

J.N. Hoes, J.W.G. Jacobs,  
M. Boers, D. Boumpas,  
F. Buttgerreit, N. Caeyers,  
E.H. Choy, M. Cutolo,  
J.A.P. Da Silva, G. Esselens,  
L. Guillevin, I. Hafstrom,  
J.R. Kirwan, J. Rovensky,  
A. Russell, K.G. Saag,  
B. Svensson,  
R. Westhovens, H. Zeidler,  
J.W.J. Bijlsma\*

**Ключевые слова:**

глюкокортикоиды,  
ревматические заболевания,  
побочные явления.

## ОСНОВАННЫЕ НА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ АНТИРЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИГИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**Резюме. Цель.** Разработка рекомендаций, основанных на доказательной базе, по применению системной глюкокортикоидной (ГК) терапии ревматических заболеваний.

**Методы.** Группа по разработке многопрофильных инструкций-руководств из 11 европейских стран, Канады и США в составе 15 ревматологов, 1 терапевта, 1 ревматолога-эпидемиолога, 1 социального работника, 1 пациента и 1 научного сотрудника. Для согласования 10 ключевых рекомендаций, касающихся безопасного применения ГК, использован метод Delphi. Затем проведен систематический поиск литературы в библиотеках PUBMED, EMBASE, CINAHL и Cochrane Library для выявления достоверных данных исследований с целью подтверждения каждой из этих 10 рекомендаций. Степень весомости рекомендации определялась данными исследований, клинической экспертизы и предпочтениями пациента.

**Результаты.** Все 10 рекомендаций сформулированы после 3 раундов Delphi и включают обучение пациента, факторы риска, побочные явления, сопутствующую терапию (то есть нестероидные противовоспалительные, гастропротекторные средства и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, кальций и витамин D, бисфосфонаты) и специальные рекомендации по безопасности (то есть надпочечная недостаточность, беременность, замедление роста).

**Вывод.** Сформулированы 10 ключевых рекомендаций для применения системной ГК-терапии с использованием комбинации систематически полученных доказательств в исследованиях и консенсуса специалистов. Выявлены важные сферы, в которых количество доказательной базы недостаточно (то есть стратегии дозирования и постепенного снижения дозы, выбор времени, факторы риска и мониторинг побочных явлений, периоперационное ГК-замещение), поэтому они требуют дополнительных исследований. В этой связи составлена программа дальнейших научных исследований.

С 1948 г. глюкокортикоиды (ГК) широко применяются в медицине (Boumpas D.T. et al., 1993). Хотя достаточно быстро выявлено, что применение ГК приводит к возникновению побочных явлений (ПЯ), последние остаются наиболее широко используемыми противовоспалительными и иммуносупрессивными средствами для лечения ревматических болезней. Недавние исследования показали способность ГК в низких дозах к модифицированию течения ревматоидного артрита (РА), и это возобновило дебаты по поводу соотношения между риском и пользой такого лечения (Kirwan J.R. et al., 2007). Тем не менее данные литера-

туры по соотношению риска и пользы ГК являются противоречивыми, неуместное применение ГК может привести к повышению токсичности (Pensarpeni-Jasper T. et al., 1996). Это повышает роль понятных формулировок по поводу правильного использования ГК. Для решения этой задачи была создана специальная группа Европейской антиревматической лиги (EULAR) по изучению ГК (в которую вошел и пациент) для разработки основанных на доказательствах рекомендаций, позволяющих создать инструмент для лучшего использования ГК и применения ГК-терапии при ревматических болезнях.

\*Перевод статьи, опубликованной в «Annals of the Rheumatic Diseases», 2007; 66: 1560–1567. doi: 10.1136/ard.2007.072157, выполнен под редакцией Н.М. Шубы (Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины).

**МЕТОДЫ**

С санкции Постоянного комитета по международным клиническим, в том числе терапевтическим исследованиям, Европейской антиревматической лиги (EULAR-ESCISIT) сформирован комитет по разработке многопрофильных руководящих инструкций по ГК в составе 20 экспертов в области ГК из 11 европейских стран, Канады и США: 15 ревматологов, 1 терапевта, 1 ревматолога-эпидемиолога, 1 социального работника, 1 пациента и 1 научного сотрудника. Метод экспертных оценок Delphi использован для согласования 10 ключевых рекомендаций, касающихся соотношения между риском и выгодами лечения ГК, после чего были проведены стандартизированные рабочие процедуры EULAR (Doughados M. et al., 2004): 1) определение и критическая оценка данных исследований по 10 рекомендациям и систематический поиск литературы в библиотеках PUBMED, EMBASE, CINAHL и Cochrane Library; 2) формирование и подтверждение правильности рекомендаций на основании самой лучшей доступной доказательной базы, в соответствии с исследовательской и клинической экспертизой, а также предпочтениями пациента (уровни доказательности определены в табл. 1); 3) формулировка программы будущих исследований.

Таблица 1

**Уровень доказательности**

IA	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований
IB	Рандомизированные контролируемые исследования
IIA	Контролируемые исследования без рандомизации
IIB	Квазиэкспериментальные исследования
III	Описательные исследования (сравнительные, корреляционные, исследование типа случай–контроль)
IV	Отчеты/мнения экспертных групп и/или клинические мнения почетных органов

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Во-первых, был проведен поиск по литературе (рекомендация 1 к полной версии статьи, которую можно получить только в сети Интернет <http://www.annr-heumdis.com/supplemental>), включая оцениваемую частоту возникновения различных типов ПЯ на основании исследований, касающихся частоты ПЯ ГК (рис. 1, табл. 2). Во-вторых, после обсуждения экс-

пертами целевой рабочей группы результатов этого общего поиска литературы начат метод Delphi. Вначале сформулированы 153 (частично перекрывающихся) предложения, а после 2 анонимных раундов Delphi согласованы 10 окончательных рекомендаций (табл. 3). В-третьих, проведены поиски, касающиеся конкретных рекомендаций, в результате выделены 5089 потенциально полезных исследований, из которых 165 включены для предоставления доказательств (косвенных) по рекомендациям (табл. 4).

Другие ревматические болезни полимиозит/ дерматомиозит, системная красная волчанка, синдром Шегрена и их комбинации

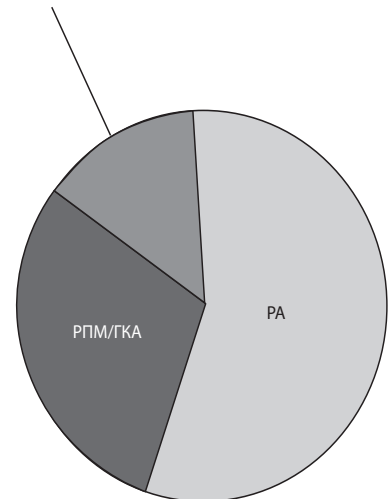


Рис. 1. Различные вошедшие популяции исследований из общего поиска. РПМ – ревматическая полимиалгия; ГКА – гигантоклеточный артрит

**РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. ПЯ ГК-терапии необходимо рассмотреть и обсудить с пациентом до начала лечения. Эту рекомендацию следует усилить путем предоставления информации о тактике проведения ГК-терапии. Если ГК назначают принимать более продолжительное время, каждому пациенту необходимо выдать глюкокортикоидную карту с указанием даты начала

Таблица 2

Подтвержденные ПЯ у пациентов с ревматическими болезнями, проходящих курс ГК-терапии: результаты общего поиска	
Тип отрицательного эффекта	Медиана (25–75 процентилей) (ПЯ на 100 пациенто-лет)
• Сердечно-сосудистые (дислипидемия, нарушение водно-электролитного баланса, отек, почечная и сердечная дисфункция, артериальная гипертензия)	15 (3–28)
• Инфекционные (вирусные, бактериальные, кожные инфекции)	15 (3–15)
• Желудочно-кишечные (пептическая язва, панкреатит)	10 (4–20)
• Психологические и поведенческие (незначительное нарушение настроения, стероидный психоз)	9 (2–236)
• Эндокринные и метаболические (нарушение толерантности к глюкозе и диабет, перераспределение жировой ткани, нарушение гормональной секреции)	7 (3–34)
• Дерматологические (кожная атрофия, угревая болезнь, гирсутизм, алопеция)	5 (2–80)
• Скелетно-мышечные (остеопороз, остеонекроз, миопатия)	4 (3–9)
• Офтальмологические (глаукома, катаракта)	4 (0–5)

В этой таблице собраны подтвержденные ПЯ в исследованиях (n=18) в рамках общего поиска пациентов, проходящих курс ГК-терапии (n=963) по поводу ревматического заболевания. В таблицу включены данные только тех исследований пациентов, которые в ГК-терапии принимали до 30 мг преднизолона или эквивалентного препарата и для которых сообщалось о дихотомических ПЯ, и эта таблица использовалась в качестве вводной информации для целевой рабочей группы. Использовались необработанные данные без поправки на активность болезни, сопутствующее заболевание и частоту ПЯ в контрастной группе, если таковая была. Поскольку не все ПЯ можно считать следствием применения ГК, распространенные явления могут быть переоценены, а менее распространенные – недооценены. Например, воздействия на сердечно-сосудистую систему плохо коррелируются с применением ГК. ПЯ по типу разделили на различные группы (в соответствии с более ранними публикациями (Da Silva J.A. et al., 2006)), были получены групповые ПЯ на 100 пациенто-лет путем деления количества ПЯ на продолжительность последующего врачебного наблюдения в годах, умноженного на 100. Средняя дневная доза ГК составляла 8 мг, а средняя продолжительность исследования – 19,6 мес.

Таблиця 3

Рекомендации экспертов, разработанные в результате проведения 3 раундов Delphi, включая степень убедительности рекомендации

Рекомендация	Степень убедительности рекомендации		
	ВАШ 100 (95% ДИ)	A+B%	Уровень доказательности данных
1А ПЯ ГК-терапии необходимо рассмотреть и обсудить с пациентом до ее начала	92 (85–100)	93	IV
1В Эту рекомендацию следует усилить путем предоставления информации о тактике проведения ГК-терапии	88 (80–96)	93	IV
1С Если ГК необходимо использовать более продолжительное время, каждому пациенту следует выдавать глюкокортикоидную карту, с указанием даты начала лечения, начальной дозы, последующих режимов снижения дозы и поддерживающей дозы	78 (67–89)	79	IV
1 Полное предложение (1А+1В+1С)	91 (86–96)	92	
2А Начальная доза, снижение дозы и долговременное дозирование зависят от ревматического заболевания, активности болезни, факторов риска и индивидуальной восприимчивости пациента	92 (83–100)	86	IA–III
2В Выбор времени может быть важным с учетом циркадного ритма болезни и естественной секреции ГК	74 (59–89)	57	–
2 Полное предложение (2А+2В)	83 (70–97)	85	
3 При принятии решения о начале ГК-терапии необходимо оценить сопутствующие заболевания и факторы риска развития ПЯ и учитывать их в соответствии с указаниями. К ним относятся артериальная гипертензия, диабет, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, недавние переломы, наличие катаракты или глаукомы, хронических инфекций, дислипидемии и параллельное медикаментозное лечение с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)	92 (87–96)	100	IV
4 При длительном лечении дозу ГК следует поддерживать на минимальном уровне и можно попытаться постепенно снижать ее в случае ремиссии или низкой активности болезни; при этом необходимо регулярно проверять причины для продолжения ГК-терапии	81 (68–94)	86	IV
5 Во время лечения необходимо проводить мониторинг пациентов относительно массы тела, артериального давления, периферических отеков, сердечной недостаточности, уровня липидов в сыворотке крови, уровня глюкозы в крови и/или моче, а также глазного давления в зависимости от индивидуальных рисков пациента, дозы ГК и продолжительности терапии	89 (81–97)	93	IV
6А Если пациент начал принимать преднизолон с дозы >7,5 мг/сут и продолжает принимать его >3 мес, ему следует дополнительно назначить препараты кальция и витамина D	95 (91–99)	100	IA
6В Антирезорбтивная терапия бисфосфонатами для снижения риска развития обусловленного ГК остеопороза должна основываться на факторах риска, в том числе на измерении минеральной плотности костной ткани (МПКТ)	96 (92–99)	93	IB–III
6 Полное предложение (6А+6В)	95 (89–100)	100	
7 Пациентам, проходящим лечение ГК и сопутствующими НПВП, должны быть назначены соответствующие гастропротекторные лекарственные средства, такие как ингибиторы протонного насоса (ИПН) или мизопростол, либо же в качестве альтернативы они могут быть переведены на селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (коксиб)	91 (84–98)	93	1А–1В
8 Все пациенты, проходящие ГК-терапию >1 мес, которым должна быть сделана хирургическая операция, требуют предоперационного лечения с адекватным замещением ГК для исключения развития надпочечной недостаточности	91 (84–99)	93	IV
9 Прием ГК в период беременности не представляет дополнительной опасности для матери и ребенка	87 (78–96)	86	IB–III
10 Детей, принимающих ГК, необходимо регулярно проверять на линейность роста, для них должен быть рассмотрен вопрос замещения гормона роста (ЗГР) в случае замедления роста	93 (85–100)	93	1В

\*A+B%, процент членов целевой рабочей группы, которые рекомендовали соответствующее предложение с убеждением или с полной уверенностью в соответствии с порядковой шкалой A–E; ДИ – доверительный интервал; SOR – степень убедительности рекомендаций; ВАШ – визуальная аналоговая шкала (0–100 мм, 0 – совсем не рекомендуется, 100 – рекомендуется с полной уверенностью).

Таблиця 4

Доказательства, полученные в результате поисков, связанных с предложениями

Рекомендация	Связанный с рекомендацией поиск, количество исследований	Количество исследований, соответствующих критериям включения	Тип доказательности*
1	2699	34	Зависящая от обстоятельств
2	556	16	Частично прямая
3	464	29	Зависящая от обстоятельств
4	131	4	Зависящая от обстоятельств
5	401	4	Зависящая от обстоятельств
6	71	19	Косвенная
7	157	15	Косвенная
8	303	13	Зависящая от обстоятельств
9	86	19	Частично косвенная и частично прямая
10	221	19	Косвенная
Итого	5089	172 (165 за вычетом дубликатов)	

\*Косвенная: данные прямо подтверждают предложение. Зависящая от обстоятельств: никакие данные прямо или косвенно не подтверждают предложение, однако существуют зависящие от обстоятельств данные, полезные для предложения. Частично прямая: часть предложения прямо подтверждается данными.

лечения, начальной дозы, последующих режимов снижения дозы и поддерживающей дозы.

- Уровень доказательности: IV
- Степень убедительности рекомендации (95% ДИ):

- Общие: 91 (86–96)

- Рекомендации перед лечением: 92 (85–100)

- Информирование: 88 (80–96)

- Глюкокортикоидная карта: 78 (67–89)

Мы рекомендуем распределять частоту ПЯ во время ГК-терапии (см. табл. 2) в соответствии с руководствами ВОЗ: широко распространенные (>1/10 пациентов); распространенные (>1/100); не-

распространенные (>1/1000); редкие (>1/10 000); очень редкие (<1/100 000) (Anon, 1995).

Детальное обсуждение распространенных и широко распространенных ПЯ терапии является составной частью тактики лечения любой болезни и обучения пациента.

Поскольку восприятие пациентом ПЯ может отличаться от подобного восприятия со стороны врача, информация для пациента должна включать оба видения (доказательность категории IV). В популяционной когорте 68% пациентов, которые принимали ГК, вспомнили, что обсуждали со своим врачом потенциальные ПЯ, связанные с их приемом (Curtis J.R. et al., 2006). На такое запоминание могло повлиять восприятие серьезности связанных с ГК ПЯ, которое может отличаться среди пациентов (Merlino L.A. et al., 2001). Вопрос о том, оказывает ли обсуждение возможных ПЯ ГК-терапии благоприятное воздействие на результат лечения болезни, например путем улучшения соблюдения большим режимом и схемы лечения, остается неясным из-за недостатка данных. Однако общее обучение пациентов, включая обсуждение с ними возможных ПЯ другого лечения, оказывает позитивное воздействие на результаты терапии (Burma M.R. et al., 1996; Lindroth Y. et al., 1997; O'Neil C.K. et al., 1998; McPherson C.J. et al., 2001). В контролируемом клиническом исследовании напротив, знание ПЯ при применении блокаторов бета-адренорецепторов вызывало беспокойство (Silvestri A. et al., 2003) Поэтому при предоставлении информации следует принимать во внимание физиологические характеристики индивидуальных пациентов. Формат обучения пациентов, например использование листовок-вкладышей с информацией для них, не исследовался для длительного курса ГК-терапии, потому эта часть рекомендаций также подтверждается только мнением экспертов. Аналогично не выявлено доказательств, обосновывающих использование глюкокортикоидных карт, однако использование карманых карт больными, проходящими курс лечения метотрексатом (MTX), улучшило знания пациентами безопасности и токсичности этого препарата (Burma M.R. et al., 1996).

2. Начальная доза, снижение дозы и долговременное дозирование зависят от ревматического заболевания, активности болезни, факторов риска и индивидуальной восприимчивости пациента. Выбор времени может быть важным с учетом циркадного ритма болезни и естественной секреции ГК.

- Уровень доказательности: I–III
- Степень убедительности рекомендации (95% ДИ):

- Общие: 83 (70–97)
- Режимы дозирования: 92 (83–100)
- Время приема дозы: 74 (59–89)

Стратегии дозирования оценивались в 1 ретроспективном и 3 проспективных исследованиях от краткосрочного до среднесрочного ГК-лечения пациентов с РПМ и ГКА, которым необходимо было назначать препарат в низких начальных дозах и у которых меньшее количество рецидивов, более низкие поддерживающие дозы, у которых отмечена меньшая токсичность (категория III) (Kyle V. et al., 1989; Neshor G. et

al., 1997; Myklebust G. et al., 2001; Kremers H.M. et al., 2007). На ранней стадии РА (продолжительность болезни — 2 года) применение ГК в низких дозах основано не только исключительно на симптомах болезни, а также на щадящем влиянии на суставы в отдаленной перспективе, поскольку ГК можно отнести к категории болезньюмодифицирующих противоревматических средств (БПРС) (категория IA) (Kirwan J.R. et al., 2007). На ранней стадии РА с целью щадящего влияния на суставы могут применяться различные режимы с ГК в комбинации с другими БПРС. Использование этих различных схем может привести к различным исходам болезни, однако достаточных данных нет. Связь между стратегиями дозирования и факторами риска, такими как диабет, артериальная гипертензия или остеопороз, можно продемонстрировать только косвенно (категория IIB–III) (Taler S.J. et al., 1996; Hjelmesaeth J. et al., 2002; Hagen M. et al., 2003; Midtvedt K. et al., 2004) Не известно, отличается ли эффект лечения ГК в одной и той же дозе для разных людей, потому что не выявлено исследования, в котором бы изучалась данная взаимосвязь между стратегиями дозирования и индивидуальной реакцией пациентов. Время приема ГК может повлиять на их эффективность, поскольку как признаки и симптомы (такие как утренняя скованность) РА (Kowanko I.C. et al., 1982), так и уровни различных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (Straub R.H., Cutolo M., 2007) имеют циркадный ритм с обострением в начале дня.

Прием ГК рано утром (Arvidson N.G. et al., 1997) (категория IB) или применение таблетки преднизона модифицированного действия, обеспечивающей введение ГК рано утром (Buttgereit F. et al., 2006, abstract), в большей степени улучшили состояние пациентов с РА, чем использование традиционного времени ГК-терапии. В заключение следует отметить, что существует доказательство категории III по режимам дозирования ГК при лечении РПМ/ГКА и доказательство категории IA, подтверждающие преимущество применения низкодозовой длительной ГК-терапии для лечения пациентов с РА на ранних стадиях. Связь между факторами риска, ПЯ, высокими дозами ГК и длительным применением ГК была косвенно показана для диабета (категория IIB) и артериальной гипертензии (категория III). Исследования индивидуальной реакции на ГК (категория IV) не выявлено. Существуют данные категории IB об очень хорошем эффекте циркадного приема ГК.

3. При принятии решения о начале ГК-терапии необходимо оценить сопутствующие заболевания и факторы риска развития ПЯ и учитывать их в соответствии с указаниями. К ним относятся артериальная гипертензия, диабет, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, недавние переломы, наличие катаракты или глаукомы, хронических инфекций, дислипидемии и параллельное медикаментозное лечение НПВП.

- Уровень доказательности: IV
- Степень убедительности рекомендаций (95% ДИ): 92 (87–96)

Хотя вышеуказанные факторы риска появления связанных с ГК ПЯ хорошо известны (Da Silva J.A.



et al., 2006) и существует очевидная внешняя валидность попыток избежать их путем оценки и лечения сопутствующих заболеваний и учета исходных факторов риска, данных, свидетельствующих об эффективности таких мероприятий, не выявлено (категория IV).

4. При длительном лечении дозу ГК следует поддерживать на минимальном уровне и можно попытаться постепенно снижать ее в случае ремиссии или низкой активности болезни; при этом необходимо регулярно проверять причины продолжения терапии ГК.

- Уровень доказательности: IV
- Степень убедительности рекомендаций (95% ДИ): 81 (68–94)

Эта рекомендация основывается только на мнении экспертов, хотя оно и имеет очевидную внешнюю валидность, потому что возникновение связанных с ГК ПЯ, в частности остеопороза (рекомендации 5 и 6), зависит от продолжительности терапии.

5. Во время лечения необходимо проводить мониторинг пациентов относительно массы тела, артериального давления, периферических отеков, сердечной недостаточности, уровня липидов в сыворотке крови, уровня глюкозы в крови и/или моче, а также глазного давления в зависимости от индивидуальных рисков пациента, дозы ГК и продолжительности терапии.

- Уровень доказательности: IV
- Степень убедительности рекомендаций (95% ДИ): 89 (81–97)

Нет прямых доказательств, основанных на результатах должным образом организованных исследований, которые бы подтверждали эту рекомендацию (категория IV). Поскольку риски появления ПЯ во время ГК-терапии связаны с дозой ГК и продолжительностью лечения, мониторинг должен зависеть от обеих составляющих.

Должны также быть оценены неизменяемые ПЯ, потому что они могут быть важны с точки зрения пациента и служить замещающим маркером для других ПЯ (например отражать чувствительность пациента к ГК), выступая в качестве сигнала тревоги для врача. Теоретический набор критериев, отражающий обсуждаемые вопросы мониторинга указанных выше ПЯ, приведен в табл. 5, составленной на основании консенсуса группы после обсуждения всех рекомендаций.

6. Если пациент начал принимать преднизолон с дозы >7,5 мг/сут и продолжает принимать его >3 мес, ему следует дополнительно назначить препараты кальция и витамина D.

Антирезорбтивная терапия бисфосфонатами для снижения риска развития обусловленного ГК остеопороза должна основываться на факторах риска, в том числе на измерении МПКТ.

- Уровень доказательности: I
- Степень убедительности рекомендаций (95% ДИ):
  - Общие: 95 (89–100)
  - Кальций и витамин D: 95(91–99)
  - Бисфосфонаты: 96 (92–99)

Установлено, что добавление препаратов кальция и витамина D снижает вызванные ГК разрежение кости и переломы (категория IA) (Homik J. et al., 2000; de Nijs R.N. et al., 2004). Тем не менее они полностью не предотвращают вызванное ГК разрежение кости, в отличие от бисфосфонатов, которые прекрасно проявили себя в этом отношении (категория IA) (Homik J. et al., 2000). Терапия бисфосфонатами может быть показана при следующих факторах риска: сниженная МПКТ, женский пол, пожилой возраст, постклимактерический статус и низкий индекс массы тела (категория IIB) (Kvien T.K. et al., 2000). Показано, что как доза ГК, так и низкая МПКТ являются предшественниками переломов, однако при том же уровне МПКТ пациенты в постклимактерический период, принимающие ГК, были более предрасположены к переломам, чем пациенты в постклимактерический период без этой терапии (категория 1B) (van Staa T.P. et al., 2003). Американский колледж ревматологов опубликовал четкие указания по лечению вызванного ГК остеопороза (Anon, 2001). Было предложено несколько алгоритмов, позволяющих определить необходимость начала терапии бисфосфонатами, исходя из дозы ГК, существовавших ранее переломов, возраста и пола, менопаузы и показателей МПКТ (Eastell R., et al., 1998; Geusens P.P. et al., 2004) (см. пример на рис. 2).

7. Пациентам, проходящим лечение ГК и сопутствующим НПВП, должны быть прописаны соответствующие гастропротекторные лекарственные средства, такие как ИПН или мизопростол, либо же в качестве альтернативы они могут быть пере-

Таблица 5

Теоретический набор критериев, которые могут использоваться для принятия решения о том, является ли полезным мониторинг конкретных ПЯ

Показатель	Количество, требующее скрининга (1/распространенность в год)	Тяжесть (низкая/умеренная/высокая)	Стоимость скрининга (низкая/умеренная/высокая)	Осуществимость количественной оценки (низкая/умеренная/высокая)
Масса тела	1,5 <sup>6</sup>	Низкая	Низкая	Высокая
Артериальное давление	?	Средняя	Низкая	Высокая
Периферический отек	?	Низкая	Низкая	Высокая
Сердечная недостаточность	?	Высокая	Средняя	Средняя*
Дислипидемия	?	Средняя	Средняя	Средняя*
Глюкоза в крови/моче	12,5 <sup>6</sup>	Средняя	Средняя	Высокая
Глаукома	18,18 <sup>4</sup>	Средняя	Средняя	Средняя*

\*Количественная оценка в ежедневной практике зависит от наличия точных лабораторных исследований и/или оборудования для измерения глазного давления.

ведены на селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (коксиб).

- Уровень доказательности: I
- Степень убедительности рекомендаций (95% ДИ): 91 (84–98)

Не проводилось специальных исследований гастропротекторных мер на пациентах, принимающих ГК, но логическим обоснованием этой рекомендации является тот факт, что желудочно-кишечная токсичность, возможно, повышается при лечении с применением одних ГК (см. рекомендацию 3). Аналогично, хотя и не проводилось специальных исследований на пациентах, принимающих ГК, было показано, что некоторые режимы лечения являются гастропротекторными для пациентов, принимающих традиционные НПВП. ИПН и мизопростол снижают риск язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих традиционные НПВП (категория IB) (Hooper L. et al., 2004; Rostom A. et al., 2002), а ингибиторы циклооксигеназы-2 вызывают меньшую гастроэнтеральную токсичность, чем традиционные НПВП у больных РА (категория I B) (Bombardier C. et al., 2000; Rostom A. et al., 2002; Deeks J.J. et al., 2002). Однако традиционные НПВП в сочетании с ИПН приводят к меньшей диспепсии, чем в случае с ингибиторами циклооксигеназы-2 (категория IA) (Spiegel V.M.R., et al., 2006). При решении вопроса о назначении ингибиторов циклооксигеназы-2 и традиционных НПВП необходимо учитывать факторы риска для сердечно-сосудистой системы (Bresalier R.S. et al., 2005; Garner S.E. et al., 2005; Solomon S.D. et al., 2005; Cannon C.P. et al., 2006; Kearney P.M. et al., 2006; McGettigan P., Henry D., 2006).

8. Все пациенты, проходящие ГК-терапию >1 мес, которым должна быть сделана хирургиче-

ская операция, требуют предоперационного лечения с адекватным замещением ГК для исключения развития надпочечной недостаточности.

- Уровень доказательности: IV
- Степень убедительности рекомендаций (95% ДИ): 91 (84–99)

Надпочечная недостаточность в результате хирургического стресса уже была описана в 1950-е годы (Slaney G, Brooke B.N., 1957). Поскольку считается, что у пациентов с РА и РПМ отмечают относительную надпочечную недостаточность, обусловленную их заболеванием (Cutolo M. et al., 2003), они могут быть более предрасположены к надпочечной недостаточности при проведении хирургической операции. Заболеваемость и продолжительность вызванной ГК надпочечной недостаточности, если не принимать во внимание возможные индивидуальные различия в чувствительности к ГК, зависят от типа и дозы ГК (Anon, 2001; Mader R. et al., 2005), а также продолжительности терапии. Лечение ГК длительностью <3 нед или прием через день не исключают риска супрессии гипоталамо — гипофизарно — надпочечниковой оси (Ackerman G.L., Nolsn C.M., 1968; Schlaghecke R. et al., 1992), но риск продолжает зависеть от дозы (DeMarco P.J. et al., 2002). ГК-замещение рекомендуется в случае проведения хирургической операции пациентам с риском развития надпочечной недостаточности (категория IV). Для умеренных физических стрессовых процедур была предложена единичная доза 100 мг гидрокортизона внутривенно, а в случае обширного оперативного вмешательства — 100 мг гидрокортизона внутривенно до анестезии и 4 раза через каждые 8 ч после этого (Nieman L.K., 2006). Впоследствии доза может постепенно снижаться наполовину ежедневно. Существует и несколько других схем ГК-замещения.



Рис. 2. Алгоритм определения необходимости начала терапии бисфосфонатами

9. Прием ГК в период беременности не представляет дополнительной опасности для матери и ребенка.

- Уровень доказательности:

Мать: IV

Ребенок: I–III

• Степень убедительности рекомендаций (95% ДИ): 87 (78–96)

Безопасность применения ГК в период беременности рассматривается как для матери, так и для плода. Во-первых, принято считать, что спектр ПЯ для беременной, связанных с применением ГК, не отличается от такового для небеременной пациентки (категория доказательности IV), но поскольку как беременные, так и кормящие грудью пациентки более подвержены ПЯ, связанными с этим периодом, которые также можно рассматривать как ПЯ вследствие ГК-терапии (например остеопороз (Keerlsson C et al., 2001), диабет (Tuffnell D.J., et al., 2003), риск развития подобных ПЯ может особенно возрастать при применении ГК-терапии у этих женщин. Хотя данных исследований по этому вопросу нет. Во-вторых, что касается безопасности ГК для плода и новорожденного, дексаметазон можно применять для лечения патологических состояний плода, таких как недоразвитые легкие, потому что он не метаболизируется плацентой, а значит, к плоду поступают более высокие дозы. Преднизон, преднизолон и метилпреднизолон в меньшей степени доступны плоду (10% материнской дозы), поэтому эти препараты предпочтительнее при лечении нарушений у матери (Blanford A.T., Murphy V.E., 1977). Очевидно, прием ГК до и в период беременности не оказывает негативного влияния на развитие плода.

ГК в высоких дозах приводили к недостаточной массе тела при рождении у людей, а в экспериментальных животных моделях — появлению волчьей пасти (Pinsky L., Digeorge A.M., 1965; Pirson Y. et al., 1985), однако не существует доказательств того, что преднизон или метилпреднизолон являются тератогенными для людей (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) (категория риска B) (Anon, 1980), что является доказательством категории III (Schatz M. et al., 1975). Не отмечали повышения частоты инфицирования у новорожденных, которые подвергались воздействию ГК в утробе матери (категория IB) (Schmidt P.L. et al., 1984)

ГК в минимальной степени проникает в грудное молоко (Katz F.H., Duncan B.R., 1975; Ost L. et al., 1985) и кормление грудью пациентками, проходящими курс низкодозной ГК-терапии, в целом считается безопасным (Anon, 2001). Можно минимизировать воздействие на ребенка, если не кормить грудью в течение первых 4 ч после приема ГК, потому как существует равновесие между концентрацией преднизолон в молоке матери и сыворотке крови (Ost L. et al., 1985).

10. Детей, принимающих ГК, необходимо регулярно проверять на линейность роста и для них должен быть рассмотрен вопрос ЗГР в случае замедления роста.

- Уровень доказательности: I

• Степень убедительности рекомендаций (95% ДИ): 93 (85–100)

ГК могут вызвать замедление роста у детей (категория IB) (Allen D.B., 1994; Lai H.C. et al., 2000; Alemzandeh N. et al., 2002; Simon D. et al., 2002). Патогенез этого замедления роста многогранен. Для предотвращения замедления роста, вызванного приемом ГК, можно применять ЗГР: улучшение линейного роста при приеме ЗГР продемонстрировано в нескольких исследованиях при применении ГК у больных с ювенильным идиопатическим артритом (Al-Mutar A. et al., 2000; Bechtold S. et al., 2001; Simon D. et al., 2002; Bechtold S. et al., 2003; Simon D. et al., 2003; Grote F.K. et al., 2006) и исследованиях «медленно растущих пациентов, проходящих ГК-терапию» (категория II) (Allen D.B. et al., 1992; 1998). Примененная в этих исследованиях суточная доза ГК варьировалась в диапазоне от 0,2 до 0,5 мг/кг массы тела преднизолонового эквивалента, а продолжительность ЗГР-терапии составляла 2–4 года. При рассмотрении вопроса о ЗГР следует обратиться к опытному педиатру (доказательность категории IV), который путем дополнительного обследования может подтвердить недостаток гормона роста. Рутинному применению ЗГР у пациентов, которые проходят ГК-терапию, мешает несколько факторов: такая терапия требует выполнения ежедневных инъекций (подкожных или внутримышечных), эффект от продолжительности относительно небольшой, к тому же это очень дорогостоящая терапия (от 15 000 до 50 000 евро/год в зависимости от массы тела ребенка) (Allen D.B. et al., 2006).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном документе EULAR о безопасном применении системных ГК в лечении ревматических болезней использован дизайн, ранее примененный предыдущими целевыми рабочими группами EULAR (Zhang W. et al., 2005; 2006 (1); 2006 (2); 2007), то есть комбинация доказательств и мнений экспертов. Преимуществом данной целевой группы по сравнению с предыдущими является (1) широкая представленность экспертами в области ГК из Европы и других стран; (2) использование недавних научных исследований; и (3) использование детального формата, основанного на доказательной базе. Порядок 10 рекомендаций в данной статье отражает не их важность, а более или менее логическую последовательность лечения пациента. Приведены как уровни доказательности, так и степень убедительности рекомендаций. Этот подход позволил снизить субъективность, достичь хорошей внешней валидности, распространенности, а также дает возможность четко идентифицировать те области клинической практики, которые требуют дополнительных исследований (Shekelle P.G. et al., 1999).

Описанные рекомендации способствуют более безопасному применению ГК врачами и пациентами в ежедневной клинической практике, и создают основу для дальнейших исследований и обучений, проводимых EULAR.

Указанные рекомендации имеют некоторые ограничения. Поскольку ГК применяют достаточно широко, результаты поисков часто были просто огромны-



ми. Чтобы решить эту проблему, мы использовали более конкретные стратегии поиска, которые могли упустить из виду важные исследования. Во-вторых, выбор косвенных доказательств (зависящих от обстоятельств) при отсутствии прямых доказательств имеет некоторую степень субъективности. В-третьих, в литературе иерархия доказательств устанавливается в соответствии с эффективностью лечения, в то время как доказательства безопасности могут быть лучше классифицированы в других типах исследований, а не в рандомизированных контролируемых исследованиях. Для классификации будущих исследований по безопасности предпочтительными могут быть другие системы классификации.

Результаты обзора литературы свидетельствуют, что в исследованиях по ГК в целом отмечен общий недостаток описания системной оценки ПЯ, которые часто описывают недостаточно, часто их просто не определяют, и этот факт усложняет поиск прямых доказательств для большинства предложений. В связи с этим в будущих исследованиях рекомендуется проводить мониторинг уже определенных ПЯ по стандартизированной процедуре, принимая во внимание мнение пациентов, хотя для большинства ПЯ стандартизированная шкала оценки еще должна быть разработана. Артериальная гипертензия, диабет, остеопороз, язва желудка, катаракта, глаукома, инфекции и дислипидемия — это те ПЯ, мониторинг которых необходимо проводить. Для определения наиболее важных вопросов для будущих исследований по ГК проведены 2 дополнительных раунда Delphi, в результате чего составлена программа исследований, включающая 11 вопросов (табл. 6).

**Таблица 6**  
**Программа научных исследований, разработанная в результате проведения 2 раундов Delphi**

1	Каково восприятие пациентов, терапевтов и ревматологов эффективности, безопасности и хода ГК-терапии ревматических болезней? (Исследование восприятий и факторов влияния окружающей среды как барьеров для эффективного и безопасного применения ГК)
2	Какое влияние низкодозовой ГК-терапии на липидный профиль и другие факторы риска для сердечно-сосудистой системы по отношению к активному воспалению?
3	Какова патофизиология побочного воздействия на кожу из-за применения ГК и как его можно избежать?
4	Каковым является идеальное время ГК-терапии с точки зрения безопасности и эффективности?
5	Что касается применения ГК для лечения ранних стадий РА: является ли терапия в непрерывной низкой дозе настолько же эффективной, как и постепенное снижение дозы (начало с высокой дозы и постепенное снижение)?
6	Можно ли определить биологические маркеры (в том числе генетические), которые бы прогнозировали ГК-токсичность?
7	Какова наилучшая стратегия прогнозирования, выявления и предотвращения связанной с ГК катаракты и глаукомы?
8	Должны быть изучены механизмы, лежащие в основе индивидуальной реакции и невосприимчивости к ГК, а также выяснены их клинические проявления
9	Препятствуют ли ГК рентгенологическому прогрессированию у пациентов длительно болеющих РА?
10	Каков патофизиологический механизм стероидной миопатии и можем ли мы предотвратить ее; играют ли здесь какую-либо роль специальные упражнения?
11	Какие геномные и негеномные механизмы действия ГК отвечают за желательные и нежелательные ПЯ соответственно?

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Мы благодарим профессора Х. Кепеллу из Центра ревматических болезней Королевской лечебни-

цы г. Глазго (Шотландия, Великобритания) за участие в работе целевой рабочей группы во время проведения раундов Delphi.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ackerman G.L., Nolsn C.M.** (1968) Adrenocortical responsiveness after alternate-day corticosteroid therapy. *N. Engl. J. Med.*, 278: 405–409.
- Alemzadeh N., Rekers-Mombarg L.T., Mearin M.L., Wit J.M., Lamers C.B., van Hogezaand R.A.** (2002) Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut*, 51: 26–29.
- Allen D.B., Goldberg B.D.** (1992) Stimulation of collagen synthesis and linear growth by growth hormone in glucocorticoid-treated children. *Pediatrics*, 89: 416–421.
- Allen D.B., Julius J.R., Breen T.J., Attie K.M.** (1998) Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83: 2824–2829.
- Allen D.B.** (2006) Growth hormone therapy for short stature: is the benefit worth the burden? *Pediatrics*, 118: 343–348.
- Allen D.B., Mullen M., Mullen B.** (1994) A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 93: 967–976.
- Allen D.B., Goldberg B.D.** (1992) Stimulation of collagen synthesis and linear growth by growth hormone in glucocorticoid-treated children. *Pediatrics*, 89: 416–421.
- Allen D.B., Julius J.R., Breen T.J., Attie K.M.** (1998) Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83: 2824–2829.
- Al-Mutair A., Bahabri S., Al-Mayouf S., Al-Ashwal A.** (2000) Efficacy of recombinant human growth hormone in children with juvenile rheumatoid arthritis and growth failure. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 13: 899–905.
- Anon** (1995) Good safety information practices. In: Guidelines for preparing core clinical safety information on drugs – Report of CIOMS Working Group III. Geneva: WHO, 1995.
- Anon** (2001a) AHFS drug information. Bethesda.
- Anon** (2001b) Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, 108: 776–79.
- Anon** (2001c) Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum.*, 44: 1496–1503.
- Anon** (2006) Food and Drug Administration. FDA categories for drug use in pregnancy. 44: 3743–37467. Fed Regist. 1980.
- Arvidson N.G., Gudbjörnsson B., Larsson A., Hällgren R.** (1997) The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 56: 27–31.
- Bechtold S., Ripperger P., Muhlbayer D., Truckenbrodt H., Hafner R., Butenandt O. et al.** GH therapy in juvenile chronic arthritis: results of a two-year controlled study on growth and bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 5737–5744.
- Bechtold S., Ripperger P., Hafner R., Said E., Schwarz H.P.** (2003) Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. *J. Pediatr.*, 143: 512–519.
- Blanford A.T., Murphy B.E.** (1977) *In vitro* metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 127: 264–7. 1566 Hoes, Jacobs, Boers, et al [www.annrheumdis.com](http://www.annrheumdis.com) Downloaded from [ard.bmj.com](http://ard.bmj.com) on 12 July 2008
- Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos V.R., Davis B. et al.** (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 343: 1520–1528.
- Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L., Cupps T.R., Balow J.E.** (1993) Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann. Intern. Med.*, 119: 1198–1208.
- Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H., Bolognese J.A., Oxenius B., Horgan K. et al.** (2005) Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N. Engl. J. Med.*, 352: 1092–1102.
- Burma M.R., Rachow J.W., Kolluri S., Saag K.G.** (1996) Methotrexate patient education: a quality improvement study. *Arth. Care Res.*, 9: 216–222.



- Buttgereit F., Doering G., Schaeffer A., Szechinski J., Alten R.** (2006) New modified-release (MR) tablet formulation of prednisone significantly reduces duration of morning stiffness compared to standard prednisone in subjects with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.*, 54: 4036 (abstract).
- Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A., Krum H., Kaur A., Bolognese J.A. et al.** (2006) Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*, 368: 1771–1781.
- Curtis J.R., Andrew O.W., Jeroan A., Johannes W.B., Allison F., Varghese G. et al.** (2006) Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Care Res.*, 55: 420–426.
- Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C., Craviotto C., Straub R.H.** (2003) Hypothalamic–pituitary adrenocortical and gonadal functions in rheumatoid arthritis. *Ann. NY Acad. Sci.*, 992: 107–117.
- Da Silva J.A., Jacobs J.W., Kirwan J.R., Boers M., Saag K.G., Ines L.B. et al.** (2006) Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 285–293.
- DeMarco P.J., Weisman M.H., Seibold J.R., Furst D.E., Wong W.K., Hurwitz E.L. et al.** (2002) Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum.*, 46: 2983–2989.
- de Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A., Lems W.F., Bijlsma J.W.** (2004) Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int.*, 15: 589–602.
- Deeks J.J., Smith L.A., Bradley M.D.** (2002) Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 325: 619.
- Dougados M., Betteridge N., Burmester G.R., Euller-Ziegler L., Guillemin F., Hirvonen J. et al.** (2004) EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1172–1176.
- Eastell R., Reid D.M., Compston J., Cooper C., Fogelman I., Francis R.M. et al.** (1998) A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J. Intern. Med.*, 244: 271–292.
- Garner S.E., Fidan D.D., Frankish R.R., Judd M.G., Towheed T.E., Tugwell P. et al.** (2005) Rofecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Issue 1* John Wiley, Chichester, UK. DOI: 10.1002/14651858.CD003685.pub2.2005.
- Geusens P.P., de Nijs R.N., Lems W.F., Laan R.F., Struijs A., van Staa T.P. et al.** (2004) Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis.*, 63: 324–325.
- Grote F.K., Van Suijlekom-Smit L.W., Mul D., Hop W.C., Ten C.R., Oostdijk W. et al.** (2006) Growth hormone treatment in children with rheumatic disease, corticosteroid induced growth retardation, and osteopenia. *Arch. Dis. Child.*, 91: 56–60.
- Hagen M., Hjelmesaeth J., Jensen T., Morkrid L., Hartmann A.** (2003) A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.*, 18: 2154–2159.
- Hjelmesaeth J., Hagen M., Hartmann A., Midtvedt K., Ege-land T., Jensen T.** (2002) The impact of impaired insulin release and insulin resistance on glucose intolerance after renal transplantation. *Clin. Transplant.*, 16: 389–396.
- Homik J., Suarez-Almazor M.E., Shea B., Cranney A., Wells G., Tugwell P.** (2000) Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD000952.
- Homik J., Cranney A., Shea B., Tugwell P., Wells G., Adachi R. et al.** (2000) Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD001347.
- Hooper L., Brown T.J., Elliott R., Payne K., Roberts C., Symmons D.** (2004) The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*, 329: 948.
- Karlsson C., Obrant K.J., Karlsson M.** (2001) Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int.*, 12: 828–834.
- Katz F.H., Duncan B.R.** (1975) Letter: Entry of prednisone into human milk. *N. Engl. J. Med.*, 293: 1154.
- Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C.** (2006) Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal antiinflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Br. Med. J.*, 332: 1302–1305.
- Kirwan J.R., Bijlsma J.W.J., Boers M., Shea B.J.** (2007) Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*
- Kowanko I.C., Knapp M.S., Pownall R., Swannell A.J.** (1982) Domiciliary self-measurement in the rheumatoid arthritis and the demonstration of circadian rhythmicity. *Ann. Rheum. Dis.*, 41: 453.
- Kremers H.M., Reinalda M.S., Crowson C.S., Zinsmeister A.R., Hunder G.G., Gabriel S.E.** (2005) Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *J. Rheumatol.*, 32: 65–73.
- Kvien T.K., Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A., Halse J.I., Lems W.F. et al.** (2000) Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 59: 805–811.
- Kyle V., Hazleman B.L.** (1989) Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. I. Steroid regimens in the first two months. *Ann. Rheum. Dis.*, 48: 658–661.
- Lai H.C., FitzSimmons S.C., Allen D.B., Kosorok M.R., Rosenstein B.J., Campbell P.W. et al.** (2000) Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 342: 851–859.
- Lindroth Y., Brattstrom M., Bellman I., Ekestaaf G., Olofsson Y., Strombeck B. et al.** (1997) A problem-based education program for patients with rheumatoid arthritis: evaluation after three and twelve months. *Arthritis Care Res.*, 10: 325–332.
- Mader R., Lavi I., Luboshitzky R.** (2005) Evaluation of the pituitary – adrenal axis function following single intraarticular injection of methylprednisolone. *Arthritis Rheum.*, 52: 924–928.
- Merlino L.A., Bagchi I., Taylor T.N., Utrie P., Chrischilles E., Sumner W. et al.** (2001) Preference for fractures and other glucocorticoid-associated adverse effects among rheumatoid arthritis patients. *Med. Decis. Making.*, 21: 122–132.
- Midtvedt K., Hjelmesaeth J., Hartmann A., Lund K., Paulsen D., Ege-land T. et al.** (2004) Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15: 3233–3239.
- McGettigan P., Henry D.** (2006) Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*, 296: 1633–1644.
- McPherson C.J., Higginson I.J., Hearn J.** (2001) Effective methods of giving information in cancer: A systematic literature review of randomized controlled trials. *J. Public Health Med.*, 23: 227–234.
- Myklebust G., Gran J.T.** (2001) (Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective two-year study in 273 patients. *Scand. J. Rheumatol.*, 30: 260–267.
- Nesher G., Rubinow A., Sonnenblick M.** (1997) Efficacy and adverse effects of different corticosteroid dose regimens in temporal arteritis: a retrospective study. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 15: 303–306.
- Nieman L.K.** (2006) Up to Date (<http://www.utdol.com>): Treatment of adrenal insufficiency. (accessed 19 Oct 2006).
- O’Neil C.K., Poier T.I.** (1998) Impact of patient knowledge, patient–pharmacist relationship, and drug perceptions on adverse drug therapy outcomes. *Pharmacotherapy.*, 18: 333–340.
- Ost L., Wettrell G., Bjorkhem I., Rane A.** (1985) Prednisolone excretion in human milk. *J. Pediatr.*, 106: 1008–1011.
- Pensabeni-Jasper T., Panush R.S.** (1996) Review: corticosteroid usage: observations at a community hospital. *Am. J. Med. Sci.*, 311: 234–239.
- Pinsky L., Digeorge A.M.** (1965) Cleft palate in the mouse: a teratogenic index of glucocorticoid potency. *Science.*, 147: 402–403.
- Pirson Y., Van L.M., Ghysen J., Squifflet J.P., Alexandre G.P., van Ypersele de S.C.** (1985) Retardation of fetal growth in patients receiving immunosuppressive therapy. *N. Engl. J. Med.*, 313: 328.

**Rostom A., Dube C., Wells G., Tugwell P., Welch V., Jolicoeur E. et al.** (2002) Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.*, CD002296.

**Saag K.G., Koehnke R., Caldwell J.R., Brasington R., Burmeister L.F., Zimmerman B. et al.** (1994) Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am. J. Med.*, 96: 115–123.

**Schatz M., Patterson R., Zeitz S., O'Rourke J., Melam H.** (1975) Corticosteroid therapy for the pregnant asthmatic patient. *JAMA*, 233: 804–807.

**Schlaghecke R., Kornely E., Santen R.T., Ridderskamp P.** (1992) The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary–adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N. Engl. J. Med.*, 326: 226–230.

**Schmidt P.L., Sims M.E., Strassner H.T., Paul R.H., Mueller E., McCart D.** (1984) Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 148: 178–186.

**Shekelle P.G., Woolf S.H., Eccles M., Grimshaw J.** (1999) Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ*, 318: 593–596.

**Sibai B.M.** (2003) Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.*, 102: 181–192.

**Silvestri A., Galetta P., Cerquetani E., Marazzi G., Patrizi R., Fini M. et al.** (2003) Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur. Heart J.*, 24: 1928–1932.

**Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A. et al.** (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA*, 284: 1247–1255.

**Simon D., Fernando C., Czernichow P., Prieur A.M.** (2002) Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J. Rheumatol.*, 29: 1296–1300.

**Simon D., Fernando C., Czernichow P., Prieur A.M.** (2002) Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J. Rheumatol.*, 29: 1296–1300.

**Simon D., Lucidarme N., Prieur A.M., Ruiz J.C., Czernichow P.** (2003) Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy. *J. Rheumatol.*, 30: 2492–2499.

**Slaney G., Brooke B.N.** (1957) Postoperative collapse due to adrenal insufficiency following cortisone therapy. *Lancet*, 272: 1167–1170.

**Solomon S.D., McMurray J.J., Pfeffer M.A., Wittes J., Fowler R., Finn P. et al.** (2005) Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N. Engl. J. Med.*, 352: 1071–1080.

**Spiegel B.M.R., Farid M., Dulai G.S., Gralnek I.M., Kanwal F.** (2006) Comparing rates of dyspepsia with coxibs vs NSAID+PPI: A meta-analysis. *Am. J. Med.*, 119: 448.

**Straub R.H., Cutolo M.** (2007) Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: Implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arth. Rheum.*, 56: 399–408.

**Taler S.J., Textor S.C., Canzanello V.J., Schwartz L., Porayko M., Wiesner R.H. et al.** (1996) Role of steroid dose in hypertension early after liver transplantation with tacrolimus (FK506) and cyclosporine. *Transplantation*, 62: 1588–1592.

**Tuffnell D.J., West J., Walkinshaw S.A.** (2003) Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.*, CD003395.

**van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P., Cohen S., Reid D.M., Cooper C.** (2003) Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arth. Rheum.*, 48: 3224–3229.

**Zhang W., Doherty M., Arden N., Bannwarth B., Bijlsma J., Gunther K.P. et al.** (2005) EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 669–681.

**Zhang W., Doherty M., Bardin T., Pascual E., Barskova V., Conaghan P. et al.** (2006) EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 1312–1324.

**Zhang W., Doherty M., Leeb B.F., Alekseeva L., Arden N.K., Bijlsma J.W. et al.** (2007) EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis—report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 377–388.

**Zhang W., Doherty M., Pascual E., Bardin T., Barskova V., Conaghan P. et al.** (2006) EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 1301–1311.

## ОСНОВАНІ НА ДОКАЗОВІЙ БАЗІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АНТИРЕВМАТИЧНОЇ ЛІГИ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ТЕРАПІЇ ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

**J.N. Hoes, J.W.G. Jacobs, M. Boers, D. Boumpas, F. Buttgereit, N. Caeyers, E.H. Choy, M. Cutolo, J.A.P. Da Silva, G. Esселens, L. Guillemin, I. Hafstrom, J.R. Kirwan, J. Rovensky, A. Russell, K.G. Saag, B. Svensson, R. Westhovens, H. Zeidler, J.W.J. Bijlsma**

**Резюме. Мета.** Розробка основаних на доказовій базі рекомендацій щодо застосування системної глюкокортикоїдної (ГК)-терапії ревматичних захворювань.

**Методи.** Група щодо розробки багатопрофільних інструкцій-настанов із 11 європейських країн, Канади та США у складі 15 ревматологів, 1 терапевта, 1 ревматолога-епідеміолога, 1 соціального працівника, 1 пацієнта та 1 наукового співробітника. Для узгодження 10 ключових рекомендацій щодо безпечного застосування ГК використаний метод Delphi. Потім проведено систематичний пошук літератури в бібліотеках PUBMED, EMBASE, CINAHL і Cochrane Library для виявлення достовірних даних досліджень з метою підтвердження кожної з цих 10 рекомендацій. Ступінь вагомості рекомендацій визначався даними досліджень, клінічної експертизи і тим, перевагу чому надавав пацієнт.

**Результати.** Всі 10 рекомендацій сформульовані після 3 раундів Delphi та включають навчання пацієнта, фактори ризику, побічні явища, супутню терапію (тобто нестероїдні протизапальні, гастропротекторні засоби і селективні інгібітори циклооксигенази-2, кальцій та вітамін D, бісфосфонати) та спеціальні рекомендації щодо безпеки (а саме надниркова недостатність, вагітність, сповільнення зросту).

**Висновок.** Сформульовано 10 ключових рекомендацій для застосування системної ГК-терапії з використанням комбінації системно отриманих доказів у дослідженнях та консенсусу спеціалістів. Виявлено важливі сфери, в яких кількість доказової бази недостатня (тобто стратегії дозування та поступового зниження дози, вибір часу, фактори ризику і мониторинг побічних явищ, періопераційне ГК-заміщення), тому вони потребують додаткових досліджень. У зв'язку з цим була складена програма подальших наукових досліджень.

**Ключові слова:** глюкокортикоїди, ревматичні захворювання, побічні явища.

**EULAR EVIDENCE-BASED RECOMMENDATIONS ON THE MANAGEMENT OF SYSTEMIC GLUCOCORTICOID THERAPY IN RHEUMATIC DISEASES**

**J.N. Hoes, J.W.G. Jacobs, M. Boers, D. Boumpas, F. Buttgereit, N. Caeyers, E.H. Choy, M. Cutolo, J.A.P. Da Silva, G. Esselens, L. Guillevin, I. Hafstrom, J.R. Kirwan, J. Rovensky, A. Russell, K.G. Saag, B. Svensson, R. Westhovens, H. Zeidler, J.W.J. Bijlsma**

**Summary. Objective.** To develop evidence-based recommendations for the management of systemic glucocorticoid (GC)-therapy in rheumatic diseases.

**Methods.** The multidisciplinary guideline development group from 11 European countries, Canada and the USA consisted of 15 rheumatologists, 1 internist, 1 rheumatologist- epidemiologist, 1 health professional, 1 patient and 1 research fellow. The Delphi method was used to agree on 10 key propositions related to the safe use of GCs. A

systematic literature search of PUBMED, EMBASE, CINAHL, and Cochrane Library was then used to identify the best available research evidence to support each of the 10 propositions. The strength of recommendation was given according to research evidence, clinical expertise and perceived patient preference.

**Results.** The 10 propositions were generated through three Delphi rounds and included patient education, risk factors, adverse effects, concomitant therapy (ie, non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastroprotection and cyclooxygenase-2 selective inhibitors, calcium and vitamin D, bisphosphonates) and special safety advice (ie, adrenal insufficiency, pregnancy, growth impairment).

**Conclusion.** Ten key recommendations for the management of systemic GC-therapy were formulated using a combination of systematically retrieved research evidence and expert consensus. There are areas of importance that have little evidence (ie, dosing and tapering strategies, timing, risk factors and monitoring for adverse effects, perioperative GC-replacement) and need further research; therefore also a research agenda was composed.

**Key words:** glucocorticoids, rheumatic disease, adverse event.

**Клиническая фармакология**

Кукес В.Г. (ред.) (1999) ГЭОТАР Медицина. Москва, 527 с.

Важным вопросом является подбор препарата для системной глюкокортикоидной терапии. Наиболее безопасным и оптимальным по длительности действия препаратом для системной терапии ревматических заболеваний является метилпреднизолон (таблица). Концентрация метилпреднизолона в крови пропорциональна дозе введенного (связывание с белками плазмы крови носит линейный характер), 77% связывается с альбумином. Период действия метилпреднизолона составляет 24–72 ч после введения, через 24 ч 99% препарата выводится и длительность эффекта обеспечивается влиянием на функцию лимфоцитов. Иммуносупрессивное и противовоспалительное действие метилпреднизолона зависит от дозы. Так, внутривенное введение ≥1000 мг метилпреднизолона обуславливает взаимодействие со всеми глюкокортикоидными рецепторами, их перегрузку и экспрессию, что повышает эффективность лечения.

Таблица

Сравнительная характеристика основных системных ГК

Пре-парат	Эквива-лентные дозы, мг	Противо-воспалительная актив-ность	Минерало-кортикоид-ная актив-ность	Угнетение ги-пофи-за	Артериаль-ная гипер-тензия	За-держка Na+	Гипер-трихоз, акне	Суточная доза, вызы-вающая син-дром Кушин-га, мг	Побочное действие на ЖКТ	Нарушение психики	Биологи-ческий пери-од полураспа-да, ч	Пери-од полу-распада в плаз-ме, мин
Гидро-корти-зон	20,0	1,0	0,8	1	4+	2+	4+	30	4+	4+	8–12	90
Корти-зон	20,0	1,0	0,8	1	4+	2+	4+	30	4+	4+	8–12	90
Пред-низон	5,0	3,5	0,8	4	2+	1+	2+	10	2+	3+	12–36	60
Пред-низолон	5,0	4,0	0,8	4	2+	1+	2+	10	2+	3+	12–36	200
Метил-пред-низолон	4,0	5,0	0,5	5	1+	0	0	8	1+	1+	12–36	180
Триам-цино-лон	4,0	5,0	0,5	5	1+	0	1+	8	1+	3+	24–48	300
Декса-мета-зон	0,75	30,0	0	40–50	3+	0	3+	2	4+	3+	36–54	100–300