

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2024.02.08

Адреса для листування: Кафедра внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, 01601, Київ, Україна

E-mail: o.b.iaremenko@gmail.com

Надійшла до редакції: 27.09.2024

Взята до друку: 15.11.2024

Опублікована: 27.12.2024

ORCID IDs

Олег Яременко:

<https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

Ганна Микитенко:

<https://orcid.org/0000-0002-3385-3080>

Наталія Козак:

<https://orcid.org/0000-0001-9407-9634>

Олена Дема:

<https://orcid.org/0000-0002-7451-3816>

Особистий внесок авторів:

Створення концепції: Олег Яременко, Ганна Микитенко, Наталія Козак, Олена Дема;

Збір та аналіз даних: Олег Яременко, Ганна Микитенко;

Написання статті: Ганна Микитенко;

Статистичний аналіз даних: Олена Дема;

Редагування статті: Олег Яременко, Наталія Козак, Олена Дема;

Затвердження остаточної версії статті: Олег Яременко.

Конфлікт інтересів: усі автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Дозвіл комісії з питань біоетики: дозвіл на це дослідження отримано від атестаційної комісії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (погодження № 28/20).

Фінансування: автори не отримали жодної фінансової підтримки свого дослідження.



© Всі автори, 2024

Предиктори загострення ревматоїдного артриту після відміни приймання глюкокортикоїдів на тлі застосування синтетичних хворобомодифікувальних засобів

Олег Яременко¹, Ганна Микитенко¹,
Наталія Козак², Олена Дема³

¹Кафедра внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
²Факультет підготовки лікарів для Збройних Сил України, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
³Кафедра невідкладної допомоги та тактичної медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Резюме. Предиктори загострення ревматоїдного артриту (РА) після відміни приймання глюкокортикоїдів (ГК) на тлі застосування синтетичних хворобомодифікувальних засобів.

Мета роботи. Вивчити предиктори загострення РА після відміни приймання ГК на тлі застосування синтетичних хворобомодифікувальних засобів в українській когорті хворих з різною тривалістю захворювання.

Матеріали та методи. Дослідження охопило 126 хворих з РА, яким на початку застосування хворобомодифікувальної терапії (ХМТ) синтетичними базисними засобами додатково було призначено ГК у зв'язку з активністю хвороби. Серед них було 107 (84.9 %) жінок, середній вік хворих становив 51.0±11.4 років, тривалість хвороби – 42.1±57.6 місяців. Ревматоїдний фактор виявлено у 60.3 % осіб, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду – у 60.9 %.

Результати. Протягом трьох років спостереження відмінити ГК без подальшого загострення РА вдалось у 89 осіб в період від трьох до 30 місяців. Підвищення активності хвороби після відміни ГК спостерігалось у 29.4 % пацієнтів.

Пацієнти із загостренням РА приймали ГК в 1.7 разів довше порівняно з альтернативною групою ($\chi^2=4.17$, $p < 0.05$), мали меншу тривалість ремісії ($\chi^2=10.9$, $p < 0.01$), вищу активність хвороби після 12 місяців від початку спостереження ($p < 0.01$) та кумулятивну дозу ГК ($p < 0.001$), частіше відповідали критерію незадовільного контролю РА ($\chi^2=45.5$, $p < 0.001$).

У багатофакторному та ROC аналізах вища кумулятивна доза ГК (СР 17.4 [2.62–116.4]; критерій регресії > 1.37), активність РА після 12 місяців (СР 4.06 [1.36–12.0]; критерій регресії > 4.37) і незадовільний контроль активності РА незалежно асоціювалися з ризиком загострення РА після відміни приймання ГК.

Висновки. На тлі ХМТ традиційними синтетичними засобами загострення РА після відміни приймання ГК помічено у третини хворих на РА. Показники динамічного спостереження, а не

Predictors of rheumatoid arthritis flare after glucocorticoid withdrawal while receiving conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

Oleg Iaremenko¹, Ganna Mykytenko¹, Nataliia Kozak², Olena Dema³

¹ Department of Internal Medicine No3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Faculty for Training of Doctors for the Armed Forces of Ukraine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Department of Emergency Medicine and Tactical Medicine, National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. Predictors of rheumatoid arthritis (RA) flare after glucocorticoid (GC) withdrawal while receiving conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs).

The aim of this study is to investigate predictors of RA flare following GC withdrawal despite the continuation of csDMARDs in the Ukrainian cohort of patients with different disease durations.

Materials and methods. One hundred twenty-six patients with early (56.3%) and advanced (43.7%) RA who newly started GC as bridging therapy with concomitant csDMARDs were included in the study. Most were female – 107 (84.9%), seropositive (RF: 60.3%; ACCP: 60.9%), with a mean age of 51.0±11.4 and disease duration of 42.1±57.6 months.

Results. During the 3-year study, 89 patients managed to quit GC without further disease aggravation over a period of 3 to 30 months. Exacerbation of RA was observed in 29.4% of patients.

Patients with RA flare had 1.7 times longer duration of GC exposure ($\chi^2 = 4.17$, $p < 0.05$), a shorter duration of remission ($\chi^2 = 10.9$, $p < 0.01$), higher disease activity after 12 months of therapy ($p < 0.01$), a cumulative GC dose ($p < 0.001$) and a higher proportion of dissatisfied control of RA ($\chi^2 = 45.5$, $p < 0.001$) compared to the alternative group.

In multivariate and ROC analysis, a higher cumulative GC dose (OR 17.4 [2.62-116.4]; regression criterion > 1.37), RA activity after 12 months (OR 4.06 [1.36-12.0]; regression criterion > 4.37) and dissatisfied control of RA activity were independently associated with the risk of RA flare after GC discontinuation.

Conclusions. The flare following GC withdrawal is observed in one-third of patients with RA undergoing csDMARD therapy. Indicators of dynamic monitoring, rather than baseline data, affect the risk of RA exacerbation. Independent predictors of increased RA activity after GC withdrawal are a higher cumulative GC dose, dissatisfied control of RA activity and a higher DAS28 (ESR) after 12 months of treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis, glucocorticoids, predictors of exacerbation.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2024.02.08

For correspondence: Department of Internal Medicine №3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, Shevchenko Boulevard 13, 01601

E-mail: o.b.iaremenko@gmail.com

Received: 27 Sep, 2024

Accepted: 15 Nov, 2024

Published: 27 Dec, 2024

ORCID IDs

Oleg Iaremenko:

<https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

Ganna Mykytenko:

<https://orcid.org/0000-0002-3385-3080>

Nataliia Kozak:

<https://orcid.org/0000-0001-9407-9634>

Olena Dema:

<https://orcid.org/0000-0002-7451-3816>

Disclosures: The authors declared no conflict of interest.

Author Contributions:

Concept: Oleg Iaremenko, Ganna Mykytenko, Nataliia Kozak, Olena Dema;

Data collection and analysis: Oleg Iaremenko, Ganna Mykytenko

Statistical analysis of data: Olena Dema;

Writing: Ganna Mykytenko;

Editing the article: Oleg Iaremenko, Nataliia Kozak, Olena Dema;

Approving the final version of the article: Oleg Iaremenko.

Ethical approval: Approval for this study was obtained from the O.O. Bogomolets National Medical University's Review Board (approval number 28/20).

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

© All authors, 2024



© All authors, 2024

вихідні дані впливають на ризик загострення РА після відміни приймання ГК. Незалежними предикторами підвищення активності РА після відміни ГК є вища кумулятивна доза ГК, незадовільний контроль активності РА та вищий індекс DAS28 (ШОЕ) після 12 місяців лікування.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, глюкокортикоїди, предиктори загострення.

Вступ

Глюкокортикоїди (ГК) – потужні протизапальні засоби, що широко використовуються у клінічній практиці для лікування хворих на ревматоїдний артрит (РА) [2; 6; 11]. Як відомо, вони є складовою терапевтичної стратегії РА згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR) [14; 15]. Однак, враховуючи високу частоту побічних ефектів у зв'язку із застосуванням ГК [1; 18], EULAR у 2022 році скоротила бажаний термін приймання цих препаратів на фоні хворобомодифікувальної терапії (ХМТ) до 3–6 місяців [14]. Про важливість якнайшвидшої відміни ГК свідчить і той факт, що в цих останніх рекомендаціях EULAR наголосила на першочерговості цілковитого припинення ГК-терапії перед зміною дози ХМТ [14].

Проте в реальній клінічній практиці переважна більшість хворих потребують більш тривалого приймання ГК [4; 10; 13; 17]. За результатами більшості наукових публікацій, загострення РА, зумовлене зупинкою ГК-терапії, змушує хворих продовжити приймати ці препарати [4; 10; 12; 13; 17]. Загалом частота загострення РА після відміни ГК коливається в межах 40 – 54 % [12]. З практичної точки зору важливим є вивчення чинників ризику загострення РА після припинення ГК-терапії. В поодиноких публікаціях, присвячених аналізу предикторів загострення хвороби після відміни приймання ГК [6; 12; 20; 21], отримано суперечливі результати. Так, у роботі Maassen JM. зі співавторами високий показник активності РА DAS (ШОЕ) як на вихідному етапі, так і на фоні терапії асоціювався з ризиком загострення хвороби після відміни ГК, жіноча стать пацієнтів також була негативним прогностичним чинником спалаху захворювання. Однак інші автори [21] не виявили впливу демографічних чинників (зокрема, статі), активності хвороби чи серологічного варіанту на ризик прогресування РА, водночас значущими виявилися кумулятивна доза ГК протягом періоду спостереження та пізній

РА. Неоднозначність результатів у наявних публікаціях може бути пов'язана з відмінностями у контингентах хворих: наприклад, у дослідженні SEMIRA [6] усі пацієнти отримували біологічну терапію (тоцилізумаб), тоді як в аналізі, що ґрунтувався на даних когорти пацієнтів з дослідження TARRA [21] – класичні синтетичні хворобомодифікувальні засоби. Maassen JM. зі співавторами аналізували дані пацієнтів лише з раннім або недиференційованим артритом, але не з прогресивним РА.

У зв'язку із розбіжністю результатів досліджень та відсутністю публікацій, присвячених вивченню цієї проблеми на вітчизняному контингенті хворих, нами було проведено це дослідження.

Мета дослідження: вивчити предиктори загострення РА після відміни приймання ГК на тлі застосування синтетичних хворобомодифікувальних засобів в українській когорти хворих з різною тривалістю захворювання.

Матеріали та методи

Пацієнти

До дослідження було залучено 126 пацієнтів з РА. Критеріями залучення хворих до дослідження були відповідність діагнозу РА критеріям Американської ревматологічної асоціації [3]: вік хворих на початку захворювання не менше 18 років, припинення приймання базисних препаратів, призначених попередньо, не менш як за три місяці до початку дослідження, відсутність внутрішньосуглобових та внутрішньом'язових ін'єкцій пролонгованих ГК не менш як за місяць до початку дослідження. Не долучали до дослідження хворих з іншими ревматичними захворюваннями, психоемоційними розладами, алкоголізмом, вагітністю і лактацією на період дослідження, з важкими захворюваннями печінки, нирок, легень та інших органів, які могли суттєво вплинути на фармакодинаміку препаратів та ефективність лікування, а також тих, які не з'явилися на повторні візити кожні 6 місяців.

Introduction

Glucocorticoids (GCs) are powerful anti-inflammatory agents widely used in clinical practice for the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA) [2; 6; 11]. They are a component of the RA therapeutic strategy according to the recommendations of the European League Against Rheumatism (EULAR) [14; 15]. However, GC usage is characterized by a high frequency of adverse effects [1; 18]; therefore, in 2022, EULAR has strongly recommended shortening the period of GC exposure while using conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), if possible, up to 3–6 months [14]. Moreover, the latest European recommendations emphasize the priority of completely discontinuing GC before changing the dose of csDMARDs [14].

Nevertheless, in real clinical practice, most patients require more extended administration of GCs [4; 10; 13; 17]. According to most scientific publications, relapse of RA after GC withdrawal is a serious reason for the inability to stop GCs, leading to their chronic use [4; 10; 12; 13; 17]. On average, the flare rate after GC discontinuation varies between 40–54% despite the continuation of csDMARDs [12]. Studying the risk factors of RA flare after GC discontinuation is essential for daily clinical practice. Several publications analyzed predictors of disease exacerbation after GC withdrawal [6; 12; 20; 21], but the results were conflicting. Maassen JM. and co-authors demonstrated that a high disease activity score (DAS), both at the initial stage and during DMARD therapy, was associated with the risk of disease exacerbation after GC withdrawal.

Additionally, female gender was identified as an adverse prognostic factor for disease flare. However, another scientist [21] did not find that demographic factors, disease activity or the serological variant influenced the risk of RA progression, while GC cumulative dose and advanced stage of RA were significant. An ambiguity of results in available publications may be related to differences in cohorts of patients: for example, in the SEMIRA study [6], all patients received biological therapy (tocilizumab), and in analysis based on TARRA cohort of RA patients [21] – csDMARDs. Maassen JM,

with co-authors, analyzed patient data only with early or undifferentiated arthritis but not advanced RA.

Due to discrepancies between studies and a scarcity of Ukrainian data regarding predictors of RA flare following GC withdrawal in patients who underwent csDMARDs treatment, the current research study was conducted.

The aim of the study: To explore predictors of RA flare following GC withdrawal despite the continuation of csDMARDs in the Ukrainian cohort of patients with different disease durations.

Materials and methods

Patients

126 patients with RA were enrolled in the study. Inclusion criteria were the following: participants aged ≥ 18 years, who provided written informed consent and was clinically diagnosed with RA by the criteria of the American Rheumatological Association (ARA, 1987) [3], discontinuation of previous DMARD therapy at least 3 months before the study, the absence of intra-articular and intramuscular injections of prolonged GC at least a month before the study. Exclusion criteria: a history of other rheumatic diseases, psycho-emotional disorders, alcoholism, pregnancy and lactation during the study period, severe liver, kidney, lung and other organ diseases that could significantly affect the pharmacodynamics of drugs and the effectiveness of treatment, as well as those who did not appear for follow-up visits every 6 months.

Study design

This observational descriptive cross-sectional monocentric study was conducted at the rheumatology departments of the Oleksandrivska Clinical Hospital in Kyiv, Ukraine. The duration of observation was 3 years. Analysis of RA activity and assessment of the ability to withdraw GCs were performed after 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months of treatment.

At each stage of the study, the number of painful, swollen joints was counted, changes in the patient's condition were assessed using a visual analog scale (VAS), ESR and CRP levels were determined, as well as DAS was determined based on 28-joint count and ESR

Дизайн дослідження

Це обсерваційне описове перехресне моноцентричне дослідження було проведене в ревматологічних відділеннях Олександрівської клінічної лікарні в м. Києві, Україна. Тривалість спостереження складала три роки. Аналіз активності РА та оцінку можливості відміни ГК проводили після 6, 12, 18, 24, 30 та 36 місяців лікування.

На кожному з етапів дослідження здійснювали підрахунок кількості болючих, набряклих суглобів, оцінювали зміни стану пацієнта за візуальною аналоговою шкалою, визначали рівень ШОЕ та СРБ, а також активність хвороби за інтегральною шкалою DAS28 (ШОЕ). Базисне лікування передбачало призначення одного з таких варіантів терапії: метотрексат (МТ) (7.5-20 мг/тиж, в середньому – 13.8 ± 0.37 мг/тиж.; $n = 47$ (37.3 %)), лефлуномід (ЛЕФ) (10–20 мг/добу, в середньому – 19.2 ± 0.28 мг/добу; $n = 39$ (31.0 %)), сульфасалазин (СС) (2 г/добу; $n = 10$ (7.9%)), гідроксихлорохін (ГХ) в дозі 200–400 мг/д в комбінації з іншими препаратами; комбіновану ХМТ (МТ + СС, МТ + ГХ, МТ + ЛЕФ, ЛЕФ + ГХ, ЛЕФ + СС) отримували 30 (23.8 %) осіб. До призначення цих базисних препаратів 64 хворих (55.7 %) не отримували ХМТ, у решти хворих її (переважно МТ) було відмінено через розвиток побічних дій за три місяці до залучення до дослідження. ГК призначали за стандартними показаннями у початкових дозах від 2.5 до 30 мг/добу в перерахунку на пероральний преднізолон з подальшим зниженням дози аж до відміни. Під час кожного візиту перевіряли призначене дозування ГК. Критеріями загострення РА вважали підвищення DAS28 (ШОЕ) понад 0.6, потребу в повторному призначенні ГК чи збільшенні їх дози.

На кожному з етапів спостереження аналізували можливість відміни ГК, досягнення пацієнтом клінічної ремісії та тривалість ремісії. Відповідно до рекомендацій EULAR критерієм клінічної ремісії [9] вважали зниження DAS28 нижче 2.6. Критерієм незадовільного контролю РА було відношення часу клінічної ремісії до загальної тривалості прийому ГК менше 50 %.

Оцінка серологічних маркерів

Титр ревматоїдного фактору (РФ) визначали методом латекс-аглотинації (Humatex,

Німеччина). Референтні значення складали < 20 IU/ml. Рівень антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) у сироватці крові визначали методом імуоферментного аналізу (ELISA) з використанням набору фірми IBL-Hamburg (Німеччина). Діагностична межа анти-ЦЦП – ≥ 15 U/ml, максимальне значення – ≥ 345 U/ml.

Оцінка рентгенологічних змін

Рентгенологічні зміни в суглобах кистей та стоп до початку дослідження та за 2 роки спостереження оцінювали шляхом кількісного підрахунку (вираженого в балах) за модифікованою шкалою Шарпа-ван дер Хейде (SHS) [16].

Дослідження проводили відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації та рекомендацій щодо належної клінічної практики та було схвалене відповідними інституційними комісіями з нагляду.

Статистичний аналіз

Для статистичного аналізу використовували програмне забезпечення IBM SPSS 29.0. Описовий аналіз проводили з використанням середніх значень і стандартного відхилення (SD) для безперервних змінних, а також абсолютних і відносних частот для якісних змінних. Для визначення достовірної різниці між групами застосовували непараметричний критерій Манна-Уїтні для кількісних характеристик (для неперервних змінних) та критерій χ^2 , зокрема з поправкою Йейтса, та точний метод Фішера (для категоріальних змінних).

Взаємозв'язок між загостренням РА та 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 загострення РА після скасування ГК, використовували метод покрокового логістичного регресійного аналізу багатфакторних моделей. Аналіз якості регресійної моделі, оцінку її чутливості та специфічності проводили методом Receiver Operator Characteristic (ROC) аналізу з визначенням площі під кривою ROC.

Різницю вважали вірогідною при $p < 0.05$.

(DAS28 (ESR)). DMARD treatment included the following therapy options: methotrexate (MTX) (7.5-20 mg/ week, on average – 13.8 ± 0.37 mg/ week; $n = 47$ (37.3%)), leflunomide (LEF) (10-20 mg/day, on average – 19.2 ± 0.28 mg/day; $n = 39$ (31.0%)), sulfasalazine (SS) (2 g/day; $n = 10$ (7.9%)), hydroxychloroquine (HC) in a dose of 200-400 mg/d in combination with other drugs; 30 (23.8%) people received combined DMARD therapy (MTX + SS, MTX + HC, MTX + LEF, LEF + HC, LEF + SS). Before DMARD administration, 64 patients (55.7%) had not received any DMARDs. In the remaining patients, DMARD therapy (mostly MTX) was canceled due to the development of side effects 3 months before inclusion in the study. GCs were prescribed according to standard indications in initial doses ranging from 2.5 to 30 mg/day (converted to oral prednisone equivalent dose), followed by dose reductions until cancellation. The prescribed GC dosage was checked at each visit. An increase of DAS28 (ESR) beyond 0.6, the need for GC re-initiation or an increase in their dose were considered criteria for RA flare.

At each monitoring stage, the possibility of GC withdrawal, achievement of clinical remission, and the duration of remission were analyzed. According to EULAR recommendations, the criterion of clinical remission [9] was considered to be a decrease in DAS28 below 2.6. The criterion for unsatisfactory control of RA was the ratio of the time of clinical remission to the total duration of GC exposure (from GC initiation to discontinuation) of less than 50%.

Assessment of serological markers

The titer of rheumatoid factor (RF) was determined by the latex agglutination method (HumateX, Germany). Reference values <20 IU/ml. The serum level of antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a standard kit from IBL-Hamburg (Germany) according to the manufacturer's instructions. The diagnostic limit of anti-CCP was ≥ 15 U/ml, the maximum value was ≥ 345 U/ml.

Evaluation of radiological changes

X-ray changes in the joints of the hands and feet at the initial stage of the study and after 2 years of observation were evaluated by

quantitative calculation (expressed in points) according to Sharp – van der Heijde's modified score (SHS) [16].

The study was conducted following the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines and was approved by the appropriate institutional review boards.

Statistical analysis

IBM SPSS 29.0 software was used for statistical analysis. Descriptive analysis was performed using means and standard deviation (SD) for continuous variables and absolute and relative frequencies for qualitative variables. The non-parametric Mann-Whitney criterion for quantitative characteristics (for skewed continuous variables) and criteria χ^2 , including Yates' correction and Fisher's exact test (for categorical variables), were applied to determine a significant difference between groups.

The relationship between RA flare and potential predictors was studied using binary logistic regression, calculating the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). Stepwise logistic regression analysis of multivariate models was used to identify independent prognostic markers that influence the exacerbation of RA after the GC withdrawal. The quality of the regression model and assessment of its sensitivity and specificity were analyzed using the Receiver Operating Characteristic (ROC) with determination of the area under the ROC curve.

The difference was considered significant at a P-value less than 0.05.

Results

The patients' mean age ranged from 22 to 74 years (51.0 ± 11.4), and disease duration ranged from 1 to 360 months (42.1 ± 57.6). Most patients were female (84.9 %) and seropositive (RF: 60.3%; ACCP: 60.9%). Early RA (≤ 2 years) was observed in 56.3 % of cases (71 patients).

During the 3-year follow-up, 89 patients were able to cancel GCs in the period from 3 to 30 months (mainly in the first 6 months of treatment) without further exacerbation of

Результати

Середній вік залучених пацієнтів становив від 22 до 74 років (51.0 ± 11.4), тривалість захворювання – від 1 до 360 місяців (42.1 ± 57.6). Переважали особи жіночої статі (84.9 %) із серопозитивним варіантом хвороби (РФ: 60.3 %; АЦЦП: 60.9 %). Ранній РА (≤ 2 р.) спостерігався в 56.3 % випадків (71 хворий).

Протягом трирічного спостереження 89-ти хворим вдалось відмінити ГК в період від трьох до 30 місяців (переважно в перші шість місяців лікування) без подальшого загострення РА, тоді як у 37 пацієнтів спостерігалось погіршення перебігу хвороби після відміни приймання ГК, незважаючи на продовження застосування ХМТ у стабільному дозовому режимі. За цим критерієм усі залучені до дослідження хворі були розподілені на дві групи: із та без загострення після скасування ГК.

Як видно з таблиці 1, між групами не було достовірної різниці за жодним демографічним та клінічним показником.

У загальній когорті обстежених хворих середній час від ініціації приймання ГК до їх відміни становив 11 місяців, коливаючись в межах від трьох до 36 місяців. Загострення спостерігалось у пацієнтів переважно протягом шести місяців після відміни ГК. Характеристику ди-

намічних показників перебігу РА протягом періоду приймання ГК наведено в таблиці 2.

Відношення тривалості ремісії до загального часу ГК-терапії становило 56.4 %, третина хворих на РА відповідала критерію незадовільного контролю РА. Середня доза призначених ГК в перерахунку на преднізолон на етапі ініціації дослідження склала близько 14 мг на добу (2.5–40 мг/д), кумулятивна доза ГК протягом усього періоду спостереження – близько 2.5 г. Частка пацієнтів з кумулятивною дозою ГК понад 2.5 г становила 26.2 %.

При порівняльному міжгруповому аналізі було виявлено, що пацієнти із загостренням РА приймали ГК в 1.7 разів довше порівняно з альтернативною групою ($\chi^2=4.17$, $p<0.05$), мали меншу тривалість ремісії ($\chi^2=10.9$, $p < 0.01$), вищу активність хвороби після 12 місяців терапії ($p < 0.01$) та частіше відповідали критерію незадовільного контролю РА ($\chi^2=45.5$, $p < 0.001$). Кумулятивна доза ГК, зокрема понад 2.5 г, була достовірно вищою у пацієнтів із загостренням РА ($p<0.001$). Водночас за початковою дозою призначених ГК групи достовірно не відрізнялися.

Для аналізу незалежних факторів ризику загострення після скасування приймання ГК використовували логістичну регресію. СР розраховували для кожного параметра, відмінного між порівнюваними групами (таблиця 3).

Таблиця 1

Демографічна та клінічна характеристика хворих на РА залежно від наявності/ відсутності загострення після відміни ГК

Показники	Всі пацієнти (n = 126)	Із загостренням (n = 37)	Без загострення (n = 89)	χ^2	p
Вік, років	51.0±11.4 (48.7-56.0)	53.6±9.24 (42.7-51.2)	49.8±12.1 (48.5-59.2)		>0.05
Жіноча стать, n (%)	107 (84.9 %)	35 (94.5 %)	72 (80.8 %)	2.83	>0.05
Тривалість хвороби, міс.	42.1±57. (5-48)	48.4±72.8 (3.75-51.0)	39.5±50.7 (4.75-48.0)		>0.05
Не приймали раніше ХМТ, n (%)	72 (57.1 %)	19 (51.3 %)	53 (59.5 %)	0.71	>0.05
РФ-позитивні, n (%)	76/126 (60.3%)	22/37(59.5 %)	54/89 (60.7 %)	0.01	>0.05
АЦЦП-позитивні, n (%)	28/46 (60.9 %)	9/11 (81.8 %)	19/35 (54.2 %)	1.63	>0.05
DAS28 (ШОЕ), бали	6.28± 1.04 (5.15–6.63)	6.28±0.17 (6.0-7.0)	6.27±1.04 (5.78-7.29)		>0.05
SHS, бали	33.4±26.6 (19.0-27.2)	36.0±28.7 (4.75-37.2)	32.3±25.7 (18.0-49.7)		>0.05
МТ, n (%)	47 (37.3 %)	15 (40.5 %)	32 (36.0 %)	0.23	>0.05
ЛЕФ, n (%)	39 (31.0 %)	11 (29.7 %)	28 (31.5 %)	0.03	>0.05
СС, n (%)	10 (7.9 %)	3 (8.1 %)	7 (7.9 %)	0.09	>0.05
Комбінована ХМТ, n (%)	30 (23.8 %)	8 (21.6 %)	22 (24.7 %)	0.13	>0.05
Монотерапія, n (%)	96 (76.2 %)	29 (78.4 %)	67 (75.3 %)	0.13	>0.05

RA, while 37 patients were experiencing RA flare after GC withdrawal despite continuation of csDMARDs in a stable dosage regimen. According to this criterion, all patients included in the study were divided into two groups: with and without flare after GC withdrawal.

As can be seen from Table 1, there was no significant difference between the groups in terms of demographic and clinical characteristics.

In the general cohort, the median time from GC initiation to GC withdrawal was 11 months, ranging from 3 to 36 months. RA flare mainly within 6 months after GC cessation was observed. The characteristics of the dynamic indicators of the RA course during the period of GC exposure are shown in Table 2.

The ratio of the duration of remission to the total time of GC therapy was 56.4%; one-third of patients with RA met the criterion of dissatisfied control of RA. The average dose of GCs prescribed at the initiation stage of the study was about 14 mg per day (2.5-40 mg/d), and the cumulative dose of GCs during the entire observation period was about 2.5 g. The share of patients with a cumulative dose of GCs over 2.5 g was 26.2%.

Patients with RA flare in the comparative group were found to have 1.7 times longer duration

of GC exposure ($\chi^2=4.17$, $p < 0.05$), a shorter duration of remission ($\chi^2=10.9$, $p < 0.01$), higher disease activity after 12 months of therapy ($p < 0.01$) and higher proportion of dissatisfied control of RA ($\chi^2=45.5$, $p < 0.001$) compared to the alternative group. The cumulative GC dosage, including more than 2.5 g, was significantly higher in patients with RA exacerbation ($p < 0.001$). Simultaneously, the groups did not reliably differ in the initial dose of the prescribed GCs.

Logistic regression was used to analyze the independent risk factors for flare after GC discontinuation. The OR was calculated for each parameter, which differed between the comparative groups (Table 3).

According to the univariate analysis results, factors associated with the probable risk of RA exacerbation after GC cessation were a lower ratio of the remission time to the total time of GC use (OR 0.63, CI 0.93-0.95, $p < 0.001$), higher proportion of dissatisfied control of RA during GC use (OR 19.1, CI 7.31–50.0, $p < 0.001$), higher cumulative GC dosage (OR 5.24, CI 2.9–9.47, $p < 0.001$) and higher disease activity according to DAS28 (ESR) 12 months after the treatment started (OR 2.66, CI 1.74–4.06, $p < 0.001$). No statistical differences in demographics, serological features, or csDMARDs regimens between comparative groups were found.

Table 1

Demographic and clinical characteristics of RA patients depending on the presence/absence of flare after GC withdrawal

Variables	All patients (n=126)	With flare (n=37)	Without flare (n= 89)	χ^2	p
Age, years	51.0 ± 11.4 (48.7 - 56.0)	53.6 ± 9.24 (42.7 - 51.2)	49.8 ± 12.1 (48.5 - 59.2)		>0.05
Female, n (%)	107 (84.9 %)	35 (94.5 %)	72 (80.8 %)	2.83	>0.05
RA duration, months	42.1 ± 57.6 (5 - 48)	48, 4 ± 72.8 (3.75 - 51.0)	39.5 ± 50.7 (4.75 - 48.0)		>0.05
DMARD-naïve patients, n (%)	72 (57.1 %)	19 (51.3%)	53 (59.5 %)	0.71	>0.05
RF-positive, n (%)	76/126 (60.3 %)	22/37 (59.5 %)	54/89 (60.7 %)	0.01	>0.05
ACCP-positive, n (%)	28/46 (60.9 %)	9/11 (81.8 %)	19/35 (54.2 %)	1.63	>0.05
DAS28 (ESR), points	6.28 ± 1.04 (5.15 - 6.63)	6,28 ± 0,17 (6.0 - 7.0)	6,27 ± 1.04 (5.78 - 7.29)		>0.05
SHS, points	33.4 ± 26.6 (19.0 - 27.2)	36.0 ± 28.7 (4.75 - 37.2)	32.3 ± 25.7 (18.0 - 49.7)		>0.05
Prescribed MTX, n (%)	47 (37.3%)	15 (40.5 %)	32 (36.0 %)	0.23	>0.05
Prescribed LEF, n (%)	39 (31.0 %)	11 (29.7 %)	28 (31,5 %)	0.03	>0.05
Prescribed SS, n (%)	10 (7.9 %)	3 (8.1 %)	7 (7.9 %)	0.09	>0.05
DMARD combination, n (%)	30 (23.8 %)	8 (21.6 %)	22 (24.7 %)	0.13	>0.05
DMARD monotherapy, n (%)	96 (76.2 %)	29 (78.4 %)	67 (75.3 %)	0.13	>0.05

Таблиця 2

Характеристика перебігу РА протягом періоду приймання ГК залежно від наявності/відсутності загострення після відміни ГК

	Всі пацієнти (n = 126)	Із загостренням (n = 37)	Без загострення (n = 89)	χ^2	p
Загальний час спостереження, міс.	19.3±9.12 (18.6-24.0)	21.2±9.12 (24.0-36.0)	18.6±9.06 (24.0-30.0)		>0.05
Тривалість приймання ГК, міс.	11.0±8.08 (9.75-24.0)	15.5±8.36 (12.0-24.0)	9.02±7.15 (3.0-19.5)	4.17	<0.05
Тривалість ремісії/загальний час приймання ГК,%	56.4±27.7 (43.7-84.3)	26.2±3.33	68.9±19.5 (75.0-87.5)	10.9	<0.01
Незадовільний контроль РА, n (%)	38 (30.1%)	27 (72.9%)	11 (12.3%)	45.5	<0.001
Початкова доза ГК, мг	14.2±6.28 (8.75-11.2)	15.2±7.04 (10.6-28.7)	13.7±5.92 (10.0-20.0)		>0.05
Кумулятивна доза ГК, г	2.52±2.30 (0.3-4.65)	4.66±2.46 (4.20-8.95)	0.92±0.94 (0.3-0.9)		<0.001
Кумулятивна доза ГК >2,5 г, n (%)	33 (26.2%)	29 (78.3%)	4 (4.5%)	73.8	<0.001
DAS28 (ШОЕ) через 12 місяців, бали	3.94±1.62 (2.09-5.45)	5.21±1.48 (4.99-6.97)	3.33±1.30 (2.30-4.35)		<0.01

Таблиця 3

Результати монофакторного та багатофакторного регресійного аналізу предикторів загострення РА після відміни ГК

Показники	Монофакторний аналіз		Багатофакторний аналіз	
	СР (95 % ДІ)	p	СР (95 % ДІ)	p
Тривалість ремісії/загальний час приймання ГК	0.63 (0.93-0.95)	0.001	0.66 (0.02-18.3)	0.80
Незадовільний контроль РА	19.1 (7.31-50.0)	0.001	0.90 (0.79-1.03)	0.15
Кумулятивна доза ГК	5.24 (2.9-9.47)	0.001	17.4 (2.62-116.4)	0.003
DAS28 (ШОЕ) через 12 місяців приймання ГК	2.66 (1.74-4.06)	0.001	4.06 (1.36-12.0)	0.012

За результатами однофакторного аналізу, чинниками, які асоціювались із вірогідним ризиком загострення РА після припинення ГК-терапії, виявились нижчий показник відношення тривалості ремісії до загального часу приймання ГК (СР 0.63, ДІ 0.93-0.95, $p < 0.001$), вища частка незадовільного контролю РА (СР 19.1, ДІ 7.31-50.0, $p < 0.001$), вища кумулятивна доза ГК (СР 5.24, ДІ 2.9- 9.47, $p < 0.001$) та вища активність хвороби за DAS28 (ШОЕ) після 12 місяців від початку лікування (СР 2.66, ДІ 1.74-4.06, $p < 0.001$). Статистичних відмінностей за демографічними показниками, серологічними ознаками, схемами застосування ХМТ між групами порівняння не виявлено.

Згідно з результатами багатофакторного аналізу до вагомих незалежних чинників загострення РА після припинення ГК-терапії належали вища кумулятивна доза ГК (СР 17.4, ДІ 2.62-116.4, $p=0.003$) та

рівень DAS28 (ШОЕ) після 12 місяців від початку лікування (СР 4.06, ДІ 1.36-12.0, $p=0.012$).

За даними монофакторного ROC-аналізу, ризик загострення РА після відміни ГК асоціювався з активністю захворювання за DAS28 (ESR) після 12 місяців від початку лікування (площа під кривою ROC (AUC) 0.85, ДІ 0.76-0.94, $p < 0.001$, чутливість – 83.0 %, специфічність – 82.0 %, критерій регресії > 4.37), незадовільним контролем РА (AUC 0.80, ДІ 0.71-0.89, $p < 0.001$, чутливість – 73.0 %, специфічність – 87.6 %), кумулятивною дозою ГК (AUC 0.97, ДІ 0.94-0.99, $p < 0.001$, чутливість – 100.0 %, специфічність – 84.3 %, критерій регресії > 1.37), кумулятивною дозою ГК понад 2.5 г (AUC 0.87, ДІ 0.78-0.95, $p < 0.001$, чутливість – 78.4 %, специфічність – 96.0 %) (табл. 4, рис. 1, рис. 2). Усі вагомі чинники ризику, виявлені в монофакторному ROC-аналізі,

Table 2

Characteristics of RA patients before GC withdrawal depending on the presence/absence of RA flare

Variables	All patients (n= 126)	With flare (n=37)	Without flare (n=89)	χ^2	p
Total observation time, months	19.3 ± 9.12 (18.6 - 24.0)	21.2 ± 9.12 (24.0 - 36.0)	18.6 ± 9.06 (24.0 - 30.0)		>0.05
Total time of GC use, months	11.0 ± 8.08 (9.75 - 24.0)	15.5 ± 8.36 (12.0 - 24.0)	9.02 ± 7.15 (3.0 - 19.5)	4.17	<0.05
Time of remission/total time of GC use, %	56.4 ± 27.7 (43.7 - 84.3)	26.2 ± 3.33 (6.27-31.2)	68.9 ± 19.5 (75.0 - 87.5)	10.9	<0.01
Dissatisfied control of RA, n (%)	38 (30.1 %)	27 (72.9 %)	11 (12.3 %)	45.5	<0.001
The initial dose of GC, mg	14.2 ± 6.28 (8.75 - 11.2)	15.2 ± 7.04 (10.6 - 28.7)	13.7 ± 5.92 (10.0 - 20.0)		>0.05
Cumulative dose of GC, g	2.52 ± 2.30 (0.3 - 4.65)	4.66 ± 2.46 (4.20 - 8.95)	0.92 ± 0.94 (0.3 - 0.9)		<0.001
Cumulative dose of GC>2.5 g, n (%)	33 (26.2 %)	29 (78.3 %)	4 (4.5 %)	73.8	<0.001
DAS28 (ESR) after 12 months, points	3.94 ± 1.62 (2.09 - 5.45)	5.21 ± 1.48 (4.99 - 6.97)	3.33 ± 1.30 (2.30 - 4.35)		<0.01

In multivariate analysis, independent risk factors for RA flare following GC cessation were a higher cumulative GC dosage (OR 17.4, CI 2.62–116.4, $p=0.003$) and level of DAS28 (ESR) 12 months after treatment initiation (OR 4.06, CI 1.36–12.0, $p=0.012$).

According to mono-factorial ROC analysis, increased disease activity after GC withdrawal was associated with the disease activity according to DAS28 (ESR) 12 months after the treatment initiation (area under the ROC curve (AUC) 0.85, CI 0.76–0.94, $p<0.001$, sensitivity – 83.0%, specificity – 82.0%, regression criterion >4.37), dissatisfied RA control (AUC 0.80, CI 0.71–0.89, $p < 0.001$, sensitivity – 73.0%, specificity – 87.6%), cumulative dose of GCs (AUC 0.97, CI 0.94–0.99, $p < 0.001$, sensitivity – 100.0%, specificity – 84.3%, regression criterion > 1.37), cumulative GC dosage more than 2.5 g (AUC 0.87, CI 0.78-0.95, $p < 0.001$, sensitivity – 78.4%, specificity – 96.0%) (table 4, Fig. 1, Fig. 2). All significant risk factors revealed in mono-factorial ROC analysis were included in multifactorial anal-

ysis. The results confirmed the data found in the mono-factorial analysis (Table 4, Fig. 3).

The predictive model of potential factors of RA flare after GC discontinuation has met the criteria of a qualitative model (Fig. 4).

Discussion

GC co-therapy with csDMARDs as a bridge therapy has proven effective [7; 8; 14]. However, taking into account the wide range of adverse effects caused by GCs, the duration of their use should be limited, preferably up to 3–6 months [14; 15]. However, in actual clinical practice, patients have to use GCs longer [4; 19]. In our study, the average duration of GC taken in the context of csDMARDs therapy was 11 months. Other authors obtained similar results [20;21]: the period from GC initiation to discontinuation averaged 14 months. In the work of Wenhui Xie et al. [19], the average duration of GC usage was 24 months, and in the study conducted by Bergstra S.A., some patients continued to take GCs for more than 2 years [4].

Table 3

Risk factors of RA exacerbation after GC withdrawal using logistic regression

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Time of remission/total time of GC use	0.63 (0.93-0.95)	0.001	0.66 (0.02-18.3)	0.80
Dissatisfied control of RA	19.1 (7.31-50.0)	0.001	0.90 (0.79-1.03)	0.15
Cumulative dose of GC	5.24 (2.9-9.47)	0.001	17.4 (2.62-116.4)	0.003
DAS28 (ESR) after 12 months of GC use	2.66 (1.74-4.06)	0.001	4.06 (1.36-12.0)	0.012

були долучені до багатофакторного аналізу. Результати підтвердили дані монофакторного аналізу (табл. 4, рис. 3).

Прогностична модель потенційних чинників загострення РА після скасування ГК відповідала критеріям якісної моделі (рис.4).

Обговорення

Призначення ГК як міст-терапії до початку дії хворобомодифікувальних засобів з метою зниження активності РА доведене ефективним [7; 8; 14]. Беручи до уваги широкий спектр побічних ефектів, спричинених ГК, тривалість їх приймання повинна бути лімітованою, бажано до 3 – 6 місяців [14; 15]. Однак у реальній клінічній практиці пацієн-

ти змушені приймати ГК більш тривалий термін [4; 19]. Зокрема, в нашому дослідженні середня тривалість приймання ГК на тлі застосування синтетичних хворобомодифікувальних засобів становила 11 місяців. Схожі результати отримали й інші автори [20; 21]: період часу від призначення ГК до їх відміни становив у середньому 14 місяців. У роботі Wenhui Xie зі співавт. [19] середній термін від призначення до відміни ГК сягав 24 місяців, а в дослідженні Bergstra SA частина пацієнтів продовжували приймати ГК понад 2 роки [4].

Згідно з нашими результатами, впродовж трирічного спостереження загострення РА після скасування ГК спостерігалось у 30 % хворих. Аналогічні дані наведені і в інших ро-

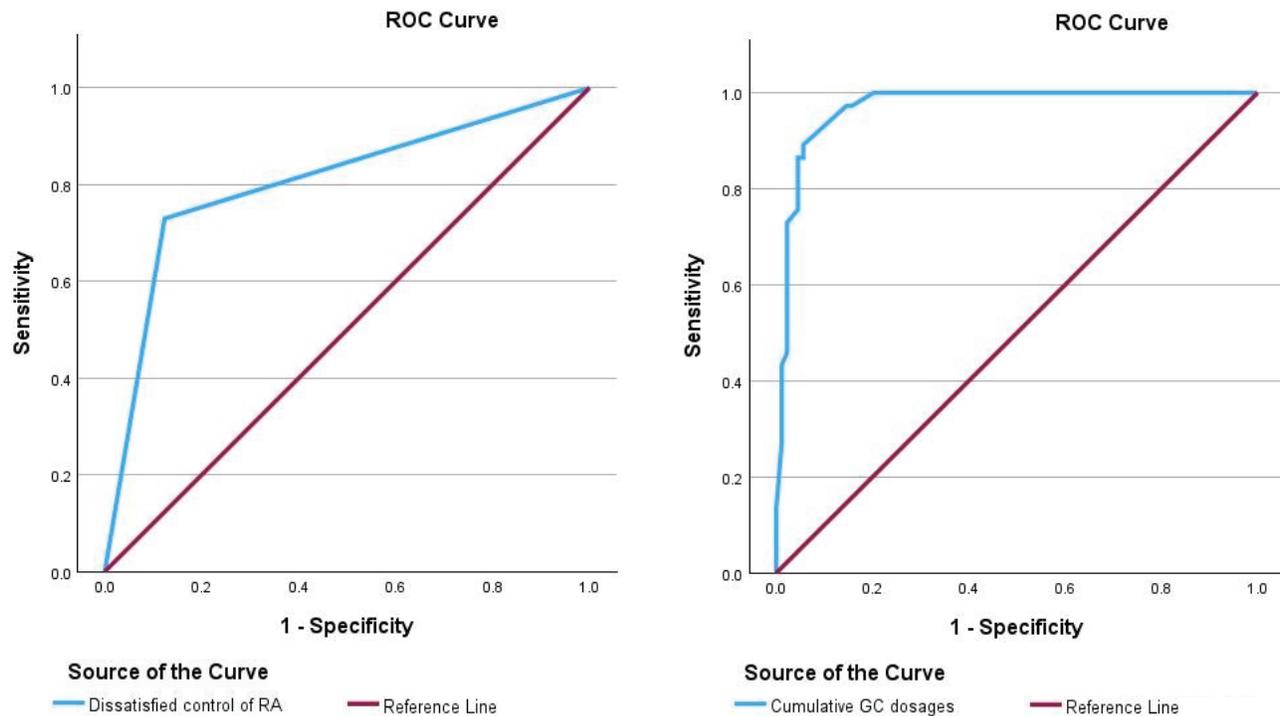


Рис. 1. ROC-аналіз. Прогностичне значення незадовільного контролю РА та кумулятивної дози ГК.

Таблиця 4

Результати монофакторного та багатофакторного ROC-аналізу предикторів загострення РА після відміни ГК

Показники	Монофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	AUC	95 % ДІ	p	AUC	95 % ДІ	p
Незадовільний контроль РА	0.80	0.71-0.89	0.001	0.80	0.69-0.90	0.001
Кумулятивна доза ГК	0.97	0.94-0.99	0.001	0.98	0.96-1.0	0.001
Кумулятивна доза ГК понад 2,5 г	0.87	0.78-0.95	0.001	0.89	0.81-0.97	0.001
DAS28 (ШОЕ) через 12 міс.	0.85	0.76-0.94	0.001	0.85	0.76-0.94	0.001

According to our results, during the 3-year follow-up, exacerbation of RA was observed after GC withdrawal in 30% of patients. Similar findings are reported in other studies [12; 20; 21]: the frequency of RA flare ranged from 26 to 40% of cases. Thus, in a retrospective analysis of the BeSt and IMPROVED studies, about 40% of RA patients experienced a loss of disease control after protocolized GC withdrawal despite the csDMARDs continuation [12]. A somewhat higher rate of RA exacerbations was observed in the study conducted by Maarten Boers [5]: about 50% of patients experienced long-term GC exposure due to increased disease activity following an attempt to withdraw them. The author emphasizes that efforts to reduce the dura-

tion of GC usage do not align with everyday clinical practice.

Our previous work studied the factors determining the inability to withdraw GCs and their long-term use [10]. In the current study, we focused on analyzing potential factors of RA flare after GC discontinuation. According to the results, dissatisfied control of RA during GC usage and cumulative GC dosage, including dose >2.5 g before GC withdrawal and high DAS28 (ESR) 12 months after study initiation, independently predicted RA flare following GC cessation.

Our findings underscore the importance of dynamic disease activity – one year after the study initiation rather than at the time of GC

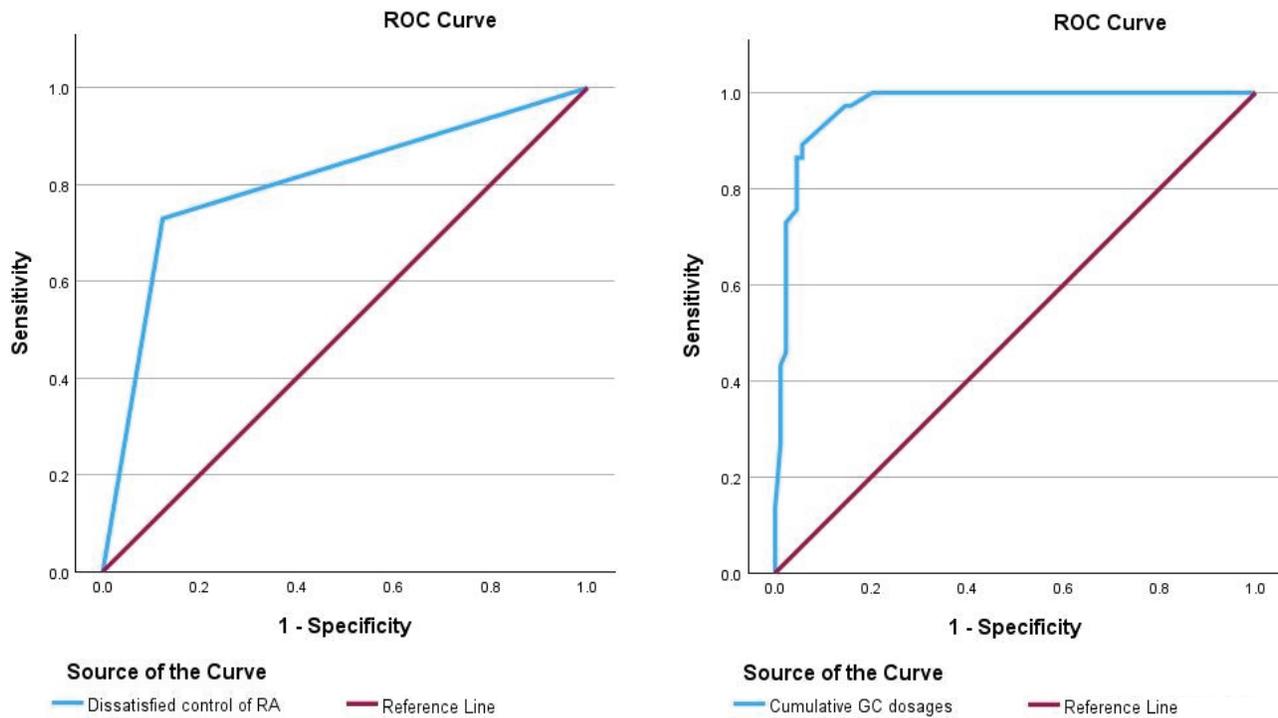


Fig. 1. ROC analysis. Prognostic value of dissatisfied control of RA and cumulative GC dosage.

Table 4

Risk factors of RA exacerbation after GC withdrawal using mono-factorial and multifactorial ROC analysis

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	AUC	95% CI	p	AUC	95% CI	p
Dissatisfied control of RA	0.80	0.71-0.89	0.001	0.80	0.69-0.90	0.001
Cumulative GC dosage	0.97	0.94-0.99	0.001	0.98	0.96-1.0	0.001
Cumulative GC dosage of more than 2.5 g	0.87	0.78-0.95	0.001	0.89	0.81-0.97	0.001
DAS28 (ESR) after 12 months.	0.85	0.76-0.94	0.001	0.85	0.76-0.94	0.001

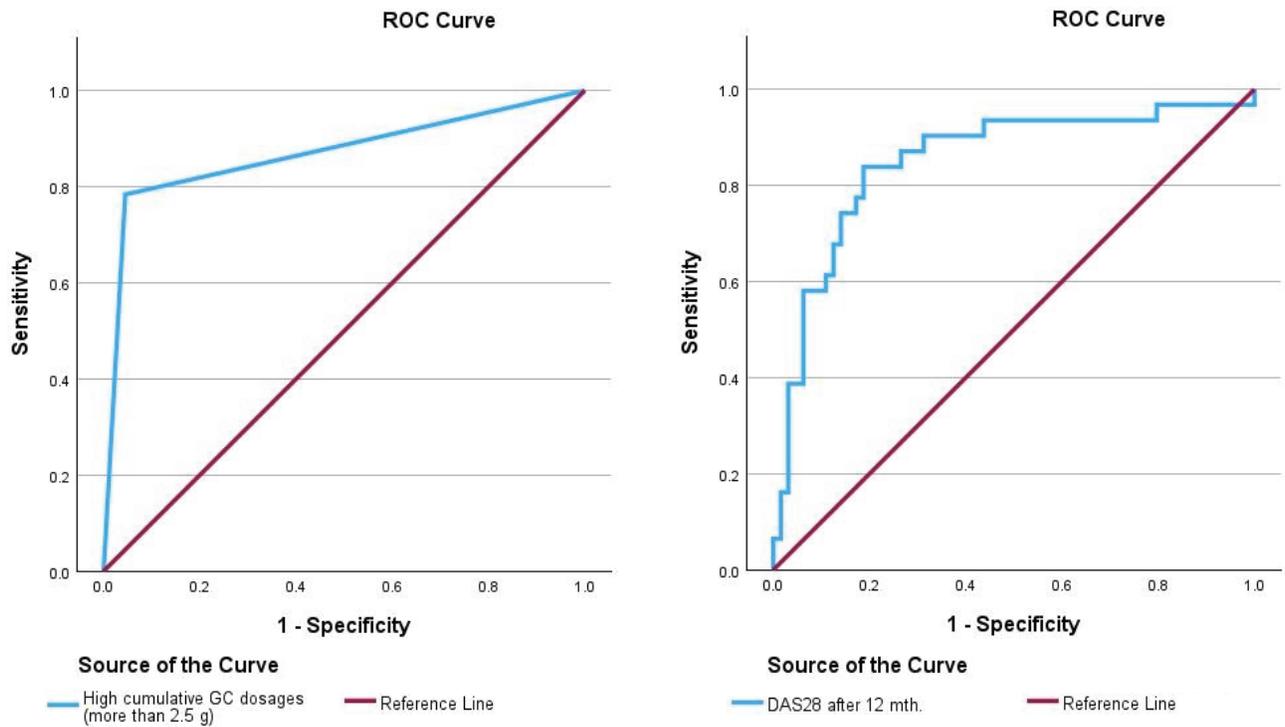


Рис. 2. ROC-аналіз. Прогностичне значення кумулятивної дози ГК понад 2,5 г і DAS28 (ШОЕ) після 12 місяців лікування.

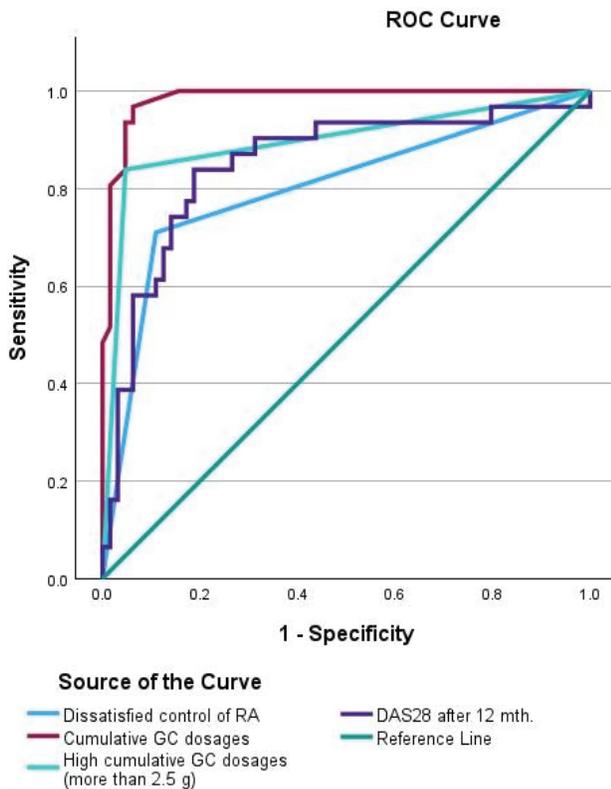


Рис. 3. ROC-аналіз. Залежність загострення РА від потенційних прогностичних факторів.

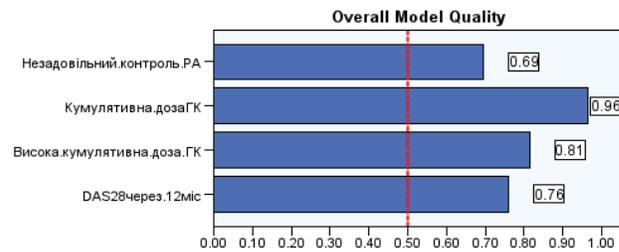


Рис. 4. Якість прогностичної моделі ідентифікованих потенційних факторів загострення РА після відміни приймання ГК.

ботах [12; 20; 21]: частота загострень РА коливалась у межах 26 – 40 % випадків. Так, у ретроспективному аналізі досліджень BeSt та IMPROVED майже 40 % хворих на РА зазнали втрати контролю над хворобою в результаті протокольного припинення приймання ГК, незважаючи на продовження базисної терапії [12]. Дещо вищий відсоток загострень РА наведено в дослідженні Maarten Voers [5]: майже 50 % пацієнтів перебували на тривалій ГК-терапії у зв'язку з підвищенням активності хвороби після спроби їх відміни. Як підкреслює автор, прагнення якомога коротшої тривалості приймання ГК не співпадають з реаліями повсякденної практики.

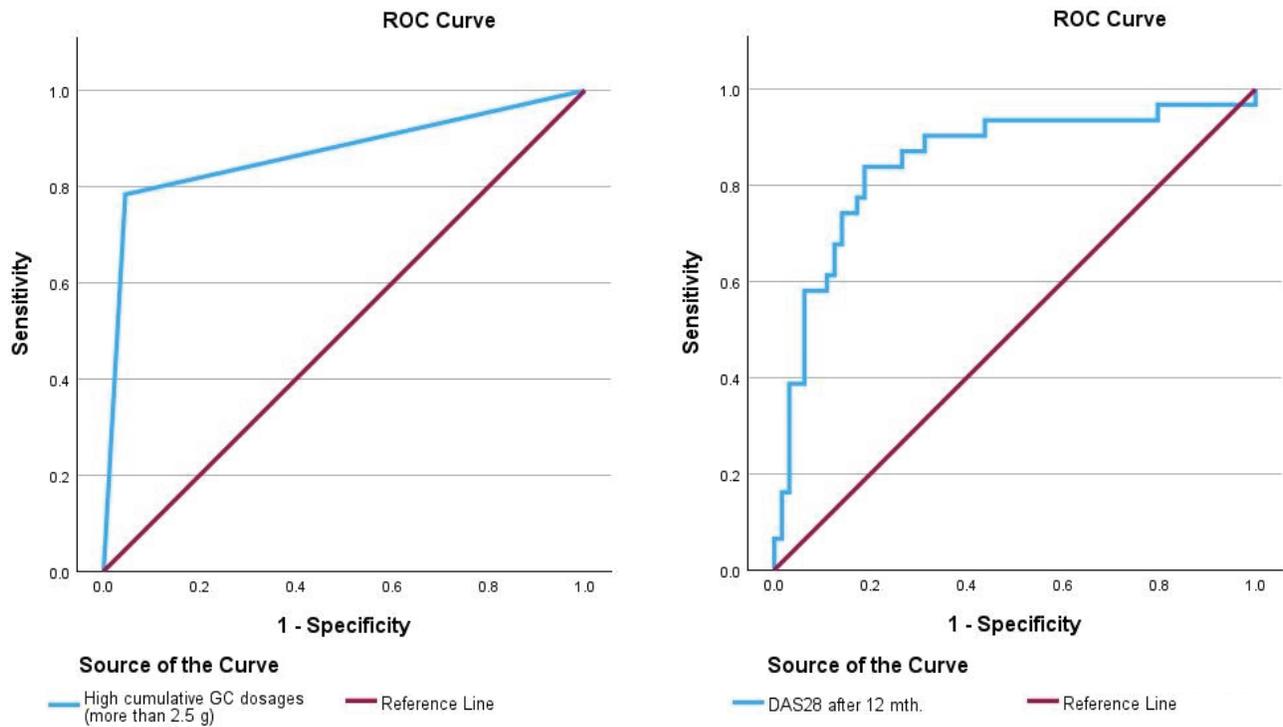


Fig. 2. ROC analysis. Prognostic value of cumulative GC dosage over 2.5 g and DAS28 (ESR) after 12 months of treatment.

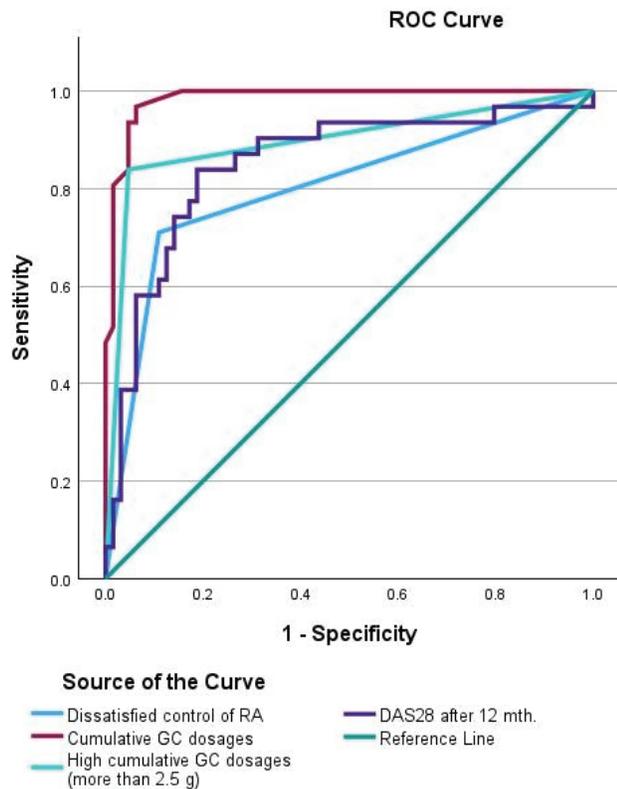


Fig. 3. ROC analysis. Dependence of RA flare on potential prognostic factors.

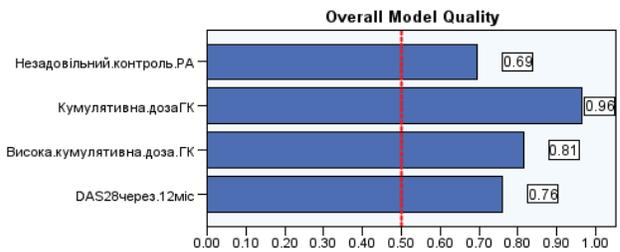


Fig. 4. The quality of the prognostic model of the identified potential factors of RA flare after GC cessation.

prescription, it was associated with the risk of flare after GC withdrawal.

We revealed that cumulative, rather than daily GC dose before GC discontinuation was associated with a risk for RA exacerbation after GC withdrawal. These data may be because disease control in patients who had to take high GC doses is worse and, accordingly, the risk and frequency of RA exacerbations are higher. Comparable results were also obtained in the work of Xie W. et al.: higher cumulative doses of GCs and unsatisfactory control of RA were found to be significant indicators of disease progression after GC withdrawal [21]. In contrast to our data, in the authors' work, the

У попередній роботі ми вивчали чинники, що детермінують неможливість відміни ГК та зумовлюють їх тривале приймання [10]. У цьому дослідженні ми зосередились на аналізі потенційних чинників загострення РА після скасування приймання ГК. Згідно з отриманими результатами, до таких незалежних предикторів належали висока активність РА за DAS28 (ШОЕ) після 12 місяців від початку терапії, незадовільний контроль РА та кумулятивна доза ГК протягом усього періоду спостереження, зокрема доза понад 2.5 грами.

Наші висновки підкреслюють важливість динамічної оцінки активності захворювання – за рік після початку дослідження, а не під час призначення ГК, що асоціювалось із ризиком загострення після відміни ГК.

Ми виявили, що вагомий вплив на ризик загострення РА мала саме кумулятивна, проте не добова доза ГК, призначена на етапі ініціації лікування. Ці дані, можливо, зумовлені тим, що контроль хвороби у пацієнтів, змушених приймати високі дози ГК, є гіршим і, відповідно, ризик та частота загострень РА у них вища. Співставні результати отримано і в роботі Xie W. зі співавт.: значущими показниками прогресування хвороби після відміни ГК виявилися вища кумулятивна доза ГК та незадовільний контроль РА [21]. На відміну від наших даних, у роботі авторів вагоме прогностичне значення мала також тривалість захворювання: пізній РА асоціювався з вищим ризиком загострення хвороби.

У ретроспективному аналізі дослідження IMPROVED також вивчали характеристики хворих, що впливають на частоту загострення РА. Опубліковані результати зіставні з нашими даними лише за окремими чинниками [12]: вищий показник активності РА DAS28 (ШОЕ) на фоні терапії асоціювався з

ризиком загострення хвороби після відміни ГК. Жіноча стать пацієнтів також виявилась незалежним негативним прогностичним чинником, на відміну від наших даних, де такого зв'язку ми не виявили.

Загалом отримані нами результати засвідчили, що вихідні характеристики хворих на момент призначення ГК не впливають на ризик загострення РА після відміни приймання цих препаратів. Більш вагомими щодо прогностичної значущості є показники динамічного спостереження та показники хворих на час відміни ГК. Цей висновок зіставний з даними попереднього когортного дослідження. У цьому аналізі, що базувався на даних дослідження TARRA [20], активність РА протягом періоду спостереження, а не на вихідному етапі, достовірно впливала на ризик загострення РА після припинення приймання ГК.

Висновки.

1. При застосуванні традиційної хворобомодифікувальної терапії синтетичними препаратами скасування приймання ГК призводить до загострення РА майже у третини пацієнтів, переважно впродовж перших шести місяців.
2. Показники динамічного спостереження, а не вихідні дані, впливають на ризик загострення РА після відміни приймання ГК.
3. Підвищення активності хвороби внаслідок скасування ГК у хворих на РА асоціюється з такими незалежними предикторами, як вища кумулятивна доза ГК, зокрема доза понад 2.5 г, незадовільний контроль РА та вищий індекс DAS28 (ШОЕ) після 12 місяців лікування.
4. Ймовірність загострення РА після відміни ГК можна з високою вірогідністю прогнозувати за рівнем DAS28 (ШОЕ) >4.3 після 12 місяців лікування та кумулятивною дозою ГК >1.3 грами.

Література

1. Alenazi M, Aldahmani K, Imran SA. Safely withdrawing glucocorticoids therapy: a case-based approach. *J Diabetes Endocr Pract.* 2024 Jul;15(3):123-130. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1788035>.
2. Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, Vestergaard P, de Vries F, Cadarette SM, et al. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a population-based case-control study. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):30. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0424-x>.

duration of the disease also had a significant prognostic value: advanced RA was associated with a higher risk of disease flare.

In a retrospective analysis of the IMPROVED study, the patient's characteristics as potential prognostic factors of RA exacerbations were also explored. The published results agree with our data on specific factors [12]: a higher RA activity index DAS28 (ESR) while using DMARDs was associated with the risk of disease exacerbation after GC discontinuation. The female gender of patients also was an independent adverse prognostic factor, in contrast to our study, where we did not find such a relationship.

Overall, our results demonstrate that the initial characteristics of patients at the time of GC prescription do not affect the risk of RA exacerbation after discontinuation of these drugs. More importantly, the prognostic significance lies in dynamic monitoring indicators and patient status during GC withdrawal. Our findings are also in line with a previous cohort

study. In the analysis based on TARRA investigation [20], RA activity during the follow-up period, but not at baseline, significantly influenced the risk of RA exacerbation after GC discontinuation.

Conclusions.

1. RA flare following GC withdrawal occurs in about one-third of patients undergoing csDMARDs, primarily within the first 6 months.
2. Indicators of dynamic monitoring, rather than baseline data, affect the risk of RA exacerbation after GC discontinuation.
3. Higher cumulative GC dosage, including a dose exceeding 2.5 g, unsatisfactory RA control and higher DAS28 index (ESR) 12 months after the treatment start are independent predictors of RA flare after GC cessation.
4. The probability of RA exacerbation after GC withdrawal can be predicted with high certainty by DAS28 (ESR) level >4.3 points 12 months after treatment initiation and a cumulative GC dose >1.3 g.

References

1. Alenazi M, Aldahmani K, Imran SA. Safely withdrawing glucocorticoids therapy: a case-based approach. *J Diabetes Endocr Pract.* 2024 Jul;15(3):123-130. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1788035>.
2. Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, Vestergaard P, de Vries F, Cadarette SM, et al. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a population-based case-control study. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):30. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0424-x>.
3. Arnett F, Edworthy S, Bloch D, McShane D, Fries J, Cooper N, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24. <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>.
4. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;82(1):81-94. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223358>.
5. Boers M. Glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the era of targeted therapies. *Rheumatol Clin.* 2019;15(6):11-314. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.05.003>.
6. Burmester GR, Buttgereit F, Bernasconi C, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomized controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10246):267-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30636-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30636-X).
7. Cutolo M, Shoenfeld Y, Bogdanos DP, Gotelli E, Salvato M, Gunkl-Tóth L, et al. To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate. *Autoimmun Rev.* 2024;23(1):103437. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103437>.
8. Doumen M, Pazmino S, Bertrand D, Westhovens R, Verschueren P. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: balancing benefits and harm by leveraging the therapeutic window of opportunity. *Joint Bone Spine.* 2023;90(3):105491. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105491>.
9. Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34-40. <https://doi.org/10.1002/art.1780390105>.
10. Iarenenko OB, Mykytenko HM. Is it possible to refuse taking glucocorticoids in rheumatoid arthritis against the background of using synthetic disease-modifying agents? *Zaporizhia Med J.* 2023;25(4):309-15. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.277503>.

3. Arnett F, Edworthy S, Bloch D, McShane D, Fries J, Cooper N, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24. <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>.
4. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;82(1):81-94. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223358>.
5. Boers M. Glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the era of targeted therapies. *Rheumatol Clin.* 2019;15(6):11-314. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.05.003>.
6. Burmester GR, Buttgereit F, Bernasconi C, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomized controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10246):267-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30636-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30636-X).
7. Cutolo M, Shoenfeld Y, Bogdanos DP, Gotelli E, Salvato M, Gunkl-Tóth L, et al. To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate. *Autoimmun Rev.* 2024;23(1):103437. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103437>.
8. Doumen M, Pazmino S, Bertrand D, Westhovens R, Verschueren P. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: balancing benefits and harm by leveraging the therapeutic window of opportunity. *Joint Bone Spine.* 2023;90(3):105491. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105491>.
9. Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34-40. <https://doi.org/10.1002/art.1780390105>.
10. Iaremenko OB, Mykytenko HM. Is it possible to refuse taking glucocorticoids in rheumatoid arthritis against the background of using synthetic disease-modifying agents? *Zaporizhia Med J.* 2023;25(4):309-15. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.277503>.
11. Kerschbaumer A, Sepriano A, Bergstra SA, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;82(1):95-106. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223365>.
12. Maassen JM, Dos Santos SR, Bergstra SA, Goekoop R, Huizinga TWJ, Allaart CF. Glucocorticoid discontinuation in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis: a post-hoc analysis of the BeSt and IMPROVED studies. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(9):1124-29. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220403>.
13. Montero-Pastor N, Sánchez-Costa JT, Guerra-Rodríguez M, Sánchez-Alonso F, Moriano C, Loricera J, et al. Development of a web tool to calculate the cumulative dose of glucocorticoids. *Rheumatol Clin.* 2023;19(1):1-5. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.11.001>.
14. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2022;82(1):3-18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.
15. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-99. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
16. van der Heijde DM. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 2000;27(1):261-63.
17. Wallace BI, England BR, Baker JF, Rojas J, Sauer BC, Roul P, et al. Lowering expectations: Glucocorticoid tapering among veterans with rheumatoid arthritis achieving low disease activity on stable biological therapy. *ACR Open Rheumatol.* 2023;5(9):437-42. <https://doi.org/10.1002/acr2.11584>.
18. Wang X, Yang X, Wang S, Tian X, Yin J, Liu N, et al. Combining traditional Chinese herbs and csDMARDs for the treatment of rheumatoid arthritis involves tapering and discontinuing glucocorticoids: protocol for a two-stage non-randomized controlled trial. *Int J Gen Med.* 2024;17:827-39. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S444056>.
19. Xie W, Huang H, Li G, Hao Y, Gui Y, Wang Y, et al. Dynamical trajectory of glucocorticoids tapering and discontinuation in patients with rheumatoid arthritis beginning glucocorticoids with csDMARDs: a real-world data from 2009 to 2020. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):997-1003. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220112>.
20. Xie W, Huang H, Zhang Z, et al. Dynamic characteristics and predictive profile of glucocorticoids withdrawal in rheumatoid arthritis patients commencing glucocorticoids with csDMARDs: a real-world experience. *Rheumatol Ther.* 2023;10(2):405-19. <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00527-9>.
21. Xie W, Huang H, Zhang Z, et al. Prediction of flare following glucocorticoid withdrawal in rheumatoid arthritis patients with continuation of csDMARDs: a real-life study. *Intern Emerg Med.* 2023;18(6):1759-67. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03362-0>.

11. Kerschbaumer A, Sepriano A, Bergstra SA, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;82(1):95-106. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223365>.
12. Maassen JM, Dos Santos SR, Bergstra SA, Goekoop R, Huizinga TWJ, Allaart CF. Glucocorticoid discontinuation in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis: a post-hoc analysis of the BeSt and IMPROVED studies. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1124-29. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220403>.
13. Montero-Pastor N, Sánchez-Costa JT, Guerra-Rodríguez M, Sánchez-Alonso F, Moriano C, Loricera J, et al. Development of a web tool to calculate the cumulative dose of glucocorticoids. *Rheumatol Clin*. 2023;19(1):1-5. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.11.001>.
14. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2022;82(1):3-18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.
15. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
16. van der Heijde DM. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 2000;27(1):261-63.
17. Wallace BI, England BR, Baker JF, Rojas J, Sauer BC, Roul P, et al. Lowering expectations: Glucocorticoid tapering among veterans with rheumatoid arthritis achieving low disease activity on stable biological therapy. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(9):437-42. <https://doi.org/10.1002/acr2.11584>.
18. Wang X, Yang X, Wang S, Tian X, Yin J, Liu N, et al. Combining traditional Chinese herbs and csDMARDs for the treatment of rheumatoid arthritis involves tapering and discontinuing glucocorticoids: protocol for a two-stage non-randomized controlled trial. *Int J Gen Med*. 2024;17:827-39. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S444056>.
19. Xie W, Huang H, Li G, Hao Y, Gui Y, Wang Y, et al. Dynamical trajectory of glucocorticoids tapering and discontinuation in patients with rheumatoid arthritis beginning glucocorticoids with csDMARDs: a real-world data from 2009 to 2020. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):997-1003. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220112>.
20. Xie W, Huang H, Zhang Z, et al. Dynamic characteristics and predictive profile of glucocorticoids withdrawal in rheumatoid arthritis patients commencing glucocorticoids with csDMARDs: a real-world experience. *Rheumatol Ther*. 2023;10(2):405-19. <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00527-9>.
21. Xie W, Huang H, Zhang Z, et al. Prediction of flare following glucocorticoid withdrawal in rheumatoid arthritis patients with continuation of csDMARDs: a real-life study. *Intern Emerg Med*. 2023;18(6):1759-67. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03362-0>.