,4 \pm 67,5^*$
DAS28 ($M \pm \sigma$)	$6,28 \pm 1,03$	$6,33 \pm 1,07$
DAS ($M \pm \sigma$)	$4,84 \pm 1,47$	$5,29 \pm 1,44^*$
SHS, бали ($M \pm \sigma$)	$32,4 \pm 25,6$	$43,4 \pm 32,0^*$
ХМТ призначена вперше, % (n)	59,5	46,4*
РФ позитивні, %	60,6	66,8
АЦЦП позитивні, %	54,3	88,4**
Титр АЦЦП ($M \pm \sigma$)	$108,4 \pm 131,2$	$142,1 \pm 131,4$
Середня доза ГК, мг/добу ($M \pm \sigma$)	$13,80 \pm 5,89$	$15,00 \pm 7,37$
Ініціальна доза ГК $\geq 7,5$ мг/добу, %	89,9	88,9

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ порівняно з групою хворих, яким скасували ГК.

продовжили приймати ГК, порівняно з групою пацієнтів, яким ГК скасували, вірогідно більше жінок (89,5 % порівняно з 80,9 %, $p < 0,05$), з АЦЦП-позитивним статусом (88,4 % порівняно з 54,3 %, $p < 0,01$), більшою тривалістю хвороби ($55,4 \pm 67,5$ міс. порівняно з $36,5 \pm 50,4$ міс., $p < 0,05$), вищою активністю РА за шкалою DAS-ШОЕ ($5,29 \pm 1,44$ порівняно з $4,84 \pm 1,47$, $p < 0,05$), вираженішими структурними змінами за шкалою SHS ($43,4 \pm 32,0$ порівняно з $32,4 \pm 25,6$, $p < 0,05$), прийманням інших ХМП в анамнезі (53,6 % порівняно з 45,7 %, $p < 0,05$). Початкова доза ГК не мала суттєвого впливу на можливість припинення терапії ГК.

Виявлені відмінності між групою хворих, які не змогли припинити приймання, та тими, котрим скасували ГК, зокрема переважання в першій групі жінок, осіб з вищою активністю хвороби, серопозитивних хворих, узгоджуються з результатами інших клінічних досліджень [3,9,10,21]. Ці відмінності можуть бути чинниками, що прогнозують гіршу відповідь на лікування, а отже неможливість припинити гормонотерапію.

Для кількісного оцінювання значущості демографічних, анамнестичних, клініко-лабораторних і рентгенологічних показників щодо прогнозування тривалості приймання ГК у хворих на РА розраховували СР для кожного з показників, за якими визначили вірогідні відмінності між першою та другою групами пацієнтів. Факторами, що асоціювалися з вірогідним ризиком неможливості скасувати застосування ГК, виявилися позитивність за АЦЦП (СР 3,73, ДІ 1,26–11,00, $p < 0,02$), вища активність хвороби за шкалою DAS (СР 1,19, ДІ 1,00–1,43, $p < 0,04$), більш виражені структурні зміни за SHS (СР 1,01, ДІ 1,01–1,02, $p < 0,01$), більший вік хворих (СР 1,02, ДІ 1,00–1,04, $p < 0,03$) і приймання інших ХМП в анамнезі (СР 1,98, ДІ 1,18–3,34, $p < 0,009$). За іншими характеристиками відмінностей між першою та другою групами не було. Це відповідає результатам інших досліджень [3,9,10,21].

За результатами аналізу багатофакторних логістичних регресійних моделей прогностичної значущості вихідних характеристик пацієнтів, до вагомих чинників неможливості скасувати ГК, крім виявлених під час монофакторного аналізу, належала також вихідна доза

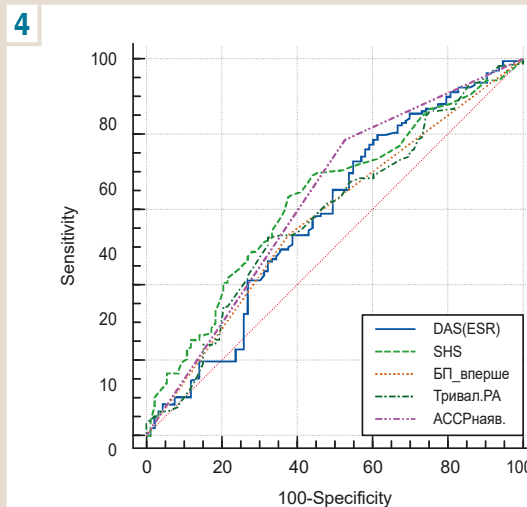
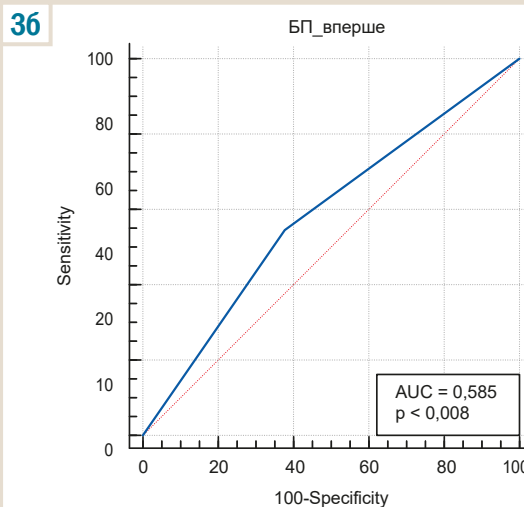
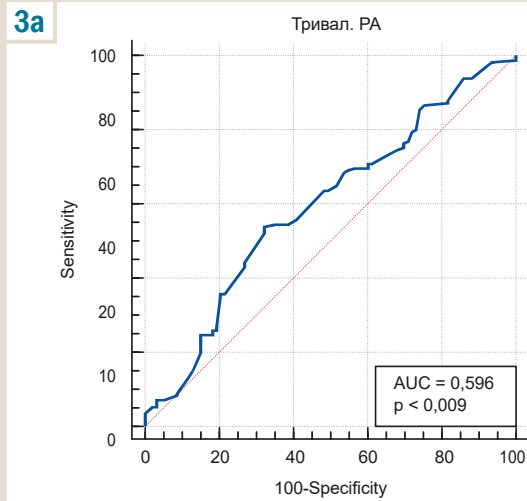
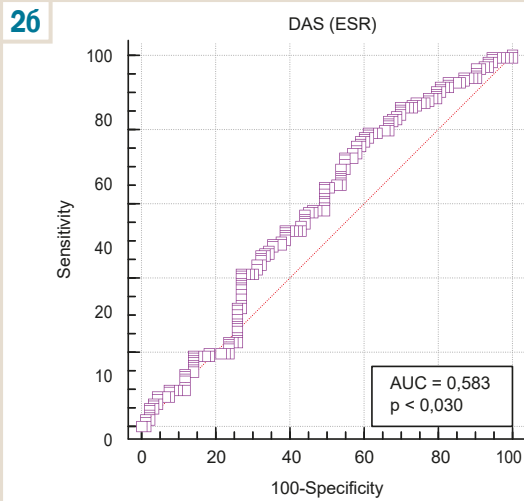
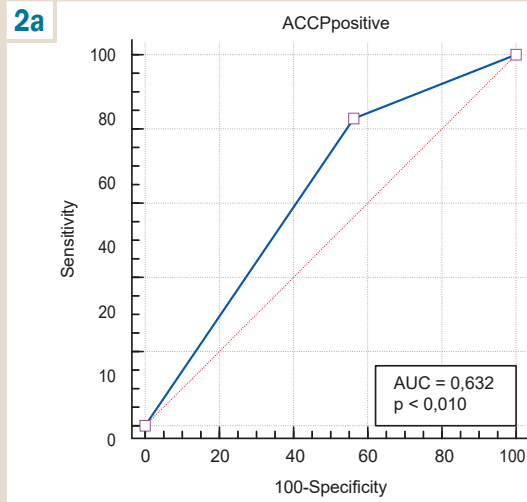
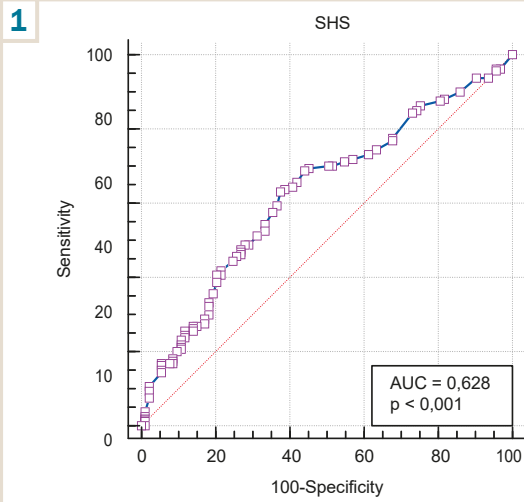


Рис. 1. ROC-крива залежності скасування ГК від SHS.

Рис. 2. ROC-криві залежності скасування ГК від АЦЦП-позитивності та DAS-ШОЕ.

Рис. 3. ROC-криві залежності скасування ГК від тривалості PA та відсутності призначення ХМТ в анамнезі.

Рис. 4. ROC-криві залежності скасування ГК від потенційно прогностичних факторів.

преднізолону (CP 1,1, ДІ 1,1–1,2, $p < 0,04$, площа під кривою ROC (AUC) моделі – 0,68 (0,62–0,73). Приймання ХМП в анамнезі не мало вірогідного прогностичного впливу на аналізований показник.

ROC-аналіз показав, що логістична регресійна модель з урахуванням вихідних структурних змін суглобів за SHS характеризувалась значущою предикторною якістю (площа під ROC-кривою $>0,63$), а кількісні рентгенологічні зміни >29 (як незалежний прогностичний маркер неможливості скасувати ГК у хворих на РА) характеризувався середньою чутливістю (63,1 %) та специфічністю (62,4 %) (рис. 1).

Згідно з результатами ROC-аналізу, значущою виявилась також АЦЦП-позитивність пацієнтів (площа під ROC-кривою $>0,63$, чутливість 82,8 %, специфічність 43,6 %), меншою мірою – вихідне значення DAS-ШОЕ (площа під ROC-кривою $>0,58$, чутливість 79,1 %, специфічність 38,7 %, регресійний критерій $>4,12$), тривалість РА (площа під ROC-кривою $>0,59$, чутливість 53,9 %, специфічність 67,7 %, регресійний критерій >30), приймання інших ХМП в анамнезі (площа під ROC-кривою $>0,58$, чутливість 54,5 %, специфічність 62,4 %) (рис. 2, 3).

Результати багатофакторного ROC-аналізу із включенням предикторів, що виявилися достовірними в монофакторному аналізі, підтвердили наведені дані та показники, що наведені в таблиці 2 і на рис. 4.

Для вивчення несприятливих прогностичних факторів зниження дози ГК до цільової здійснили моно- та багатофакторний логістичний аналіз з визначенням вирішальних вихідних характеристик пацієнтів (демографічних, анамнестичних, клініко-лабораторних, рентгенологічних) і ступеня їхньої значущості.

Факторами, що асоціювалися з вірогідним ризиком недосягнення цільової дози ГК протягом усього періоду спостереження, виявились початкова доза ГК понад 7,5 мг/добу ($p < 0,001$, відношення шансів (ВШ) 6,64 (2,15–20,5)) та вираженіші структурні суглобові зміни ($p < 0,03$, ВШ 1,01 (1,005–1,02)) на вихідному етапі незалежно від наявності інших клініко-анамнестичних, демографічних, інструментальних і лабораторних факторів ризику. Ці самі чинники виявились значущими і за результатами ROC-аналізу: ініціальна доза ГК $\geq 7,5$ мг/добу (площа під ROC-кривою $>0,64$, чутливість 69,2 %, специфічність 55,7 %, $p < 0,002$, регресійний критерій >10 мг/добу) та структурні суглобові зміни за SHS (площа під ROC-кривою $>0,58$, чутливість 23,0 %, специфічність 94,0 %, $p < 0,05$, регресійний критерій >82 одиниць).

Обговорення

Згідно з результатами, що одержали, на початку приймання різних варіантів ХМТ призначення ГК потребували 73,6 % хворих на РА. Ці дані збігаються з результатами, що встановили інші дослідники: більше ніж 50 % пацієнтів із РА мають помірну чи високу активність захворювання, що зумовлює необхідність призначення ГК [3,4,13].

Протягом 3-річного спостереження переважній більшості хворих (67 %), яких залучили в дослідження, не змогли скасувати ГК, незважаючи на приймання ХМТ. Крім того, дві третини цих пацієнтів продовжували

Таблиця 2. Результати багатофакторного ROC-аналізу предикторів скасування ГК

Показник	AUC	95 % ДІ
DAS-ШОЕ	0,58	0,52–0,64
SHS	0,63	0,56–0,68
ХМП, призначений уперше	0,57	0,51–0,64
Тривалість РА	0,58	0,52–0,64
АССР-позитивність	0,63	0,56–0,68

приймати преднізолон у дозі понад 7,5 мг/добу. Аналогічні дані наведено в публікації Maarten Boers [5]. На думку автора, прагнення до якомога коротшої тривалості приймання ГК не відповідають реаліям повсякденної практики, оскільки майже 50 % пацієнтів з РА вимушено перебувають на тривалій терапії ГК. Незважаючи на впровадження біологічної та таргетної ХМТ, скорочення терміну використання ГК, на жаль, не відбулося [11].

Дані реєстру, в якому фіксують частоту застосування ГК у хворих на РА в країнах Європи, також не суперечать нашим результатам. Так, у Великій Британії 50 % пацієнтів із РА отримували ГК у первинній медичній практиці, понад 50 % із них приймали дозу ГК >10 мг/добу [4]. В когорті пацієнтів German Course And Prognosis of Early Arthritis (CAPEA) лише 20 % осіб приймали низькі дози препарату [1], серед наших хворих – 32,6 %. Дещо інші дані наведено в Канадському реєстрі Canadian CATCH Cohort, де лише 42 % пацієнтів потребували призначення ГК на етапі ініціації ХМТ, у 50 % із них ефективною була доза ГК ≤ 10 мг/добу в перерахунку на пероральний преднізолон [12]. В іншій когорті хворих із Латинської Америки 64 % осіб отримували ГК, але здебільшого (80 %) в низьких дозах (≤ 10 мг/добу) [6].

За результатами бази даних Treasure, що включала показники 2690 хворих на РА з Туреччини, 76,5 % осіб отримували ГК, з-поміж них 28,4 % скасували ГК через 59 (25–116) місяців. Серед хворих, які продовжили приймати ГК (71,6 %), лише 18,2 % не досягли цільової дози препарату. За нашими даними, більшості пацієнтів скасували ГК протягом першого півріччя; загалом ГК скасовували протягом 3–36 місяців лікування. Цільової дози ГК не вдалося досягти у 45,1 % хворих, яким призначено гормонотерапію. Зіставні результати отримали у дослідженні [9]: ГК можна скасувати тільки у третини пацієнтів (31,3 % – за даними авторів, 33,0 % – за нашими результатами); середній час скасування ГК становив 10,1 місяця. Дещо перспективніші результати наведено в нещодавній публікації китайських вчених [20]: 60 % хворих на РА успішно скасували ГК у зв'язку зі зниженням активності РА. Терміни скасування преднізолону (як і за нашими даними) значно довші порівняно з рекомендованими [18] – протягом 3 років від початку ХМТ [20].

За даними, що одержали у нашому дослідженні, до прогностичних факторів, які зменшують можливість скасувати ГК при РА, належать АЦЦП-позитивність і структурні суглобові зміни на вихідному етапі, меншою мірою – активність хвороби за DAS-шкалою, тривалість РА та приймання ХМП в анамнезі. За даними логістичного аналізу, вік і жіноча стать пацієнтів також спричиняли вищу активність РА. Зіставні дані опубліковані у роботі Bursu Yagiz et al. [21]. Так, частота застосування ГК істотно вища в жінок, людей похилого віку, осіб із вищою активністю захворювання та серопозитивних за РФ варіантом РА

(за нашими даними – за АЦЦП). Результати дослідження показали, що початкова доза преднізолону $\geq 7,5$ мг/добу була вирішальною в недосягненні цільової дози ГК ($p < 0,001$, СР 39,0 (24,1–63,2)). За нашими даними, крім цього показника, вірогідним предиктором неможливості знизити дозу ГК була також вираженість рентгенографічних змін суглобів за SHS на вихідному етапі, а саме кількісне значення параметра понад 29 одиниць.

В інших роботах [3,9] вищі показники активності РА за шкалою DAS-ШОЕ чи DAS28-СРБ і більша початкова доза преднізолону [9] асоціювалися з тривалішим прийманням ГК, що відповідає даним, які одержали. Нижчі показники активності РА за DAS на вихідному та проміжних етапах, чоловіча стать пацієнтів передбачають більшу імовірність успішного скасування ГК [10].

Висновки

1. При застосуванні традиційних синтетичних хворобомодифікувальних препаратів лише третині хворих на РА можна скасувати ГК, переважно в перші 6 місяців лікування. Серед пацієнтів, які змушені продовжити приймати ГК, цільової дози ($< 7,5$ мг/добу) досягають лише 33 % осіб.

2. Неможливість скасувати ГК на фоні хворобомодифікувальної терапії у хворих на РА асоціюється з такими незалежними предикторами, як АЦЦП-позитивність і виражена суглобова деструкція (> 29 балів) за шкалою Шарпа–ван дер Хейде на вихідному етапі. Менш вагомими, проте достовірними прогностичними маркерами продовження терапії ГК є висока активність хвороби за DAS-ШОЕ на вихідному етапі, пізній РА та приймання інших ХМП в анамнезі. Негативними прогностичними факторами досягнення цільової дози ГК є їхня ініціальна доза $\geq 7,5$ мг/добу та виражені (> 82 балів) рентгенологічні зміни суглобів кистей і стоп.

3. Неможливість скасувати ГК можна з прийнятною вірогідністю прогнозувати за рівнем SHS > 29 та АЦЦП-позитивністю, менш вірогідно – за вихідним показником DAS-ШОЕ $> 4,12$, тривалістю хвороби понад 30 місяців, прийманням інших ХМП в анамнезі.

4. Результати свідчать, що на тлі протокольного застосування синтетичних базисних хворобомодифікувальних засобів у більшості хворих не вдається досягти мети лікування РА без застосування ГК.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 11.04.2023

Після доопрацювання / Revised: 01.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 08.05.2023

Відомості про авторів:

Яременко О. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2095-5819

Микиєнко Г. М., асистент каф. внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3385-3080

Information about the authors:

Iaremenko O. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Mykytenko H. M., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

- Albrecht, K., Callhoff, J., Schneider, M., & Zink, A. (2015). High variability in glucocorticoid starting doses in patients with rheumatoid arthritis: observational data from an early arthritis cohort. *Rheumatology International*, 35(8), 1377-1384. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3229-x>
- Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., Healey, L. A., Kaplan, S. R., Liang, M. H., & Luthra, H. S. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 31(3), 315-324. <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>
- Black, R. J., Lester, S., Buchbinder, R., Barrett, C., Lassere, M., March, L., Whittle, S., & Hill, C. L. (2017). Factors associated with oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis: a drug use study from a prospective national biologics registry. *Arthritis research & therapy*, 19(1), 253. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1461-3>
- Black, R. J., Joseph, R. M., Brown, B., Movahedi, M., Lunt, M., & Dixon, W. G. (2015). Half of U.K. patients with rheumatoid arthritis are prescribed oral glucocorticoid therapy in primary care: a retrospective drug utilisation study. *Arthritis research & therapy*, 17, 375. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0895-8>
- Boers, M. (2019). Glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the era of targeted therapies. *Reumatologia clinica*, 15(6), 311-314. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.05.003>
- Cardiel, M. H., Pons-Estel, B. A., Sacnun, M. P., Wojdyła, D., Saurit, V., Marcos, J. C., Pinto, M. R., Cordeiro de Azevedo, A. B., da Silveira, I. G., Radominski, S. C., Ximenes, A. C., Massardo, L., Ballesteros, F., Rojas-Villarraga, A., Oriate, R. V., Hernandez, M. P., Esquivel-Valerio, J. A., García-De La Torre, I., Khoury, V. J., Millán, A., ... GLADAR (2012). Treatment of early rheumatoid arthritis in a multinational inception cohort of Latin American patients: the GLADAR experience. *Journal of clinical rheumatology*, 18(7), 327-335. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31826d6610>
- Gotzsche, P. C., & Johansen, H. K. (2004). Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2005(3), CD000189. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000189.pub2>
- Hardy, R., & Cooper, M. S. (2018). Unravelling how glucocorticoids work in rheumatoid arthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, 14(10), 566-567. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0079-4>
- Inoue, M., Kanda, H., Tateishi, S., & Fujio, K. (2020). Factors associated with discontinuation of glucocorticoids after starting biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients. *Modern rheumatology*, 30(1), 58-63. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1553264>
- Maassen, J. M., Dos Santos Sobrin, R., Bergstra, S. A., Goekoop, R., Huizinga, T. W. J., & Allaart, C. F. (2021). Glucocorticoid discontinuation in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis: a post-hoc analysis of the BeSt and IMPROVED studies. *Annals of the rheumatic diseases*, 80(9), 1124-1129. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220403>
- Makol, A., Davis, J. M., 3rd, Crowson, C. S., Thernau, T. M., Gabriel, S. E., & Matteson, E. L. (2014). Time trends in glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: results from a population-based inception cohort, 1980-1994 versus 1995-2007. *Arthritis care & research*, 66(10), 1482-1488. <https://doi.org/10.1002/acr.22365>
- McKeown, E., Bykerk, V. P., De Leon, F., Bonner, A., Thorne, C., Hitchon, C. A., Boire, G., Haraoui, B., Ferland, D. S., Keystone, E. C., Pope, J. E., & CATCH Investigators (2012). Quality assurance study of the use of preventative therapies in glucocorticoid-induced osteoporosis in early inflammatory arthritis: results from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51(9), 1662-1669. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes079>
- Roubille, C., Rincheval, N., Dougados, M., Flipo, R. M., Daurès, J. P., & Combe, B. (2017). Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(11), 1797-1802. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210135>
- Sanmartí, R., Tornero, J., Narváez, J., Muñoz, A., Garmendia, E., Ortiz, A. M., Abad, M. A., Moya, P., Mateo, M. L., Reina, D., Salvatierra-Ossorio, J., Rodríguez, S., Palmou-Fontana, N., Ruibal-Escribano, A., & Calvo-Alén, J. (2020). Efficacy and safety of glucocorticoids in

- rheumatoid arthritis: Systematic literature review. Eficacia y seguridad de los glucocorticoides en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. *Reumatología clinica*, 16(3), 222-228. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.06.007>
15. Singh, J. A., Saag, K. G., Bridges, S. L., Jr, Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., Vaysbrot, E., McNaughton, C., Osani, M., Shmerling, R. H., Curtis, J. R., Furst, D. E., Parks, D., Kavanaugh, A., O'Dell, J., King, C., Leong, A., Matteson, E. L., Schousboe, J. T., Drevlow, B., ... American College of Rheumatology (2016). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research*, 68(1), 1-25. <https://doi.org/10.1002/acr.22783>
 16. Smolen, J. S., Landewé, R., Bijlsma, J., Burmester, G., Chatzidionysiou, K., Dougados, M., Nam, J., Ramiro, S., Voshaar, M., van Vollenhoven, R., Aletaha, D., Aringer, M., Boers, M., Buckley, C. D., Buttgerit, F., Bykerk, V., Cardiel, M., Combe, B., Cutolo, M., van Eijk-Hustings, Y., ... van der Heijde, D. (2017). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(6), 960-977. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>
 17. Smolen, J. S., Landewé, R., Breedveld, F. C., Buch, M., Burmester, G., Dougados, M., Emery, P., Gaujoux-Viala, C., Gossec, L., Nam, J., Ramiro, S., Winthrop, K., de Wit, M., Aletaha, D., Betteridge, N., Bijlsma, J. W., Boers, M., Buttgerit, F., Combe, B., Cutolo, M., ... van der Heijde, D. (2014). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(3), 492-509. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>
 18. Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bijlsma, J. W. J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., McInnes, I. B., Sepriano, A., van Vollenhoven, R. F., de Wit, M., Aletaha, D., Aringer, M., Askling, J., Balsa, A., Boers, M., den Broeder, A. A., Buch, M. H., Buttgerit, F., Caporali, R., Cardiel, M. H., ... van der Heijde, D. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(6), 685-699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
 19. Van der Heijde, D. (1999). How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *The Journal of rheumatology*, 26(3), 743-745.
 20. Xie, W., Huang, H., Li, G., Hao, Y., Gui, Y., Wang, Y., Deng, X., Zhao, J., Geng, Y., Ji, L., Zhang, X., Song, Z., & Zhang, Z. (2021). Dynamical trajectory of glucocorticoids tapering and discontinuation in patients with rheumatoid arthritis commencing glucocorticoids with csDMARDs: a real-world data from 2009 to 2020. *Annals of the rheumatic diseases*, 80(8), 997-1003. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220112>
 21. Yagiz, B., Coskun, B. N., Pehlivan, Y., Dalkilic, E., Kiraz, S., Yazisiz, V., Kucuksahin, O., Erden, A., Kanitez, N. A., Kimyon, G., Emmungil, H., Bilge, S. Y., Kasifoglu, T., Bes, C., Bolek, E. C., Bilgin, E., Karatas, A., Kelesoglu, B., Ersozlu, D., Gonullu, E. O., ... Kalyoncu, U. (2021). In the era of disease-modifying antirheumatic drugs, how close are we to treating rheumatoid arthritis without the use of glucocorticoids?. *Rheumatology international*, 41(11), 1915-1924. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04939-8>