

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.А. Шостак, Н.А. Демидова, А.А. Кондрашов

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталья Александровна Демидова ndemidova03@gmail.com

Цель работы — на клиническом примере продемонстрировать особенности назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при анкилозирующем спондилите (АС).

Материалы и методы. Больной Н., 34 года, обратился для консультации с жалобами на боль в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, преимущественно в ночные часы, в покое, ограничение движений в шейном и поясничном отделах позвоночника, боль в области наружной поверхности бедра, утреннюю скованность более 2 ч. Беспокоили также боли в животе после приема пищи. Первый эпизод боли воспалительного характера был 10 лет назад. Диагноз АС установлен 2 года назад, назначены НПВП, которые больной принимал нерегулярно. На основании клинко-инструментального обследования поставлен следующий диагноз. Основное заболевание: анкилозирующий спондилит, поздняя стадия, двусторонний сакроилиит III стадии, передний спондилит, активность высокая (BASDAI 5, 7, ASDAS-СРБ 2, 7), HLA-B27-ассоциированный, с внеаксиальными проявлениями (двусторонний коксит II стадии, тендинит мышц вращающей манжеты плеча — надостной, подостной, малой круглой мышц, трохантерит с обеих сторон). Сопутствующий диагноз: НПВП-гастропатия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом, гастродуоденит, ассоциированный с H. pylori. Назначен мелоксикам 15 мг/сут в постоянном непрерывном режиме, метотрексат 12,5 мг п/к 1 раз в неделю, фолиевая кислота 1 мг 5 дней в неделю, сирдалуд 4 мг 2 раза в сутки, эрадикационная терапия H. Pylori, введение глюкокортикоидов в область воспаленных энтезов.

Результаты. При визите пациента через месяц отмечалась значительная положительная динамика: уменьшились боли в поясничном, шейном, грудном отделах позвоночника, уменьшились боли в области плечевых суставов, купировались боли в области больших вертелов, объем активных и пассивных движений в плечевых суставах полный. Продолжительность утренней скованности 1,5 ч. Боли в эпигастральной области не беспокоят. В анализе крови: показатели клинического и биохимического анализов крови без отклонений от нормы, С-реактивный белок снизился с 62,5 до 20 мг/л. BASDAI 4, 3, ASDAS-СРБ 2, 0. Лечение НПВП, метотрексатом, ингибитором протонной помпы, фолиевой кислотой продолжено.

Заключение. НПВП являются ведущими препаратами при АС, назначение которых способствует купированию боли и скованности в позвоночнике, уменьшает выраженность энтезита, экссудативных изменений в суставах, позволяет предотвратить или замедлить развитие структурных изменений позвоночника. Очень важным моментом в лечении является информирование больного как о необходимости длительного непрерывного приема НПВП и базисных препаратов, так и о возможных нежелательных эффектах, регулярном лабораторном контроле, необходимости приема гастропротективных препаратов. Эффективность мелоксикама в терапии АС доказана в ряде многоцентровых исследований на большом числе пациентов. По силе своей эффективности мелоксикам соответствует традиционным НПВП — «золотому стандарту» (диклофенаку, пироксикаму, напроксену), а по безопасности превосходит их.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, спондилоартриты, аксиальный спондилоартрит, спондилит, сакроилиит, внескелетные проявления спондилоартрита, коксит, мелоксикам, метотрексат, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Шостак Н.А., Демидова Н.А., Кондрашов А.А. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: клиническое наблюдение. Клиницист 2017;11(3–4):73–80.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-73-80

CHARACTERISTICS OF ADMINISTRATION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS: CLINICAL OBSERVATION

N.A. Shostak, N.A. Demidova, A.A. Kondrashov

Department of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The study objective is to demonstrate characteristics of prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for ankylosing spondylitis (AS) through a clinical case.

Materials and methods. Male patient N., 34 years old, sought medical help complaining of pain in the cervical, thoracic, and lumbar spine, predominantly at night, at rest; limited range of motion in cervical and lumbar spine, pain in the area of external thigh surface, morning tightness longer than 2 hours. Stomachache after eating was also a complaint. The first episode of inflammatory pain was 10 years ago. Diagnosis of AS was determined 2 years ago, NSAIDs were prescribed which the patient didn't take regularly. Based on clinical and laboratory examination, the following diagnosis was made. Main disorder: ankylosing spondylitis, late stage, stage III bilateral sacroiliitis, frontal spondylitis, high activity (BASDAI 5, 7, ASDAS-CRP 2, 7), HLA-B27-associated, with extra-articular manifestations (stage II bilateral coxitis, tendinitis of the shoulder rotator cuff muscle – supraspinatus, supraspinatus, teres minor muscle, trochanteritis on both sides). Secondary diagnosis: NSAID-gastropathy, gastroesophageal reflux disease with esophagitis, gastroduodenitis associated with *H. pylori*. Meloxicam 15 mg/day in constant continuous regimen, methotrexate 12.5 mg SC once a week, folic acid 1 mg 5 days a week, sirdalud 4 mg 2 times a day, *H. Pylori* eradication therapy, glucocorticoid administration in the area of inflamed entheses were prescribed.

Results. During the patient's visit a month later, significant positive dynamics were observed: decreased pain in the lumbar, cervical, and thoracic spine, decreased pain in the shoulder joints, pain relief in the area of the greater trochanters, full active and passive range of motion in the shoulder joints. Duration of morning tightness was 1.5 hours. No complaints of pain in the epigastric region. In blood test: clinical and biochemical characteristics without abnormalities, C-reactive protein decreased from 62.5 to 20 mg/l. BASDAI 4, 3, ASDAS-CRP 2.0. Treatment with NSAIDs, methotrexate, proton pump inhibitor, folic acid was continued.

Conclusion. NSAIDs are leading drugs for treatment of AS. Their prescription allows to relieve spinal pain and tightness, decreases enthesitis manifestations, exudative changes in the joints, allows to prevent or slow down structural changes in the spine. A very important treatment aspect is providing patients with information on the necessity of long-term continuous administration of NSAIDs and basic drugs, as well as on possible adverse events, regular laboratory control, necessity of gastroprotective drugs. Effectiveness of meloxicam in AS therapy was proved in a number of multicenter studies with a large number of patients. Meloxicam's effectiveness is comparable to traditional NSAIDs – the “golden standard” (diclofenac, piroxicam, naproxem), but it's more safe.

Key words: ankylosing spondylitis, spondyloarthritis, articular spondyloarthritis, spondylitis, sacroiliitis, extra-skeletal spondylitis manifestations, coxitis, meloxicam, methotrexate, tumor necrosis factor alpha inhibitors, genetically engineered drugs

For citation: Shostak N.A., Demidova N.A., Kondrashov A.A. Characteristics of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: clinical observation. *Klinitsist = The Clinician* 2017;11(3–4):73–80.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – системное хроническое воспалительное заболевание позвоночника (спондилит), крестцово-подвздошных суставов (КПС) (сacroileит), а также периферических суставов (артрит) и энтезов (энтезит). В ряде случаев заболевание сопровождается внескелетными проявлениями – поражением глаз (увеит), корня аорты (аортит) и почек (IgA-нефропатия). Заболевают, как правило, люди до 45 лет, мужчины в 2–3 раза чаще, чем женщины [1]. Более чем в 90 % случаев болезнь ассоциируется с наследственной предрасположенностью – носительством HLA-B27 [2]. Поражение позвоночника начинается обычно с КПС. Характерным симптомом sacroileита является боль в ягодичах, которая может иррадиировать в ягодичные складки, паховую область, по задней поверхности бедра. Постепенно появляется и нарастает ограничение подвижности позвоночника. Главный диагностический признак АС – рентгенологически подтвержденный sacroileит. Однако значимые изменения при рентгенографии можно выявить в среднем от 4 до 9 лет с момента появления воспалительной боли в спине. Чаще всего больные обращаются к врачу с жалобами на боль в нижней части спины, сопровождающуюся длительной утренней и ночной скованностью, при этом симптомы ослабевают при движениях и физических упражнениях.

До постановки диагноза АС больным наиболее часто ставят предварительный диагноз «остеохондроз» (62 %), реже – «реактивный артрит» (22 %), «грыжи межпозвонковых дисков» (16 %), «недифференцированный артрит» (5 %) [3].

У 30 % больных АС развивается периферический артрит с частым вовлечением в процесс плечевых и тазобедренных суставов (ТБС) [1]. Наличие коксита способствует более ранней инвалидизации пациентов и рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза. Необходимо отметить, что возможно наличие рентгенологических изменений ТБС при отсутствии явных клинических симптомов коксита [4].

В настоящее время целью лечения спондилоартрита является достижение ремиссии или низкой активности заболевания (при невозможности достижения ремиссии) [5]. При аксиальном спондилоартрите индуцировать и поддерживать ремиссию способны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО-α) [6, 7]. Для этой цели необходим прием НПВП длительно в непрерывном режиме [6, 8]. Оптимально достижение как клинической, так и лабораторной ремиссии (согласно индексу ASDAS). Под ремиссией по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) понимают полное исчезновение активных воспалительных изменений (костный отек,

синовит, капсулит) в КПС, ТБС (при наличии коксита) и позвоночнике, на что может потребоваться прием НПВП более 24 нед [9]. В исследовании Y. Yan и соавт. показано, что клиническая эффективность НПВП при АС связана со снижением уровней провоспалительных медиаторов, в частности С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулина А, интерлейкинов 6, 17 и ФНО- α [10]. Установлено, что постоянный прием НПВП замедляет развитие структурных изменений (формирование анкилоза) в позвоночнике по данным рентгенографии [11].

Однако в клинической практике длительный прием НПВП по разным причинам, включая развитие побочных эффектов, затруднен. Так, в исследовании G. Varkas и соавт. приблизительно 1/3 больных АС, которым назначали НПВП на срок 6 нед, не смогли их принимать в полной дозе, а среди оставшихся только у 29 % больных отмечено значимое 50 % улучшение по индексу BASDAI. При этом по данным МРТ даже у больных без значимого клинического улучшения отмечали положительную динамику (снижение интенсивности сигнала, свидетельствующее об отеке костного мозга) [12]. Нерациональное назначение НПВП при АС (низкие дозы, короткий курс применения) может являться причиной необоснованной замены потенциально эффективного (клинически и экономически) лечения НПВП на более дорогостоящие средства, прежде всего иФНО- α .

В связи с этим ключевыми моментами лечения больного АС (прежде всего аксиальной формы) становится поиск эффективного и безопасного НПВП. Сложность выбора лекарственных препаратов при данной патологии демонстрирует следующий клинический пример.

Описание случая

Больной Н., 34 года, обратился на консультацию с жалобами на боль в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, преимущественно в ночные часы, в покое. Боль уменьшалась при физической нагрузке. Также беспокоило ограничение движений в шейном и поясничном отделах позвоночника, боль в области наружной поверхности бедра, утренняя скованность более 2 ч. В последние 1,5 мес беспокоят боли в плечевых суставах, невозможность поднять руки, причесаться. Также в течение последних 2 мес появились боли в животе, чаще после приема пищи. Из анамнеза известно, что боль в поясничном и грудном отделах позвоночника в ночные часы появилась 10 лет назад. Больной обратился к неврологу по месту жительства; с его слов, при МРТ поясничного отдела позвоночника выявлены протрузии дисков. Выполнена паравертебральная «блокада» с положительным эффектом, занимался лечебной физкультурой, назначались НПВП, которые принимал непостоянно. Вышеуказанные жалобы периодически рецидивировали,

однако к врачам больной не обращался. Осенью 2016 г. в связи с возникновением эпизода острой боли в нижней части спины выполнена МРТ 3 отделов позвоночника (шейный, поясничный, грудной), по данным которой выявлены признаки, характерные для АС. Обратился к ревматологу, назначен диклофенак 150 мг в сутки, затем целекоксиб 200 мг в сутки, однако назначенные препараты больной принимал нерегулярно. В связи с появлением болей в области плечевых суставов пациент обратился за консультацией на кафедру факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова.

При осмотре: температура тела нормальная, кожный покров обычной окраски. Экссудативных изменений в суставах нет. Небольшая болезненность при внутренней ротации в ТБС. Локальная болезненность в области большого вертела бедренной кости с обеих сторон. Болезненность при пальпации передне-наружной области головки плечевой кости под акромионом лопатки, положительный симптом Дауборна на уровне 80–90°: при активном отведении руки в сторону и поднятии ее вверх значительно нарастает боль. Боль при активных движениях в плече, больше в левом. Боль при наружной ротации плеча. Активные и пассивные движения в ТБС немного безболезненны (3 балла по визуальной аналоговой шкале). Сглаженность поясничного лордоза. Спазм паравертебральных мышц шейного, грудного отделов позвоночника. Выраженное ограничение подвижности шейного и поясничного отделов позвоночника: ротация в шейном отделе позвоночника менее 60°, расстояние от козелка до стены – 15 см, модифицированный тест Шобера – 2 см, боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника – менее 5 см, максимальное расстояние между лодыжками – 98 см. Экскурсия грудной клетки – 2 см. Физикальное обследование внутренних органов патологических изменений не выявило.

Индекс BASDAI 5,7. BASFI 5,8. BASMI 6. ASDAS-СРБ 4,6. ASDASCOЭ 2,7.

Анализ крови: гемоглобин – 141 г/л, СОЭ – 5 мм/ч, СРБ – 62,5 мг/л, HLA-B27 положительный.

Эхокардиограмма: патологии не выявлено.

Рентгенограмма таза: слева и справа суставные щели КПС неравномерно сужены, склероз вертлужной впадины. Явное сужение щелей ТБС по всей окружности более 2 мм (рис. 1).

МРТ КПС и пояснично-грудного отдела позвоночника: признаки хронического сакроилеита в обоих КПС (склероз, жировая дегенерация, костные мостики) (рис. 2); отек костного мозга в левом КПС и внутри костного мозга в кортикальном слое рядом с межпозвонковым диском (передний спондилит) (рис. 3); формирование костных мостиков между позвонками в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника в вертикальном направлении по отношению к телу позвонка (рис. 4).



Рис. 1. Рентгенограмма крестцово-подвздошных суставов: сакроилеит III стадии, коксит II стадии

Fig. 1. X-ray of the sacroiliac joints: stage III sacroiliitis, stage II coxitis

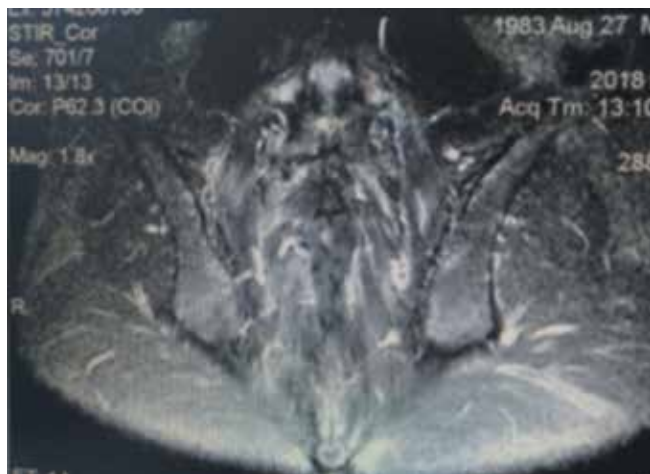


Рис. 2. Признаки хронического сакроилеита крестцово-подвздошных суставов

Fig. 2. Manifestations of chronic sacroiliitis of the sacroiliac joints

Ультразвуковое исследование ТБС: шеечно-капсулярный угол – 6 мм, контуры головки правой и левой бедренной кости неровные. Контур большого вертела неровный, сухожилия утолщены, неоднородной эхогенности.

Эзофагогастродуоденоскопия: признаки гастроэзофагеального рефлюкса, эзофагит, поверхностный гастрит, дуоденит, единичные эрозии двенадцатиперстной кишки. Выполнен быстрый уреазный тест (RUT-тест) – резко положительный (III степень уреазной активности), что свидетельствует о значительном уровне инфицирования *H. Pylori*.

Другие исследования, в том числе биохимическое исследование крови, анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, щитовидной железы клинически значимых изменений не выявили.

Установлен диагноз: основное заболевание – анкилозирующий спондилит, поздняя стадия, двусторонний сакроилеит III стадии, передний спондилит, активность



Рис. 3. МРТ пояснично-грудного отдела позвоночника, режим STIR2: активные воспалительные изменения в кортикальном слое рядом с межпозвоноковыми дисками (передний спондилит)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the thoracolumbar spine, STIR2 mode: active inflammatory changes in the cortical layer near the intervertebral disks (frontal spondylitis)



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография пояснично-грудного отдела позвоночника, режим T1: синдесмофиты между позвонками в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, квадратизация тел позвонков

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the thoracolumbar spine, T1 mode: syndesmophytes between the vertebra in the lower thoracic and lumbar spine, quadratization of the vertebral bodies

высокая (BASDAI 5,7, ASDAS-СРБ 2,7), HLA-B27-ассоциированный, с внеаксиальными проявлениями (двусторонний коксит II стадии, тендинит мышц вращающей манжеты плеча – надостной, подостной, малой круглой мышц, трохантерит с обеих сторон).

Сопутствующий диагноз: НПВП-гастропатия. ГЭРБ с эзофагитом. Гастродуоденит, ассоциированный с *H. Pylori*.

Назначен мелоксикам 15 мг в сутки в постоянном непрерывном режиме, метотрексат 12,5 мг п/к 1 раз в неделю, фолиевая кислота 1 мг 5 дней в неделю,

сирдалуд 4 мг 2 раза в сутки, эрадикационная терапия: пантопразол 20 мг 2 раза в день в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, введение глюкокортикоидов в область энтезов надостной, подостной и малой круглой мышц, область большого вертела.

При визите пациента через 1 мес отмечена значительная положительная динамика: уменьшились боли в поясничном, шейном, грудном отделах позвоночника, в области плечевых суставов, купировались боли в области больших вертелов, объем активных и пассивных движений в плечевых суставах полный. Продолжительность утренней скованности – 1,5 ч. Боли в эпигастральной области не беспокоят. В анализе крови: показатели клинического и биохимического анализов крови без отклонений от нормы, СРБ снизился до 20 мг/л. BASDAI 4,3, ASDAS-СРБ 2,0.

При МРТ ТБС выявлены активные воспалительные внутрикостные изменения высокой интенсивности, а также субхондральный склероз и жировая дистрофия костного мозга в режиме T1.

Лечение НПВП, метотрексатом, ингибитором протонной помпы, фолиевой кислотой продолжено.

Обсуждение

Представленный клинический пример демонстрирует сложность постановки диагноза АС для неврологов, терапевтов, несмотря на наличие характерной воспалительной боли в спине в дебюте болезни. У данного пациента наряду с активным спондилитом, сакроилеитом наблюдалось поражение периферических суставов, причем признаки воспаления ТБС – наиболее грозного внеаксиального скелетного поражения при АС – клинически были выражены слабо, их можно было заподозрить лишь при физикальном обследовании. Клинико-лабораторные проявления АС позволили расценить активность заболевания как высокую. Назначение болезнь-модифицирующих препаратов, к которым при АС относятся НПВП, а также симптом-модифицирующей терапии глюкокортикоидами в область воспаленных энтезов, миорелаксантов способствовало уменьшению болевого синдрома, увеличению подвижности позвоночника и объема движений в периферических суставах. Вопрос о назначении метотрексата при АС является неоднозначным вследствие ограниченного количества исследований, позволяющих четко определить показания и эффективность этого препарата, а также противоречивых результатов его применения. Одно из показаний для назначения метотрексата при АС – это наличие периферического артрита, а именно коксита. По данным некоторых авторов метотрексат способен снижать интенсивность ночной боли в спине, количество рецидивов артрита и увеита, СРБ, СОЭ, потребность в НПВП [13]. В профилактике рецидивов АС монотерапия метотрексатом оказалась недостаточно эффективна. Лучшие

результаты были достигнуты в этом отношении при назначении метотрексата в сочетании с иФНО- α (этанерцептом) [14]. Важно, что назначение синтетических или генно-инженерных биологических препаратов не является основанием для отмены НПВП при АС. Пациенты с высокой активностью АС нуждаются в продолжении приема НПВП на фоне лечения иФНО- α [15]. У больного в представленном нами клиническом примере наблюдалось несколько факторов прогрессирования структурных изменений позвоночника и развития осложнений, включая индекс активности BASDAI $\geq 4,0$, индекс ASDAS, соответствующий высокой активности, выраженное повышение уровня СРБ, наличие активных воспалительных изменений по результатам МРТ позвоночника. Данные клинико-инструментальные проявления служат показаниями для назначения биологической терапии, однако полноценная терапия НПВП, а также болезнь-модифицирующая терапия противоревматическими препаратами у данного пациента ранее не проводилась. Неэффективность последних 2 лечебных мероприятий в течение 4 нед является также показанием для назначения иФНО- α [16].

Все наиболее часто применяемые НПВП, как селективные, так и неселективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), обладают одинаковой эффективностью в отношении уменьшения продолжительности утренней скованности или вероятности развития нежелательных явлений при краткосрочном (до 12 нед) приеме [17]. Выбор НПВП должен быть основан на индивидуальных особенностях пациента, факторах риска, сопутствующей патологии [18].

Первичная оценка эффективности лечения НПВП должна выполняться через 2 нед от его начала, затем – 1 раз в 4 нед до достижения клинико-лабораторной ремиссии (ASDAS $< 1,3$) или низкой активности заболевания [19]. В последующем пациента необходимо осматривать 1 раз в 3 мес в течение года, после чего при отсутствии ухудшения возможно наблюдение 1 раз в 6–12 мес. Неэффективностью НПВП считается отсутствие клинического ответа при использовании по крайней мере, 2 разных НПВП в течение 1 мес или недостаточный эффект при использовании по крайней мере 2 разных НПВП более 2 мес. Достижение МРТ-ремиссии контролируется не чаще 1 раза в 6 мес и не обязательно при отсутствии изменений при начале лечения. Отсутствие рентгенографического прогрессирования контролируется не чаще 1 раза в 2 года [9].

Наиболее эффективными препаратами при обострении АС являются «классические» НПВП в ретардной (пролонгированной форме): диклофенак, индометацин, пироксикам, кетопрофен. При плохой переносимости «классических» НПВП, высоком риске язв желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при наличии в анамнезе язвенной болезни, а также развитии

НПВП-гастропатии показаны ингибиторы ЦОГ-2. У пациентов с АС допускаются более высокие суточные дозы ингибиторов ЦОГ-2: мелоксикама — 22,5 мг/сут, эторикоксиба — 90–120 мг/сут, целекоксиба — 400 мг/сут [2].

Применение при АС НПВП в средних и высоких дозах требует очень тщательного контроля безопасности терапии, в частности осложнений со стороны ЖКТ. Показано, что суммарная частота ЖКТ-осложнений при использовании селективных НПВП значительно меньше, чем при приеме неселективных НПВП (мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб), однако риск кровотечений и перфораций сохраняется сравнимым с таковым при приеме диклофенака [20, 21]. У пациента в рассматриваемом нами примере даже после нерегулярного приема НПВП развилась НПВП-гастропатия, что усугубилось наличием инфекции *H. Pylori*. Наличие данного микроорганизма позволяет отнести пациента к группе умеренного риска развития НПВП-ассоциированных осложнений. При возникновении на фоне приема НПВП язвы и/или кровотечения из верхних отделов ЖКТ показано тестирование на наличие этой инфекции, а при ее выявлении — проведение курса эрадикационной терапии [22]. В последующем оправдано использование ингибиторов протонной помпы — традиционных гастропротекторов, предупреждающих развитие диспепсии, эрозий, язв и ЖКТ-кровотечений [23, 24], а также ребамипида — цитопротективного противовоспалительного препарата, особенно при наличии также НПВП-энтеропатии [25, 26].

Мелоксикам относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2 и имеет низкий риск желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений (задержка

натрия и воды, отеки, повышение артериального давления, не вызывает тромбозы) в отличие от коксибов, которые имеют более высокий риск тромботических сердечно-сосудистых осложнений (ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда) [27].

Одновременное краткосрочное применение метотрексата и мелоксикама при АС безопасно, поскольку не приводит к усилению токсических эффектов метотрексата и на 10 % более эффективно по клиническим данным и лабораторным показателям воспаления, чем монотерапия метотрексатом [28].

Заключение

В настоящее время НПВП являются ведущими препаратами при АС, назначение которых способствует купированию боли и скованности в позвоночнике, уменьшает выраженность энтезита, экссудативных изменений в суставах и, по данным некоторых авторов, позволяет предотвратить или затормозить развитие структурных изменений позвоночника [29, 30]. Очень важным моментом в лечении является информирование больного как о необходимости длительного непрерывного приема НПВП и базисных препаратов, так и о возможных нежелательных эффектах, регулярном лабораторном контроле, необходимости приема гастропротективных препаратов. Эффективность мелоксикама в терапии АС доказана в ряде многоцентровых исследований на большом числе пациентов. По силе своей эффективности мелоксикам соответствует традиционным НПВП — «золотому стандарту» (диклофенаку, пироксикаму, напроксену), а по безопасности превосходит их.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Секреты ревматологии. Под ред. С.Дж. Уэста; пер. с англ. под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018. 760 с. [Rheumatology secrets. Ed. S.G. West; translation from English, ed. O.M. Lesnyak. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 760 p. (In Russ.)].
2. Бочкова А.Г. Рекомендации по ведению больных анкилозирующим спондилитом. По материалам Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS — Assessment Ankylosing Spondylitis Work Group). Современная ревматология 2009;(4):5–10. [Bochkova A.G. Guidelines on care for patients with ankylosing spondylitis. Based on the materials of the Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group (ASAS). Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal 2009;3(4):5–10. (In Russ.)].
3. Волнухин Е.В., Галушко Е.А., Бочкова А.Г. и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России. Ч. 1. Научно-практическая ревматология 2012;51(2):44–9. [Volnukhin E.V., Galushko E.A., Bochkova A.G. et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia. Part 1. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2012;50(2):44–9. (In Russ.)].
4. Boonen A., Cruyssen B.V., de Vlam K. et al. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. J Rheumatol 2009;36(6):1249–55.
5. Miedany Y.E. Treat to target in spondyloarthritis: the time has come. Curr Rheumatol Rev 2015;10(2):87–93.
6. Rohekar S., Chan J., Tse S.M. 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.
7. Callhoff J., Sieper J., Weiß A. et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015;74(6):1241–8.
8. Ward M.M. 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.
9. Гайдуклова 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. [Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Otteva E.N. 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(1S):67–74. (In Russ.)].
 10. Yan Y., Guo T.M., Zhu C. Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Serum Proinflammatory Cytokines in the Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Biochem Cell Biol* 2018 Jan 11. DOI: 10.1139/bcb-2017-0267.
 11. Wanders A., van der Heijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1756–65.
 12. Varkas G., Jans L., Cypers H. et al. Brief Report: Six-Week Treatment of Axial Spondyloarthritis Patients With an Optimal Dose of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Early Response to Treatment in Signal Intensity on Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(3):672–8.
 13. Sampaio-Barros P.D., Costallat L.T., Bertolo M.B. et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000;29(3):160–2.
 14. Lian F., Zhou J., Wei C. et al. Anti-TNF α agents and methotrexate in spondyloarthritis related uveitis in a Chinese population. *Clin Rheumatol* 2015;34(11):1913–20.
 15. Carbo M.J.G., Spoorenberg A., Maas F. et al. Ankylosing spondylitis disease activity score is related to NSAID use, especially in patients treated with TNF α inhibitors. *PLoS One* 2018;13(4):e0196281.
 16. Kiltz U., Sieper J., Braun J. ASAS recommendations on the use of TNF inhibitors for patients with axial spondyloarthritis: evaluation of the 2010 update in the German-speaking area. *J Rheumatol* 2013;72(1):81–8.
 17. Wang R., Dasgupta A., Ward M.M. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1152–60.
 18. Ward M.M., Deodhar A., Akl E.A. et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:282–98.
 19. 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.
 20. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004;117(2):100–6.
 21. Chan F.K., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9736):173–9.
 22. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология* 2015;(1):4–23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2015;9(1):4–23. (In Russ.)].
 23. Derry S., Moore R.A., Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007400.
 24. Tielleman T., Bujanda D., Cryer B. Epidemiology and risk factors for upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25(3):415–28.
 25. Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *J Gastroenterol* 2008;43(4):270–6.
 26. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология* 2016;10(4):97–105. [Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipide: effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2016;10(4):97–105. (In Russ.)].
 27. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология* 2003;41(3):28–32. [Nasonov E.L. Cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2003;41(3):28–32. (In Russ.)].
 28. Xie R.L., Li X.H., Kang X.T. Methotrexate in conjunction with meloxicam for treating ankylosing spondylitis: a clinical observation of the efficacy and safety. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2003;23(5):460–2.
 29. Каратеев А.Е., Эрδες Ш.Ф. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно! *Терапевтический архив* 2014;86(11):123–7. [Karateev A.E., Erdes Sh.F. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: long and hard! *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic Archive* 2014;86(11):123–7. (In Russ.)].
 30. Wending D., Lukas C., Paccou J. et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the every day management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81(1):6–14.

ORCID авторов

Н.А. Шостак: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Н.А. Демидова: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

А.А. Кондрашов: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

ORCID of authors

N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 08.05.2018. **Принята в печать:** 11.05.2018.
Article received: 08.05.2018. **Accepted for publication:** 11.05.2018.