

# Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов)

Гайдукова И.З.<sup>1</sup>, Ребров А.П.<sup>1</sup>, Оттева Э.Н.<sup>2</sup>, Бадюкин В.В.<sup>3</sup>, Бочкова А.Г.<sup>4</sup>, Бугрова О.В.<sup>5</sup>, Годзенко А.А.<sup>3</sup>, Дубиков А.А.<sup>6</sup>, Дубинина Т.В.<sup>7</sup>, Иванова О.Н.<sup>8</sup>, Коротаева Т.В.<sup>7</sup>, Лапшина С.А.<sup>9</sup>, Несмеянова О.Б.<sup>10</sup>, Никишина И.П.<sup>7</sup>, Раскина Т.А.<sup>11</sup>, Румянцева О.А.<sup>7</sup>, Смирнов А.В.<sup>7</sup>, Ситало А.В.<sup>12</sup>, Эрдес Ш.Ф.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; <sup>2</sup>КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия послепломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>4</sup>«Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; <sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия; <sup>6</sup>ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; <sup>7</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; <sup>8</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; <sup>9</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; <sup>10</sup>БУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; <sup>11</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; <sup>12</sup>МРОБООИ «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», Москва, Россия <sup>1</sup>410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112; <sup>2</sup>680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; <sup>3</sup>125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1; <sup>4</sup>140300 Московская обл., Егорьевск,

Представлен проект рекомендаций, разработанных группой экспертов по изучению спондилоартритов (ЭкСПА) по поручению Ассоциации ревматологов России. Рекомендации включают основные положения по применению нестероидных противовоспалительных препаратов при аксиальных спондилоартритах, включая анкилозирующий спондилит, содержат указания по длительности их применения, описывают возможную тактику ведения пациентов в наиболее частых клинических ситуациях и предпочтительный алгоритм оценки эффективности и безопасности лечения.

**Ключевые слова:** спондилоартриты; аксиальные спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность терапии; ремиссия; безопасность терапии.

**Для ссылки:** Гайдукова И.З., Ребров А.П., Оттева Э.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):67-74.

USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR THE TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS, INCLUDING ANKYLOSING SPONDYLITIS, MONITORING THEIR EFFICACY AND SAFETY (DRAFT GUIDELINES OF THE EXPERT SPONDYLOARTHRITIS DIAGNOSIS AND TREATMENT GROUP)  
Gaidukova I.Z.<sup>1</sup>, Rebrov A.P.<sup>1</sup>, Otteva E.N.<sup>2</sup>, Badokin V.V.<sup>3</sup>, Bochkova A.G.<sup>4</sup>, Bugrova O.V.<sup>5</sup>, Godzenko A.A.<sup>3</sup>, Dubikov A.A.<sup>6</sup>, Dubinina T.V.<sup>7</sup>, Ivanova O.N.<sup>8</sup>, Korotaeva T.V.<sup>7</sup>, Lapshina S.A.<sup>9</sup>, Nesmeyanova O.B.<sup>10</sup>, Nikishina I.P.<sup>7</sup>, Raskina T.A.<sup>11</sup>, Rumyantseva O.A.<sup>7</sup>, Smirnov A.V.<sup>7</sup>, Sitalo A.V.<sup>12</sup>, Erdes Sh.F.<sup>7</sup>

The paper gives the draft guidelines elaborated by the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group by order of the Association of Rheumatologists of Russia. The guidelines include the essentials of how to use nonsteroidal anti-inflammatory drugs in axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, contain instructions for how long they should be administered, and describe possible patient management tactics in the most common clinical situations and a preferential algorithm for evaluating the efficiency and safety of treatment.

**Key words:** spondyloarthritis; axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficiency of therapy; remission; safety of therapy.

**For reference:** Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):67-74.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74>

## Введение

Спондилоартриты (СПА; М46.8) представляют собой группу хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [1]. В эту группу входят анкилозирующий спондилит (АС, болезнь Бехтерева), нерентгено-

логический аксиальный СПА (аксСПА), псориатический артрит, реактивный артрит, артрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), и недифференцированный СПА [1]. В настоящее время в терапии многих заболеваний, в том числе и СПА, доминирующей стратегией является лечение до достижения цели

ул. Рязанская, 50; <sup>5</sup>460000 Оренбург, ул. Советская, 6; <sup>6</sup>690002 Владивосток, проспект Острякова, 2; <sup>7</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>8</sup>394066 Воронеж, Московский проспект, 151; <sup>9</sup>420012 Казань, ул. Булгерова, 49; <sup>10</sup>454076 Челябинск, ул. Воровского, 70; <sup>11</sup>650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; <sup>12</sup>107078 Москва, ул. Новая Басманная, 9/2-4, стр. 6

<sup>1</sup>V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; <sup>2</sup>Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Agat Medical Center, Egoryevsk, Moscow Region, Russia; <sup>5</sup>Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia; <sup>6</sup>Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia; <sup>7</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>8</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; <sup>9</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; <sup>10</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; <sup>11</sup>Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; <sup>12</sup>Society of Mutual Assistance in Bechterew's Disease, Moscow, Russia <sup>1</sup>112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012; <sup>2</sup>9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009; <sup>3</sup>2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; <sup>4</sup>50, Ryazanskaya St., Egoryevsk, Moscow Region 140300; <sup>5</sup>6, Sovetskaya St., Orenburg 460000; <sup>6</sup>2, Ostryakov Prospect, Vladivostok 690002; <sup>7</sup>34А, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>8</sup>151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; <sup>9</sup>49, Butlerov St., Kazan 420012; <sup>10</sup>70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; <sup>11</sup>22а, Voroshilov St., Kemerovo 650029; <sup>12</sup>9/2-4, Novaya Basmannaya St., Build. 6, Moscow 107078

**Контакты:** Шандор Федорович Эрдес; [123456\\_57@mail.ru](mailto:123456_57@mail.ru)

**Contact:** Shandor Erdes; [123456\\_57@mail.ru](mailto:123456_57@mail.ru)

Поступила 02.02.16

[2–4]. Этой целью при СпА является ремиссия или низкая активность заболевания (при невозможности достижения ремиссии). При аксСпА индуцировать и поддерживать у пациента ремиссию способны всего несколько классов лекарственных препаратов [5–10]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одним из таких классов. Согласно современным рекомендациям, НПВП при аксСпА следует применять длительно, в максимальных терапевтических дозировках [5–13]. В связи с этим важным аспектом становится обеспечение безопасности лечения.

Имеется достаточно данных, указывающих на то, что НПВП при аксСпА следует применять иначе, чем при других заболеваниях, сопровождающихся мышечно-скелетной болью [5–11]. В то же время рекомендации, прописывающие оптимальные алгоритмы назначения НПВП при аксСпА, отсутствуют. Как следствие, НПВП больным аксСпА назначают согласно общим рекомендациям (минимальными курсами в минимально эффективной дозировке), что снижает эффективность лечения и может приводить к длительно персистирующей активности болезни, нарастающей функциональной недостаточности и потере пациентом трудоспособности. Нерациональное назначение этих препаратов может быть причиной необоснованной замены потенциально эффективного (клинически и экономически) лечения НПВП на более дорогостоящие средства. Таким образом, в настоящий момент существует клинически и экономически обоснованная необходимость в разработке отдельных рекомендаций по применению НПВП у больных аксСпА, включающих алгоритмы оценки эффективности и безопасности проводимого лечения.

Первым этапом разработки настоящих рекомендаций явился поиск литературы в системах PubMed, MedLine, Elibrary, а также изучение обзоров Кокрейновской базы с анализом данных по эффективности и безопасности применения НПВП у больных аксСпА, выполненный тремя членами группы ЭкСпА. В качестве ключевых слов для поиска были выбраны: аксиальный спондилоартрит (axial spondyloarthritis), анкилозирующий спондилит (ankylosing spondylitis), лечение (treatment), ремиссия (remission), низкая активность заболевания (low disease activity), НПВП (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), желудочно-кишечная безопасность лечения НПВП (NSAIDs gastrointestinal), сердечно-сосудистая безопасность лечения НПВП (NSAID cardiovascular), нефротоксичность НПВП (NSAIDs renal), нежелательные реакции

(NSAIDs adverse events) (на английском языке) и их сочетания. Анализировали литературные источники, опубликованные в период с 01.01.2004 г. по 01.01.2015 г., при анализе учитывали только полнотекстовые статьи, опубликованные на русском или английском языке. Результаты обзора были доложены на заседании группы 19.02.2015 г.; обсуждены основные положения рекомендаций. Вторым этапом явилась подготовка первой версии рекомендаций, которая была рассмотрена на заседании группы 16.05.2015 г., проведено обсуждение каждого из пунктов рекомендаций, по результатам которого была разработана вторая версия рекомендаций, включающая 9 пунктов по применению НПВП и три алгоритма по оценке безопасности лечения. 16.09.2015 г. на заседании группы обсуждалась вторая версия рекомендаций, проводилось голосование, на основании которого в ряд пунктов были внесены дополнительные изменения, после чего состоялось заключительное голосование, показавшее 100% согласие экспертов по каждому из 9 пунктов, регламентирующих применение НПВП, и трем алгоритмам по оценке безопасности лечения третьей версии рекомендаций.

**Проект рекомендаций** по назначению НПВП больным аксСпА представлен в табл. 1.

**Комментарии к п. 1 (см. табл. 1).** Необходимость назначения НПВП при появлении признаков АС является доказанной [5–10].

**Комментарии к п. 2 (см. табл. 1).** Длительное применение НПВП при АС предпочтительнее коротких курсов, поскольку эти препараты способны предотвращать структурные изменения [5–9, 12, 13].

Лечение НПВП следует проводить до достижения клинической (согласно индексу ASDAS) и лабораторной ремиссии [2–4, 14–16]. Желательно достижение ремиссии по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), под которой понимают полное исчезновение острых воспалительных изменений в позвоночнике, крестцово-подвздошных и тазобедренных суставах (при наличии коксита). Для достижения клинико-лабораторной и МРТ-ремиссии может потребоваться длительный прием НПВП ( $\geq 24$  нед) [17–22].

Первичная оценка эффективности лечения должна выполняться через 2 нед от его начала, затем – 1 раз в 4 нед до достижения ремиссии или низкой активности заболевания [16]. После достижения клинико-лабораторной ремиссии пациент нуждается в наблюдении 1 раз в 3 мес в течение года, после чего при отсутствии ухудшения возможно наблюдение 1 раз в 6–12 мес.

Таблица 1 Проект рекомендаций по назначению НПВП больным аксСпА (основные положения)

Рекомендация	Уровень доказательности
1. НПВП являются препаратами первой линии при наличии боли и скованности у пациентов с АС	B
2. Пациентам с АС показано длительное применение НПВП	C
3. Постоянный прием НПВП рекомендован пациентам с наличием факторов риска прогрессирования заболевания, с высоким риском развития осложнений АС и/или наличием предикторов хорошего ответа на терапию. Уменьшение частоты приема НПВП или отмена препарата возможны после достижения ремиссии по данным клинического, лабораторного исследования и МРТ	D
4. Отсутствие факторов риска прогрессирования заболевания и/или наличие полного анкилоза позвоночника является показанием к назначению НПВП в режиме «по требованию»	D
5. Не показано преимущество какого-либо НПВП	A
6. Неэффективность или неполная эффективность первого НПВП является показанием к замене его на другой препарат из группы НПВП. Абсолютно противопоказано одновременное использование двух и более НПВП	D
7. При недостаточном эффекте НПВП, противопоказаниях к их назначению или плохой переносимости могут использоваться анальгетики	D
8. Назначение синтетических или генно-инженерных биологических препаратов не является основанием для отмены НПВП	D
9. Назначение НПВП пациентам со СпА, соответствующим критериям ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis International Society – Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита), проводится по тем же принципам, что и пациентам с АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям	D

Достижение МРТ-ремиссии контролируется не чаще 1 раза в 6 мес и является необязательным при отсутствии изменений при начале лечения. Отсутствие рентгенографического прогрессирования контролируется не чаще 1 раза в 2 года. МРТ и рентгенологическое обследование может выполняться ранее указанных сроков при изменении характера боли, появлении клинических или лабораторных признаков, свидетельствующих о возможном изменении течения заболевания (увеличение тяжести болезни, присоединение инфекций, переломы и др.).

Через 2 нед от начала лечения необходимо оценить степень уменьшения индексов активности АС BASDAI (the Bath Ankylosing Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и отдельных их составляющих [23, 24]. Отдельно следует оценивать по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) боль в спине в течение дня и ночную боль, продолжительность скованности в позвоночнике, механическую боль (боль

при движении). Следует оценить динамику уровня С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). При наличии периферического артрита выполняется счет припухших суставов из 44, при наличии энтезитов выполняется счет энтезитов с применением индекса MASES (Maastricht AS Enthesitis Score), при наличии дактилитов учитывается число пальцев с признаками дактилита [25] (рис. 1).

Если терапия не обеспечивает уменьшения ночной боли и боли в спине в течение дня на два пункта и более по ЧРШ, то при отсутствии положительной динамики лабораторных показателей необходимо заменить НПВП на другой препарат из этой группы.

При улучшении клинических показателей воспалительной активности (ночная боль, скованность, число припухших суставов, число болезненных энтезисов, число дактилитов и др.) и/или выраженном снижении лабораторных показателей рекомендовано продолжить лечение без смены препарата.

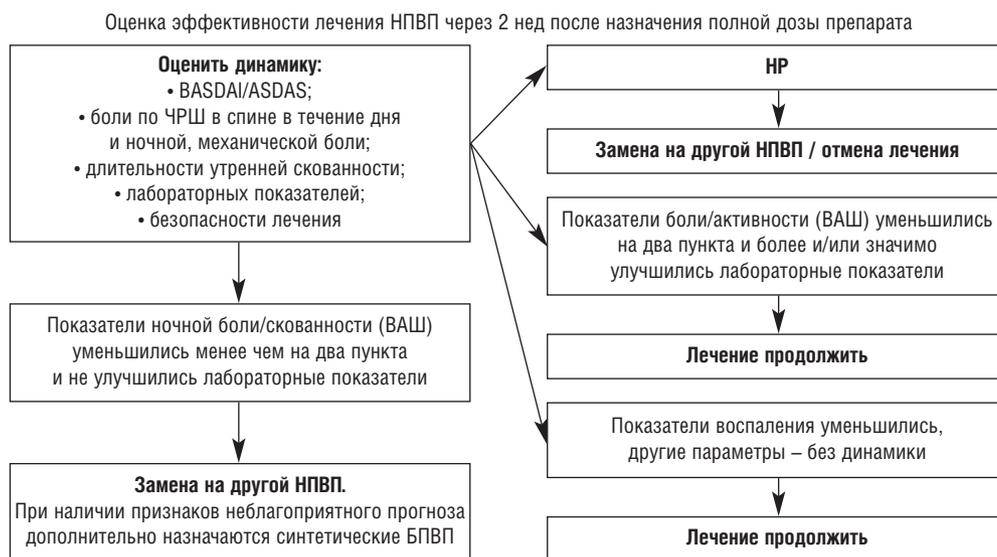


Рис. 1. Алгоритм оценки эффективности лечения через 2 нед от начала приема НПВП. НР – нежелательные реакции. ВАШ – визуальная аналоговая шкала, БПВП – базисные противовоспалительные препараты

Сохранение механической боли и/или локальной боли при положительной динамике клинических признаков воспаления и лабораторных показателей не требует обязательной коррекции лечения в данной временной точке. При интенсивной боли возможно дополнительное назначение парацетамола.

**Через 4 нед** от начала приема НПВП и далее раз в месяц до достижения ремиссии/низкой активности алгоритм обследования включает процедуры, проводимые через 2 нед. Сохранение механической боли и/или локальной боли *после 4 нед лечения* при сохраняющейся положительной динамике клинических признаков воспаления и лабораторных показателей требует выполнения *дополнительного обследования* с целью поиска причины боли (рис. 2).

Достижение клинко-лабораторной ремиссии (ASDAS <1,3) при отсутствии полного разрешения отека костного мозга по данным МРТ не требует усиления терапии путем присоединения синтетических БПВП, а свидетельствует о необходимости продолжения проводимой терапии, несмотря на отсутствие боли, скованности и изменения острофазовых показателей воспаления. Прогрессирование острых изменений (отек костного мозга) по данным МРТ требует рассмотрения возможности назначения синтетических БПВП даже при достижении клинко-лабораторной ремиссии [21].

**Комментарии к п. 3 (см. табл. 1).** Факторами риска прогрессирования структурных изменений позвоночника и развития осложнений при АС следует считать:

- индекс активности BASDAI  $\geq 4,0$  и/или значение индекса активности ASDAS, соответствующее высокой или очень высокой активности заболевания;
- выраженное (в 3 раза и более) повышение уровня СРБ и/или СОЭ;
- наличие синдесмофитов по данным визуализирующих методов исследования (рентгенография, МРТ, компьютерная томография – КТ – позвоночника);

- наличие поствоспалительных изменений позвонков (fatty lesion, backfill) по данным МРТ позвоночника, выполненной в режиме T1, особенно при одновременном наличии острых воспалительных изменений по данным МРТ позвоночника в режиме STIR.

*Предикторами хорошего ответа на лечение следует считать:*

- небольшую длительность заболевания (<10 лет от момента первого появления симптомов) [19, 20];
- индекс BASDAI  $\leq 4,0$  и/или значение индекса ASDAS, соответствующее умеренной или низкой активности заболевания [19, 20];
- снижение уровня СРБ и/или СОЭ в течение первого месяца лечения НПВП в анамнезе и/или в течение первых 2 нед настоящего лечения [19, 20];
- разрешение воспалительных изменений позвоночника по данным МРТ без формирования поствоспалительных изменений (fatty lesion, backfill) [21, 22];
- отсутствие структурных повреждений позвоночника [19–22].

**Комментарий к п. 4 (см. табл. 1).** Появились данные, свидетельствующие о клинической эффективности приема НПВП по требованию, а также об одинаковой эффективности постоянного приема и приема по требованию в лечении острых и предотвращении структурных изменений позвоночника при АС [26].

**Комментарий к п. 5 (см. табл. 1).** Все НПВП имеют приблизительно одинаковую эффективность на уровне популяции и отличаются спектром НР. На уровне отдельного индивидуума эффективность НПВП может различаться [5–9].

**Комментарий к п. 6 (см. табл. 1).** Эффективность НПВП оценивается при смене как минимум двух препаратов, после чего при неэффективности следует назначить синтетический БПВП или генно-инженерный биологический препарат.



**Рис. 2.** Алгоритм оценки эффективности лечения через 4 нед от начала приема НПВП. \* – по сравнению с исходными

При наличии факторов неблагоприятного прогноза возможно присоединение к лечению синтетического БПВП или генно-инженерного биологического препарата в более ранние сроки.

Понятия «ответивший»/«не ответивший на лечение», «ремиссия/обострение» для АС окончательно не определены [16]. Возможный алгоритм определения ответа на терапию рассмотрен нами в комментарии к пункту 2.

**Таблица 2** Алгоритм мониторинга безопасности длительного применения НПВП при аксСпА

**А. Алгоритм оценки безопасности лечения со стороны ЖКТ**

**I. Оценка риска значимых желудочно-кишечных событий перед началом лечения**

Оценить риск на основе валидированных шкал развития значимых событий со стороны ЖКТ (кровотечение, перфорация) [13, 26–29].

Выполнить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС).

При наличии изменений слизистой оболочки / отягощенного анамнеза по желудочно-кишечным заболеваниям – определение носительства *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [30–32].

При наличии эрозивных/язвенных изменений слизистой оболочки / носительства *H. pylori* – отсрочить начало лечения до восстановления слизистой оболочки / эрадикации инфекции [29–31].

Исследовать функцию печени: содержание аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови.

По показаниям выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, при необходимости – КТ, МРТ.

По показаниям исследовать маркеры вирусных гепатитов В и С.

**II. Оценка риска значимых желудочно-кишечных событий в процессе лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны ЖКТ и/или подозрения на поражение ЖКТ**

Выполнять ЭГДС – 1 раз в год.

Выполнить общий анализ крови (ОАК), определить содержание АСТ, АЛТ, билирубина, ЩФ, ГГТП – через 2 нед, затем – 1 раз в 4 нед до 3 мес, далее – 1 раз в 3 мес, при хорошей переносимости через год лечения – 1 раз в 6 мес.

**III. Оценка риска значимых желудочно-кишечных событий в процессе лечения НПВП при наличии жалоб со стороны ЖКТ/подозрении на поражение ЖКТ**

Повторно оценить риск значимых событий со стороны ЖКТ по шкалам.

Выполнить ЭГДС. При подозрении на наличие энтеропатии – капсульная гастроэнтероскопия, при подозрении на патологию нижних отделов ЖКТ – консультация проктолога, ирриго-, колоноскопия.

При выявлении изменений слизистой оболочки – повторное определение носительства *H. pylori*.

При наличии эрозивных/язвенных изменений слизистой оболочки / носительства *H. pylori* – прервать лечение до восстановления целостности слизистой оболочки / эрадикации инфекции.

Выполнить ОАК, определить содержание АСТ, АЛТ, билирубина, ЩФ, ГГТП в сыворотке крови.

По показаниям выполнить УЗИ органов брюшной полости, при необходимости – КТ, МРТ.

**В. Алгоритм оценки безопасности лечения со стороны ССС**

**I. Оценка риска сердечно-сосудистых событий перед началом лечения НПВП**

Оценить сердечно-сосудистый риск по шкалам Score, Фрамингемской и другим валидированным шкалам [32, 33].

Контроль артериального давления (АД) в офисе и домашних условиях в течение 3 дней, при выявлении гипертензии – консультация терапевта/кардиолога, коррекция лечения с учетом будущей терапии НПВП: минимизировать прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и других плохо совместимых с НПВП препаратов.

Выполнить электрокардиографию (ЭКГ), по показаниям (отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, высокий риск сердечно-сосудистых событий) – консультация терапевта/кардиолога, доплер-эхокардиография (ЭхоКГ), коронарография и др.

**II. Мониторинг сердечно-сосудистой безопасности после начала лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны ССС/отсутствии подозрений на ее поражение**

Выполнять ЭКГ – 1 раз в год.

Контроль АД – в первые 2 нед лечения с коррекцией гипотензивной терапии при необходимости.

**III. Мониторинг сердечно-сосудистой безопасности после начала лечения НПВП при наличии жалоб со стороны ССС / наличии подозрения на патологию ССС**

Повторно оценить сердечно-сосудистый риск по шкалам.

Выполнить ЭКГ.

При наличии показаний – консультация терапевта/кардиолога, дообследование.

**С. Алгоритм оценки безопасности лечения со стороны МВС**

**I. Перед началом лечения**

Выполнить общий анализ мочи (ОАМ), определить уровень мочевины и креатинина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уточнить стадию хронической болезни почек при ее наличии [34, 35].

По показаниям (отягощенный анамнез, высокий риск патологии почек) – консультация терапевта/нефролога, УЗИ почек и необходимое дополнительное обследование с целью уточнения патологии почек и степени ее тяжести.

**II. Мониторинг безопасности после начала лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны МВС / отсутствии подозрений на ее поражение**

Выполнять ОАМ через 2 нед после начала приема препаратов, затем – 1 раз в месяц в первые 3 мес, после этого – 1 раз в 3 мес, при хорошей переносимости – 1 раз в 6 мес.

Контроль уровня мочевины, креатинина сыворотки крови через 2 нед после начала приема препаратов, затем – 1 раз в месяц в первые 3 мес, затем – 1 раз в 3 мес, при хорошей переносимости – 1 раз в 6 мес.

Контроль АД в первые 2 нед лечения с коррекцией антигипертензивной терапии при необходимости.

**III. Мониторинг безопасности после начала лечения НПВП при наличии жалоб со стороны МВС / наличии подозрения на ее поражение**

Повторно оценить функцию почек (уровень мочевины, креатинина, СКФ).

Выполнить ОАМ.

При наличии показаний – консультация нефролога для дополнительного обследования и решения вопроса о необходимости выполнения биопсии почек.

**Примечание.** В таблице приведены оптимальные сроки для выполнения процедур. В конкретной клинической ситуации данные сроки следует изменить, исходя из интересов безопасности конкретного пациента.

**Проект рекомендаций по мониторингу безопасности длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов при аксиальном спондилоартрите**

Назначению долгосрочной терапии с применением НПВП должно предшествовать информирование пациента об ожидаемой пользе и преимуществах долгосрочного лечения и связанных с ним рисках. Также пациент должен быть информирован о возможных последствиях отсутствия лечения и альтернативных вариантах терапии. Желательно подписание формы, в которой будет письменно подтвержден факт понимания пациентом пользы и рисков предполагаемой терапии и последствий неадекватной терапии. Как активный участник процесса лечения пациент должен понимать, что несет персональную ответственность за своевременность выполнения процедур, рекомендованных врачом.

Мониторинг безопасности лечения должен начинаться с оценки риска НР до начала терапии. После начала лечения предполагается регулярный мониторинг безопасности с целью своевременного выявления НР, их устранения или уменьшения (при невозможности устранения). Алгоритм оценки безопасности лечения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой (ССС) и мочевыделительной систем (МВС) представлен в табл. 2.

Представленные выше рекомендации являются синтезом данных литературы по применению и безопасности НПВП у больных СпА и мнения экспертов по данному вопросу. Достоинством настоящих рекомендаций является наличие в них алгоритмов оценки эффективности и безопасности лечения НПВП при СпА. Рекомендации по оценке эффективности НПВП должны способствовать улучшению качества лечения пациентов за счет уменьшения числа необоснованно ранней или поздней коррекции терапии. Стандартизация процедуры оценки эффективности лечения может уменьшить ее субъективность, обеспечить преемственность в наблюдении за больным разными врачами и возможность качественного статистического анализа получаемых данных.

Наиболее спорным пунктом рекомендаций оказался вопрос частоты мониторинга возможных НР. С учетом того, что в настоящий момент имеется достаточно данных, свидетельствующих об уменьшении риска развития НР по мере увеличения длительности приема НПВП, было решено, что контроль наиболее часто должен проводиться в первые недели и месяцы лечения с последующим уменьшением частоты мониторинга безопасности при условии хорошей переносимости лечения [13, 26–31, 35, 36]. Авторы считают, что частый монито-

ринг, проводимый в постоянном режиме, нецелесообразен из-за возможного снижения приверженности пациента предписанным процедурам и не обоснован экономически [37, 38].

Еще одним обсуждаемым вопросом являлся выбор набора инструментов для оценки рисков терапии. Известно, что при ревматических заболеваниях имеется повышенный риск развития осложнений со стороны ЖКТ, ССС и почек, в том числе и вне зависимости от получаемого лечения [39–47]. Существующие на данный момент шкалы не способны учитывать вклад воспаления в повышение соответствующих рисков. Работоспособность специальных шкал (шкала Рейнольдса, модифицированная SCORE и др.), нуждается в дополнительной апробации перед внедрением в широкую практику. В связи с этим до разработки и широкой апробации специальных шкал для оценки исходных рисков мы рекомендуем пользоваться шкалами, предлагаемыми для всех лиц популяции (SCORE, Фрамингемская шкала и др.).

При оценке возможных инструментов определения рисков особо обсуждалась необходимость выполнения ЭГДС перед началом лечения. Положительное решение было принято с учетом данных о высокой частоте бессимптомного поражения слизистых оболочек ЖКТ и большой встречаемости НР со стороны ЖКТ при лечении НПВП [35, 41].

Несмотря на наличие некоторых спорных моментов, в результате обсуждения по представленным пунктам было достигнуто согласие экспертов, и применение алгоритма мониторинга безопасности может быть внедрено в клиническую практику. Мониторинг должен повысить безопасность лечения НПВП за счет своевременного выявления НР, а своевременная коррекция осложнений терапии — способствовать уменьшению числа случаев необоснованной отмены лечения.

В настоящей публикации представлены первые рекомендации по назначению НПВП больным акСпА. По мере накопления новых данных они будут совершенствоваться и обновляться.

**Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
2. Schoels MM, Braun J, Dougados M, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):238-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203860
3. Miedany YE. Treat to target in spondyloarthritis: the time has come. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;10(2):87-93. doi: 10.2174/1573397110666140301000430
4. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419

5. Rohekar S, Chan J, Tse SM, et al. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis research consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis. Part I: principles of the management of spondyloarthritis in Canada. *J Rheumatol*. 2015;42(4):654-64. doi: 10.3899/jrheum.141000
6. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1200-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu461
7. Ward MM. Update on the American College of Rheumatology/Spondyloarthritis Research and Treatment Network/Spondylitis Association of America axial spondyloarthritis treatment guidelines project. *Clin Rheumatol*. 2014;33(6):739-40. doi: 10.1007/s10067-014-2660-9
8. Wendling D, Lukas C, Paccou J, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):6-14. doi: 10.1016/j.jbspin
9. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905-8. doi: 10.1136/ard.2011.151563
10. Van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, et al. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1388-96. doi: 10.1093/rheumatology/kes066
11. Kim H, Lee J, Ahnet JK, et al. Predictive factors of radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med*. 2015;30(3):391-7. doi: 10.3904/kjim.2015.30.3.391
12. Гайдукова ИЗ, Ребров АП. Эффективность и безопасность различных режимов назначения эторикоксиба у пациентов с аксиальным спондилоартритом, включая анкилозирующий спондилит. *Терапевтический архив*. 2015;87(3):77-82 [Gaydukova IZ, Rebrov AP. Efficiency and safety of different etoricoxib regimens in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(3):77-82 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587377-82
13. Каратеев АЕ, Эрдес ШФ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно! *Терапевтический архив*. 2014;86(11):123-7 [Karateev AE, Erdes ShF. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in case of ankylosing spondylitis: Long and persistently! *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(11):123-7 (In Russ.)].
14. Poddubnyy D, Gensler LS. Spontaneous, drug-induced, and drug-free remission in peripheral and axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):807-18. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.005
15. Sieper J. How to define remission in ankylosing spondylitis? *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 2:i93-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200798
16. Braun J, Kiltz U, Sarholz M, et al. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(8):935-46. doi: 10.1586/1744666X.2015.1052795
17. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Нам ИФ, Кирсанова НВ. Эторикоксиб в лечении активного сакроилеита у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит. *Терапевтический архив*. 2014;86(2):42-7 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Nam IF, Kirsanova NV. Etoricoxib in the treatment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(2):42-7 (In Russ.)].
18. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1278-88. doi: 10.1136/ard.2011.150680
19. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1388-98. doi: 10.1002/art.33465
20. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995
21. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1257-63. doi: 10.1136/ard.2010.147033
22. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, et al. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis – evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol*. 2009;36(5):997-1002. doi: 10.3899/jrheum.080871
23. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-91.
24. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
25. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Feb;62(2):127-32. doi: 10.1136/ard.62.2.127
26. Inman WH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: assessment of risks. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1987;8(1):71-85.
27. Russell RI. Defining patients at risk of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:S14-8.
28. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications—review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(10):1051-61. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01935.x
29. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(2):197-208. doi: 10.1111/j.0269-2813.2004.01834.x
30. Russell RI. Helicobacter pylori eradication may reduce the risk of gastroduodenal lesions in chronic NSAID users. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997;29(5):465-9.
31. McCarthy DM. Helicobacter pylori infection and gastroduodenal injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;187:91-7. doi: 10.3109/00365529109098230
32. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2010;122(12):e584–e636. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.001

33. Orford JL, Sesso HD, Stedman MA, et al. Comparison of the Framingham and European Society of Cardiology coronary heart disease risk prediction models in the normative aging study. *Am Heart J*. 2002 Jul;144(1):95-100. doi: 10.1067/mhj.2002.123317
34. Definition of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19-62. doi: 10.1038/kisup.2012.64
35. Каратеев АЕ, Успенский ЮП, Пахомова ИГ и др. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;(3):11-6 [Karateev AE, Uspenskii YuP, Pakhomova IG, et al. Receiving NSAIDs and pathology of the esophagus: association with the main symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD), the incidence of and risk factors for erosive esophagitis. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2008;(3):11-6 (In Russ.)].
36. Tsai WC, Ou TT, Yen JH, et al. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One*. 2015 May 13;10(5):e0126347. doi: 10.1371/journal.pone.0126347. eCollection 2015.
37. Гайдукова ИЗ, Акулова АИ, Апаркина АВ и др. Приверженность к лечению и эффективность терапии при разных режимах мониторинга активности у пациентов с аксиальным спондилоартритом. Клиническая медицина. 2014;92(10):60-5 [Gaidukova IZ, Akulova AI, Aparkina AV, et al. Adherence to treatment and the effectiveness of treatment with different modes of activity monitoring in patients with axial spondyloarthritis. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2014;92(10):60-5 (In Russ.)].
38. Brown TJ, Hooper L, Elliott RA, et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2006;10(38):iii-iv, xi-xiii, 1-183.
39. Ikdahl E, Rollefstad S, Olsen IC, et al. EULAR task force recommendations on annual cardiovascular risk assessment for patients with rheumatoid arthritis: an audit of the success of implementation in a rheumatology outpatient clinic. *Biomed Res Int*. 2015;2015:515280. doi: 10.1155/2015/515280
40. Heslinga SC, van den Oever IA, van Sijl AM, et al. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Apr 9;16:80. doi: 10.1186/s12891-015-0532-3
41. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, et al. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacol Res*. 2015 Dec 29;104:108-14. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.026 [Epub ahead of print].
42. Rosen E, Tsesis I, Vered M. U.S. Food and Drug Administration (FDA) strengthens warning that non-aspirin non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause myocardial infarctions or strokes: the dentist's perspective. *Refuat Hapeh Vehashinayim* (1993). 2015 Oct;32(4):6-10, 25. Hebrew
43. Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in subjects with hypertension: nationwide longitudinal cohort study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.05105
44. Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F, et al. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: a population-based case control study. *PLoS One*. 2015 Apr 16;10(4):e0122899. doi: 10.1371/journal.pone.0122899
45. Cao YL, Tian ZG, Wang F, et al. Characteristics and clinical outcome of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute hepato-nephrotoxicity among Chinese patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13956-65. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13956
46. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract*. 2013;30(3):247-55. doi: 10.1093/fampra/cms086
47. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:457-68. doi: 10.2147/IJNRD.S39747