



Кундер Е.В.,

доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и ревматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования

Лечение пациентов с анкилозирующим спондилитом

Kunder E.V.

Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education, Minsk

Treatment of the patients with ankylosing spondylitis

Резюме. Анкилозирующий спондилит является актуальной проблемой современной ревматологии, занимая высокие позиции в рейтинге причин заболеваемости и инвалидности. В настоящее время анкилозирующему спондилиту посвящено большое количество научных исследований. Активно изучаются этиология и патогенез заболевания, клиническая картина, принципы дифференциальной диагностики, классификация, особенности заболевания у женщин, клинические аспекты ювенильного анкилозирующего спондилита, разрабатываются критерии диагностики раннего анкилозирующего спондилита. Огромное внимание уделяется лечению заболевания, исследуются возможности применения новых лекарственных препаратов, в том числе биологических агентов. В обзоре систематизированы данные литературы, посвященной тактике ведения пациентов с анкилозирующим спондилитом. Представлены современные рекомендации по лечению больных анкилозирующим спондилитом с применением немедикаментозных методов и лекарственных средств.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, лечение.

Summary. Ankylosing spondylitis is the actual problem of modern rheumatology. The patients with ankylosing spondylitis have a great level of morbidity and disability. At present many investigations are devoted to ankylosing spondylitis. The ethiology and pathogenesis, clinical picture, differentiation, classification, special features in women, juvenile form of disease are active discovered. The treatment of ankylosing spondylitis is in the focus of great attention. The possibilities of using of new medicines, biologic drugs are investigated now. In this review we summarized the data of treatment of the patients with ankylosing spondylitis in accordance to the international recommendation.

Keywords: ankylosing spondylitis, treatment.

Анкилозирующий спондилит (АС) – заболевание из группы спондилоартритов (SpA), характеризующееся хроническим прогрессирующим воспалительным поражением осевого скелета

(позвоночника и крестцово-подвздошных суставов), развитием энтезопатий, а также системными проявлениями. Возникающие при АС структурные изменения осевого скелета, синдесмофиты и кост-

ные анкилозы периферических суставов сопровождаются ограничением подвижности, снижением физической активности и качества жизни пациентов [19].

Лечение АС – одна из проблем современной ревматологии. Возможности терапии заболевания на сегодняшний день существенно ограничены [40], что связано главным образом с неэффективностью при АС большинства патогенетических средств лекарственной терапии, замедляющих прогрессию хронических артритов [12, 13]. Длительный, зачастую рефрактерный к терапии болевой синдром, прогрессирующее ограничение функциональной активности, развитие побочных эффектов противовоспалительной терапии, а также значительная стоимость медикаментозного лечения обеспечивают низкую приверженность пациентов к проводимому лечению.

Общие принципы терапии АС основываются на рекомендациях ASAS 2010 года [5]. ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis) – международная группа по изучению АС. Рекомендации ASAS включают 11 основных положений:

1. *Общие рекомендации.* АС – потенциально тяжелое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, требующее мультидисциплинарного лечения, координируемого ревматологом. Первич-

ная цель терапии – максимальное улучшение качества жизни пациентов посредством контроля над симптомами и воспалением, предотвращение прогрессирования структурных изменений, сохранение или улучшение функциональных способностей и социальной активности. Лечение должно быть ориентировано на максимальную заботу о пациенте и основано на совместном решении больного и ревматолога. Оптимальная тактика ведения пациента с АС предусматривает комбинацию нефармакологического и фармакологического лечения.

2. *Мониторинг заболевания.* Лечение должно осуществляться в соответствии с наличием клинических признаков заболевания (поражением осевого скелета, периферических суставов, энтезов, экстраартикулярными проявлениями); выраженностью симптомов, данными клинического обследования и индикаторами прогноза; клиническим статусом (возраст, пол, коморбидность, применение лекарственных средств, психологические факторы). Частота мониторинга определяется индивидуально и зависит от характера симптомов заболевания, тяжести состояния, проводимой терапии.

3. *Нефармакологическое лечение.* Основой является обучение пациентов и регулярные физические упражнения. Домашние занятия

физкультурой эффективны. Занятия под руководством инструктора, в зале или в бассейне, индивидуально или в группах являются предпочтительными вследствие более высокой эффективности по сравнению с домашними упражнениями. Полезно общение пациентов, оказание взаимопомощи, приветствуется создание ассоциаций.

4. *Экстраартикулярные проявления и коморбидность.* Часто наблюдаемые экстраартикулярные проявления, например псориаз, увеит и воспалительные заболевания кишечника, должны лечиться в соответствии с рекомендациями смежных специалистов. Ревматологам следует помнить о повышенном риске кардиоваскулярной патологии и остеопороза.

5. *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).* НПВП, включая коксибы, рекомендуются в качестве терапии первой линии для пациентов с АС, имеющих боль и скованность. Длительное лечение с применением НПВП предпочтительно у больных с персистирующей активностью и симптоматическим течением заболевания. Перед назначением НПВП необходимо оценить кардиоваскулярный, гастроинтестинальный и почечный риски.

6. *Анальгетики* (парацетамол и опиоидподобные препараты) могут использоваться для допол-

нительного купирования боли при неудовлетворительном эффекте от предшествующего лечения с использованием НПВП, при непереносимости НПВП или наличии противопоказаний.

7. *Глюкокортикоиды.* Эффективна локальная терапия. Нет доказательств эффективности системного использования глюкокортикоидов при аксиальном поражении.

8. *Базисные средства.* Нет доказательств эффективности традиционной базисной терапии, включая сульфасалазин и метотрексат, в лечении аксиального поражения. Сульфасалазин может быть использован при наличии периферического артрита.

9. *Анти-ФНО терапия.* Терапия блокаторами фактора некроза опухоли (ФНО) показана пациентам с высокой персистирующей активностью заболевания несмотря на традиционную терапию в соответствии с рекомендациями ASAS. Нет доказательств обязательного использования болезнь-модифицирующих препаратов перед назначением биологических агентов или параллельно с ними у пациентов с аксиальной формой АС. Нет доказательств преимущества какого-либо блокатора ФНО при аксиальном или периферическом поражении, а при наличии воспалительных заболеваний кишечника необходимо

принимать во внимание отличия эффектов ФНО-блокаторов в отношении воспаления ЖКТ. Назначение второго ФНО-блокатора может быть успешным, особенно при потере эффекта первого препарата. Нет доказательств эффективности других биологических агентов по сравнению с ФНО-блокаторами.

10. *Хирургическое лечение.* Тотальная артропластика тазобедренного сустава рекомендуется пациентам с рефрактерной болью и инвалидизирующими изменениями нарушением функции рентгенографическими доказательствами структурного поражения, независимо от возраста. Корректирующая остеотомия позвоночника выполняется больным с инвалидизирующими деформациями. У пациентов с АС и острыми переломами позвоночника ситуации хирургических вмешательств на позвоночнике должны детально обсуждаться.

11. *Изменения в течении болезни.* Если происходят значительные изменения в течении болезни, другие причины, кроме воспаления, такие как переломы позвоночника, должны быть учтены и оценены соответствующим образом, включая дополнительное инструментальное обследование.

Приоритетной задачей терапии АС, как и других хронических ревматических заболеваний, явля-

ется достижение ремиссии. Основные цели терапии АС: уменьшение степени выраженности основных симптомов болезни (боли и скованности); улучшение функционального состояния пациентов; предотвращение прогрессирования заболевания; купирование системных проявлений.

Терапевтическая программа при АС включает:

1. Немедикаментозное лечение: обучение пациентов, лечебная физкультура, физиолечение.

2. Медикаментозное лечение: противовоспалительная терапия (НПВП, глюкокортикоиды), миорелаксанты, средства базисной терапии (сульфасалазин) и биологические агенты.

3. Хирургическое лечение.

Эффективность немедикаментозных методов терапии АС (обучение больных и регулярные физические упражнения) имеет категорию доказательности Ib [31]. Всех пациентов с АС необходимо информировать о характере заболевания, новом режиме физической активности, необходимости приема лекарственных препаратов и побочных эффектах проводимой терапии. Специальной диеты при АС не существует. Питание должно быть сбалансированным и не приводить к накоплению избыточного веса. Необходимо настоятельно рекомендовать больным отказаться от курения как фактора

риска неблагоприятного функционального прогноза.

Важное значение имеет сохранение правильной осанки. Для поддержания правильной осанки разработаны специальные комплексы упражнений, выполняемые у вертикальной плоскости и упражнения с удержанием предметов на голове.

НПВП – первая линия терапии АС [1], их эффективность имеет категорию доказательности Ib [31]. При АС НПВП обладают не только симптомомодифицирующей активностью, но и оказывают базисное действие, влияют на течение заболевания и его прогноз [9, 32]. Регулярный прием НПВП способен замедлить образование синдесмофитов и оссификацию позвоночника [26]. Исходя из патогенетических возможностей НПВП, препараты данной группы должны быть обязательно назначены пациенту сразу после установления диагноза [9]. Больные АС принимают НПВП всю жизнь, поэтому важной задачей ревматолога является сделать правильный выбор препарата из данной группы с учетом оценки его эффективности и безопасности в каждом отдельном случае. У пациентов с АС оправдано чередование нескольких НПВП с целью выбора наиболее эффективного лекарственного средства для конкретного больного. Распределение приема НПВП в течение суток должно осуществляться с уче-

том индивидуального ритма болей у каждого больного.

Препаратами выбора при АС являются производные индолуксусной кислоты, в частности индометацин в дозе 50–75 мг/сут с последующим повышением дозы при хорошей переносимости до 150 мг/сут. Однако широкое применение препарата сдерживается вследствие его высокой токсичности [17]. Используется диклофенак в дозе 100 мг/сут, причем препарат сравним с индометацином по эффективности, но превосходит его по переносимости [28].

Особое место в ряду НПВП, применяемых для лечения пациентов с АС, занимает Ацеклофенак. По химической структуре данный препарат, как и диклофенак, является производным фенилуксусной кислоты. Отличие ацеклофенака от диклофенака заключается в наличии 2,6-дихлорфениламиновой группы, что значительно изменяет фармакологические свойства препарата [39].

Ацеклофенак ингибирует экспрессию как ЦОФ1, так и ЦОФ2, преимущественный эффект показан в отношении ЦОФ2, что позволяет препарату приблизиться к селективным ингибиторам ЦОФ2. Соотношение ингибирующих концентраций ЦОФ2/ЦОФ1 для ацеклофенака составляет 0,26, в то время как для целекоксиба (эталонного селективного ингибитора ЦОФ2) это соотношение равно 0,7 [39].

Селективность ацеклофенака подтверждают и результаты другого исследования [6], в котором было показано, что после приема 100 мг ацеклофенака подавление активности ЦОГ-2 достигает 97%, а ЦОГ-1 – 46%, в то время как 75 мг диклофенака подавляют активность ЦОГ-2 на 97%, а ЦОГ-1 – на 82%.

Фармакокинетические особенности ацеклофенака: высокая биодоступность (после перорального приема всасывается практически полностью), короткий латентный период (15–30 мин), быстрое достижение максимальной концентрации (через 1–3 ч после приема), высокое содержание в синовиальной жидкости (более 50% от плазменной концентрации), быстрая элиминация из организма (период полувыведения 3–6 ч). Экскреция ацеклофенака происходит с мочой (70–80%) и калом (20%). Основной метаболизм ацеклофенака происходит в печени, главный метаболит – 4-гидроксиацеклофенак – обладает выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью. Фармакокинетика ацеклофенака у пожилых пациентов существенной не отличается от таковой у больных более молодых возрастных категорий даже при многократном дозировании.

Неоспоримое достоинство ацеклофенака – его дополнительная возможность влиять на синтез важ-

нейших провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 и ФНО [39].

Ацеклофенак применяется в клинике с конца 1980-х гг. В настоящее время препарат зарегистрирован и используется более чем в 60 странах мира. В Республике Беларусь оригинальный ацеклофенак известен под торговой маркой **Аэртал** (ОАО «Гедон Рихтер», Венгрия).

Эффективность ацеклофенака доказана более чем в 130 опубликованных клинических исследованиях. Так, в работе M. Dolley (2001), в которой представлены результаты метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований, суммарно включавших 3574 пациента, а также серии нерандомизированных, когортных и наблюдательных исследований (суммарно 142 746 пациентов). В работе доказана эффективность ацеклофенака в отношении купирования болевого синдрома, а также улучшения функции и повышения активности пациентов. По анальгетическому и противовоспалительному эффекту ацеклофенак не только не уступал, но и по результатам ряда исследований превосходил такие препараты, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен [20].

Интересны результаты исследования эффективности ацеклофенака в рамках крупномасштабной европейской программы оценки удовлетворенности врачей и пациентов ис-

ходом обезболивающей терапии. В исследование были включены 23 407 пациентов, испытывающих боль вследствие ревматоидного артрита (РА), остеоартрита (ОА), АС и дорсопатий, а также травм и оперативных вмешательств. Более половины обследуемых были недовольны предшествующей обезболивающей терапией. В конце периода наблюдения 85% больных определили эффект ацеклофенака как «очень хороший», а у 32% пациентов боль была купирована полностью. Количество лиц, испытывающих на момент включения в исследование «сильную» боль сократилось с 41% до 2% [34].

В 2000 г. в Великобритании было проведено масштабное открытое проспективное многоцентровое 12-месячное исследование SAMM [27], целью которого было изучение безопасности ацеклофенака в клинической практике по сравнению с диклофенаком. Участвовали 10 142 пациента с РА, ОА и АС. Из них 7890 человек получали ацеклофенак 200 мг/сут, а 2252 – диклофенак в дозе 150 мг/сут. Средняя длительность терапии составила 6 мес. В результате исследования отмечена лучшая переносимость ацеклофенака по сравнению с диклофенаком, а различия по развитию потенциально опасных осложнений между изучаемыми препаратами оказались незначительными.

Об относительной безопасности ацеклофенака для органов ЖКТ свидетельствуют результаты многочисленных исследований [14, 15, 24, 38, 41, 43]. Анализ результатов вышеперечисленных исследований позволяет сделать заключение о том, что ацеклофенак является одним из наиболее безопасных препаратов из группы НПВП. При использовании ацеклофенака отмечается наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений по сравнению со всеми неселективными НПВП, а также мелоксикамом и нимесулидом. Препарат практически не обладает гепатотоксичностью. На когорте из 73 пациентов с разнообразными ревматологическими заболеваниями установлены лишь единичные случаи транзиторного повышения трансаминаз на фоне лечения ацеклофенаком [30].

При оценке кардиоваскулярной безопасности ацеклофенака не выявлено различий между данным препаратом и другими НПВП по частоте развития или дестабилизации артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, а также кардиоваскулярных катастроф [38, 43]. При использовании ацеклофенака установлен более низкий риск развития инфаркта миокарда, чем при использовании индометацина, ибупрофена и диклофенака [33].

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что ацеклофенак (Аэртал) обладает доказанным анальгетическим и противовоспалительным действием. Терапевтические достоинства препарата подтверждены результатами масштабной европейской программы по удовлетворенности пациентов проводимой анальгетической терапией. По эффективности ацеклофенак не только не уступает таким популярным НПВП, как диклофенак, ибупрофен и кетопрофен, а даже превосходит их. Препарат отличается хорошим профилем безопасности (как желудочно-кишечной, так и кардиоваскулярной), а также хорошо переносится, достоверно реже (на 20–50%) вызывая диспепсию.

Таким образом, ацеклофенак (Аэртал) может претендовать на место лидера традиционной НПВП-терапии [3].

Показания для назначения при АС ингибиторов ЦОГ-2: плохая переносимость не менее двух неселективных НПВП (обычно диклофенака и индометацина), высокий риск развития язв ЖКТ (например, язвенный анамнез), а также развитие НПВП-гастропатии при использовании классических НПВП [1]. Доказана эффективность использования при АС целекоксиба в дозе 200 мг/сут. Однако не изучена безопасность применения данного препарата в те-

чение длительного времени (на протяжении года и более) [35]. Несмотря на доказанную эффективность НПВП при АС около 20% пациентов сохраняют высокую активность воспалительного процесса на фоне регулярного использования данных препаратов.

Глюкокортикоиды (ГК) оказывают мощное противовоспалительное действие, превышающее по силе действие НПВП. Прием ГК внутрь используется только короткими курсами при наличии системных проявлений. Длительный прием небольших доз ГК внутрь уступает по эффективности НПВП, особенно при наличии у больного спондилита, артрита, сакроилеита. При развитии лихорадки, поражения сердца, аорты, увеита показано назначение ГК внутрь в суточной дозе 15–20 мг по преднизолону в течение 4–6 недель. Длительное использование ГК не оправдано из-за низкой эффективности и высокой частоты развития побочных явлений, большей, по сравнению с таковой при РА. Пульс-терапия показана при тяжелых системных проявлениях АС, при наличии спондилита, коксита, тяжелого периферического полиартрита, рефрактерного к терапии НПВП, при стойкой высокой активности АС. Локальная терапия подразумевает внутрисуставное, периартикулярное и периэнтезиальное

введение микрокристаллических препаратов ГК [8]. Показание для локальной терапии – необходимость быстро подавить активный местный воспалительный процесс.

При выраженном мышечном гипертонусе показан прием центральных миорелаксирующих препаратов (мидокалм, сирдалуд). Мидокалм (толперизона гидрохлорид) – препарат из группы центральных миорелаксантов, оказывающий миорелаксирующий, анальгетический и менее выраженный сосудорасширяющий эффекты, при этом в терапевтических концентрациях препарат не влияет на нормальные сенсорные и двигательные функции ЦНС (мышечный тонус, произвольные движения, координацию движений), не вызывает седативного эффекта, мышечной слабости и атаксии [25]. Миорелаксирующее действие толперизона основывается главным образом на стабилизации клеточных мембран и блокировке каналов ионов Na.

Препарат назначается взрослым внутрь по 150 мг 3 раза в сутки. Более быстрый эффект достигается при внутримышечном введении по 100 мг 2 раза в сутки или внутривенном введении по 100 мг 1 раз в сутки. Значительное уменьшение болевого синдрома пациентами отмечается уже через 60–90 мин после внутримышечного введения.

Согласно результатам рандоми-

зированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, проведенного в Германии [36], после трехнедельного курса лечения мидокалмом в суточной дозе 300 мг достоверно увеличился болевой порог чувствительности к давлению.

Согласно результатам мультицентрового плацебо-контролируемого исследования с участием 255 пациентов, которые были разделены на 2 группы (1-я группа в течение 14 дней получала мидокалм по 150 мг 3 раза в сутки, 2-я – плацебо), использование мидокалма приводит к улучшению субъективных проявлений болевого синдрома и увеличивает болевые пороги в мышцах, а также достоверно улучшает качество жизни пациентов по сравнению с эффектами плацебо [2].

Комбинация НПВП и миорелаксантов у пациентов с АС более эффективна, чем монотерапия каждым из компонентов данной схемы лечения. Комбинированная терапия позволяет снизить дозы используемых препаратов, сократить сроки лечения, а также уменьшить риск развития неблагоприятных побочных эффектов.

В Республике Беларусь проведено изучение эффективности комбинированного использования мидокалма и селективного ингибитора ЦОГ-2 нимесулида у 107 пациентов

с АС. Больные были разделены на 4 группы: 1-я группа получала мидокалм 150 мг/сут внутрь и нимесулид 200 мг/сут; 2-я – мидокалм 100 мг внутривенно и нимесулид 200 мг внутрь; 3-я группа – нимесулид 200 мг внутрь; 4-я – диклофенак 200 мг внутрь. Положительная динамика по критериям ASAS у пациентов 1-й и 2-й группы наблюдалась уже на 3-й день от начала лечения, у пациентов 4-й группы – на 5-й день, у пациентов 3-й группы – на 10-й день. На 15-й день наблюдения критерии улучшения по критериям ASAS20 были достигнуты у 86–94% пациентов 1-й группы, у 92–97% больных 2-й группы, у 30–77% пациентов 3-й группы и у 48–84% больных 4-й группы. Результаты доказывают эффективность использования комбинации мидокалма и НПВП, причем более выраженный эффект наблюдается при применении инъекционной формы мидокалма [4]. Побочных эффектов при проведении исследований отмечено не было, антисекреторные препараты пациентам не назначались.

Средства традиционной базисной терапии при АС находят ограниченное применение. Сульфасалазин показан только в случае периферического артрита у пациентов с АС, а при поражении осевого скелета использование препарата оказывается неэффективным [5, 12, 23]. Эффективность метотрексата при пораже-

нии осевого скелета не доказана [5].

Использование биологических препаратов дает результаты, убедительно свидетельствующие о возможности контроля над прогрессированием клинических вариантов АС, характеризующихся высокой активностью, рефрактерной к НПВП, быстрыми структурными изменениями осевого скелета и периферических суставов [11, 44]. Основные противовоспалительные эффекты биологической терапии реализуются за счет блокирования моноклональными антителами эффектов провоспалительных цитокинов и сигнальных молекул, а также связаны с использованием цитокинов с противовоспалительной активностью.

Биологические препараты при лечении АС демонстрируют наибольшую эффективность по сравнению, в частности, с РА. Эффективность использования биологических препаратов при АС имеет категорию доказательности Ib [5]. Биологические препараты существенно облегчают симптомы АС [10, 42], расширяют объем движений, уменьшают проявления воспалительных изменений в позвоночнике по данным МРТ [42], улучшают качество жизни пациентов [10, 18].

Из группы ингибиторов ФНО- α при АС успешно используются инфликсимаб, этанерсепт и адалимумаб. Анализируя результаты рандомизированных плацебо-кон-

тролируемых исследований по использованию инфликсимаба, этанерсепта и адалимумаба при АС, можно сделать вывод, что все препараты эффективны в равной степени [7, 21, 22].

Высокая стоимость биологических препаратов, наличие серьезных побочных эффектов, а также неопределенность длительного эффекта обуславливают жесткий отбор пациентов для проведения терапии биологическими агентами. Предполагают, что предикторами эффективности применения анти-ФНО- α препаратов является исходно высокий уровень С-реактивного белка, небольшая продолжительность болезни, молодой возраст, низкий показатель BASFI, высокий уровень BASDAI [37].

Для профилактики и лечения остеопороза пациентам с АС целесообразно использовать антирезорбтивную терапию, однако ее эффективность недостаточно изучена [29].

При значительных деформациях позвоночника и тазобедренных суставов, при выраженной функциональной недостаточности проводятся ортопедические вмешательства. Наиболее распространенные методы оперативного лечения – остеотомии при формировании тяжелых деформаций различных отделов позвоночника [16]. Несмотря на вы-

сокий риск развития послеоперационных осложнений, сложную технику оперативного лечения, риск неврологических осложнений, хирургическое вмешательство в ряде случаев является единственным эффективным методом лечения пациентов. Однако при раннем распознавании болезни, применении нефармакологических методов (обучение, лечебная физкультура), а также современных фармакологических средств (НПВП, биологические препараты) необходимость хирургической коррекции может быть минимизирована.

Таким образом, лечение анкилозирующего спондилита является длительным и комплексным, его эффективность существенно выше на ранних этапах болезни. Необходимо использовать все диагностические резервы с целью максимально ранней верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкова, А.Г. Главная тема: серонегативные спондилоартриты лечение анкилозирующего спондилита / А.Г. Бочкова // *Consilium Medicum*. – 2006. – Т. 8. – Р. 134–138.
2. Лечение острой поясничной боли миодокалом. Результаты международного мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования / Л.И. Ходинка [и др.] // *Рус. мед. журнал*. – 2003. – № 5. – С. 246–249.
3. Насонова, В.А. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака / В.А. Насонова, А.Е. Каратеев //

ARS MEDICA. – 2010. – № 15 (35). – С. 4–14.

4. Толперизон в лечении анкилозирующего спондилита / М.Р. Конорев [и др.] // Медицина. – 2005. – № 4. – С. 90–93.

5. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis / J. Braun [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70. – P. 896–904.

6. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac / B. Hinz [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2003. – Vol. 74. – P. 222–235.

7. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation / C. McLeod [et al.] // Health Technol. Assess. – 2007. – Vol. 11, N 28. – P. 151–158.

8. Assessment of efficacy of sacroiliac corticosteroid injection in spondyloarthropathies: a double blind study / Y. Maugars [et al.] // Br. J. Rheumatol. – 1996. – Vol. 35. – P. 767–770.

9. Benefits and risk of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs / I.H. Song [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58. – P. 929–938.

10. Braun, J. Persistent clinical response to the anti-TNF α antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years / J. Braun, X. Baraliokos, J. Brandt // Rheumatology. – 2005. – Vol. 44. – P. 670–676.

11. Braun J. Treatment of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis: established medical treatment, anti-TNF α therapy and other novel approaches / J. Braun, J. Sieper // Arthritis Res. – 2002. – Vol. 4, N 5. – P. 307–321.

12. Chen, J. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis / J. Chen, C. Liu // Cochrane Database Syst. Rev. – 2005. – Vol. 18, N 2. – CD004800.

13. Chen, J.U. Methotrexate for ankylosing spondylitis / J.U. Chen, C. Liu, J. Lin // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – Vol. 3. – CD004524.

14. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs / M. Liorente [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2002. – Vol. 94, N 10. – P. 13–18.

15. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis / M. Perez Busquier [et al.] // Clin. Rheumatol. – 1997. – Vol. 16. – P. 154–159.

16. Complications of the spine in ankylosing spondylitis with a focus on deformity correction / M.L. Mundwiler [et al.] // Neurosurg. Focus. – 2008. – Vol. 24, N 1. – P. E6.

17. Conventional treatment for ankylosing spondylitis / M. Dougados [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61. – P. 40–50.

18. Davis, J.C. Enbrel ankylosing spondylitis study group. Recombinant human tumor necrosis factor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial / J.C. Davis, D. Van der Heijde, J. Braun // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48. – P. 3230–3236.

19. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – results from the German rheumatological database / A. Zink [et al.] // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27. – P. 613–622.

20. Dooley, M. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic diseases / M. Dooley, C. Spencer, C. Dunn // Drugs. – 2001. – Vol. 61, N 9. – P. 1351–1378.

21. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis / S. Visvanathan [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, N 2. – P. 175–182.

22. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / D. Heijde [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54. – P. 2136–2146.

23. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomized controlled trial / J. Braun [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65, N 9. – P. 1147–1153.

24. Endoscopic evaluation of Aceclofenac-induced gastrointestinal mucosal damage: q double-blind comparison with sodium Diclofenac and Placebo / A. Yanagawa [et al.] // Jap. J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 8. – P. 249–259.

25. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J. Dulin [et al.] // Pharmacopsychiatry. – 1998. – Vol. 31. – P. 137–142.

26. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondyloarthritis / R.J. Lories [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 489–497.

27. Haskinson, E.C. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with dislofenac in patients with Rheumatic diseases / E.C. Haskinson, M. Irani, FF

- Murray // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. – 2000. – Vol. 17. – P. 1–7.
28. Khan, M.A. A double blind comparison of diclophenac and indometacin in the treatment of ankylosing spondylitis / M.A. Khan // J. Rheumatol. – 1987. – Vol. 14. – P. 118–123.
29. Madsen, O.R. Bone mineral density and fracture risk in patients with ankylosing spondylitis / O.R. Madsen // Ugeskr. Laeger. – 2008. – Vol. 170, N 48. – P. 3956–3960.
30. Marsicano, L.J. Hepatic tolerance of aceclofenac / L.J. Marsicano, M.E. Ocampo // GEN. – 1994. – Vol. 48. – P. 250–255.
31. Nonsurgical management of ankylosing spondylitis / J.R. Sangala [et al.] // Neurosurg. Focus – 2008. – Vol.24, N 1. – P. E5.
32. Non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial / A. Wanders [et al.] // Arthr@Rheum. – 2005. – Vol. 52, N 6. – P. 1756–1765.
33. NSAID use and the risk of hospitalization for the first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland / A. Helin-Salmivaara [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 14. – P. 1657–1663.
34. Patient and physician satisfaction with acaclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain / E.M. Lemmel [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2002. – Vol. 18, N 3. – P. 146–153.
35. Poddubnyy, D.A. The safety of celecoxib in ankylosing spondylitis treatment / D.A. Poddubnyy, I.H. Song, J. Sieper // Expert Opin. Drug Saf. – 2008. – Vol. 7, N 4. – P. 401–409.
36. Pratzel, H.G. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of prospective placebo-controlled double-blind trial / H.G. Pratzel // Pain. – 1996. – Vol. 67. – P. 417–425.
37. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumor necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis / M. Rudwaleit [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 665–670.
38. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAIDs, aspirin and combinations / A. Lanas [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55, N 2. – P. 1731–1738.
39. Saraf, S. Aceclofenac: a potent Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug / S. Saraf // In latest Reviews. – 2006. – Vol. 4. – P. 119–124.
40. Sieper, J. Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis / J. Sieper, M. Rudwaleit, J. Braun // Expert Opin. Pharmacother. – 2007. – Vol. 8, N 6. – P. 831–838.
41. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indomethacin in patients with rheumatoid arthritis / D. Kornasoff [et al.] // Rheumatol. Int. – 1996. – Vol. 15. – P. 225–230.
42. Tumor necrosis factor- α blockade in ankylosing spondylitis: a potent but expensive anti-inflammatory treatment or true disease modification? / F. Van den Bosch [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2005. – Vol. 7, N 3. – P. 121–123.
43. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents / J. Laporte [et al.] // Drug. Saf. – 2004. – Vol. 27. – P. 411–420.
44. Zochling, J. Remission in ankylosing spondylitis / J. Zochling, J. Braun // Clin. Exp. Rheumatol. – 2006. – Vol. 24, N 43. – P. 88–92.