В.В. Бадокин

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Анкилозирующий спондилит и симптом-модифицирующие препараты в его терапии

Symptom modifiers in therapy for ankylosing spondylitis

V.V. Badokin

Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow

Based on the data available in the literature, the author gives information on the prevalence of ankylosing spondyloarthritis. The clinical picture and pathogenesis of this disease and the principles of its diagnosis and treatment are described. Particular emphasis is placed on the use of etoricoxib, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in ankylosing spondyloarthritis. The available data strongly prove that etoricoxib is an alternative in the treatment of inflammatory diseases of the joints and vertebral column, ankylosing spondyloarthritis in particular.

Key words: ankylosing spondyloarthritis, symptom-modifying therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, etoricoxib.

Vladimir Vasilyevich Badokin: vbadokin@yandex.ru

Анкилозирующий спондилит (АС) занимает центральное место среди воспалительных заболеваний позвоночника и является хроническим воспалительным системным заболеванием опорно-двигательного аппарата, преимущественно аксиального скелета, ассоциированным с HLA-B27. АС приводит к прогрессирующему ограничению подвижности позвоночника за счет анкилозирования межпозвонковых суставов и обызвествления спинальных связок. Возможны при нем и разнообразные системные проявления, которые в ряде случаев определяют прогноз заболевания и его исходы. Это относится, в первую очередь, к вторичному реактивному амилоидозу, который приводит к хронической почечной недостаточности. Нередко наблюдаются аортит или кардит с полной поперечной блокадой, требующей имплантации кардиостимулятора, поражение спинного мозга с чувствительными и двигательными нарушениями и расстройством функции тазовых органов. К системным проявлениям АС относится и воспалительное поражение глаз, прежде всего, острый передний увеит. Следует отметить, что системные проявления не всегда ассоциируются с активностью воспаления в аксиальном скелете или периферических суставах.

АС относится к серонегативным спондилоартритам/спондилоартропатиям (ССА). В эту группу заболеваний, помимо АС, входят псориатический артрит, реактивные (урогенитальные и постэнтероколитические) артриты, поражения опорно-двигательного аппарата при воспалительных заболеваниях кишечника (неспецифическом язвенном колите и болезни Крона), синдром SAPHO, ювенильный анкилозирующий спондилит и недифференцированный спондилоартрит. Для всей группы ССА и, в частности, АС основными мишенями патологического процесса являются позвоночник, периферические, корневые, крестцово-подвздошные суставы, как и суставы переднего отдела грудной клетки.

Распространенность спондилоартритов в целом составляет 0,6—1,9%, а распространенность АС, по данным разных авторов, колеблется от 0,1 до 1,4% [1]. Распространенность АС имеет прямую корреляцию с частотой встречаемости HLA-B27. Частота выявления этого антигена при АС превышает 90%, что придает ему большое диагностическое и прогностическое значение. При HLA-B27+ наблюдается более тяжелое течение заболевания с быстрым прогрессированием воспалительных изменений в суставах и позвоночнике и более часто встречающимися системными проявлениями.

Социальное значение АС определяется тем обстоятельством, что эта болезнь начинается в молодом возрасте, а пик ее заболеваемости приходится на возраст 15—30 лет, причем средний возраст начала болезни соответствует 24 годам. У лиц старше 40—45 лет это заболевание дебютирует лишь в исключительных случаях. Лица мужского пола страдают АС в 5—9 раз чаще по сравнению с женщинами. У женщин это заболевание не имеет каких-либо существенных особенностей, хотя выраженная деформация позвоночника с симптомом Форестье не встречается, в том числе и у лиц с множественным синдесмофитозом. В то же время поражение периферических суставов, как и вовлеченность шейного отдела позвоночника и симфиза, чаще встречается у женщин. Что же касается HLA-B27, то его наличие не связано с половой принадлежностью больных.

Клиническая картина и диагностика

Клиническая картина АС характеризуется выраженной гетерогенностью. Возможны случаи с изолированным поражением позвоночника (центральная форма), с одновременным поражением позвоночника и корневых (ризомелическая форма) или периферических (периферическая форма) суставов. Однако во всех случаях наблюдается прогрессирующее поражение осевого скелета с нарастающим ограничением подвижности позвоночника и

его деформацией. В целом тяжелые случаи АС протекают с таким же низким качеством жизни, как и тяжелые случаи ревматоидного артрита (РА). По данным M. Ward [2], низкое качество жизни объясняется выраженной скованностью, наблюдающейся при этом заболевании у 90% пациентов, болью (83%), повышенной утомляемостью (62%), плохим сном (54%), тревогой за будущее (50%) и побочными эффектами проводимой медикаментозной терапии (41%).

О тяжести АС можно судить и по большому проценту больных, имеющих стойкую потерю трудоспособности. При детальном проспективном наблюдении 100 больных АС выяснилось, что стойкая потеря трудоспособности в среднем наступает спустя 15,6 года от начала болезни. Инвалидность при этом заболевании ассоциируется с полной оссификацией позвоночника, острым передним увеитом, женским полом, наличием сопутствующих заболеваний и низким уровнем образования [3]. Относительный риск летальных исходов при АС выше на 50% по сравнению с общей популяцией. Прединдикторы тяжелого течения этого заболевания включают большое число клиничко-рентгенологических, лабораторных и генетических факторов, что следует учитывать при определении терапевтической тактики. Следует иметь в виду, что темпы прогрессирования АС наиболее выражены в первые 10 лет болезни.

Факторы риска тяжелого течения АС:

- мужской пол;
- развитие болезни в раннем возрасте (до 19 лет);
- ограничение подвижности позвоночника в первые 2 года болезни;
- артрит тазобедренных суставов в дебюте заболевания;
- сочетание периферического артрита с выраженными энтезитами в дебюте заболевания;
- высокие значения СОЭ и С-реактивного белка в течение многих месяцев;
- носительство HLA-B27;
- семейная агрегация заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов.

Начальные проявления АС характеризуются чрезвычайным многообразием. Он может начинаться с боли в крупных и мелких суставах. В половине случаев наблюдается нестойкий периферический артрит или боли в пояснично-крестцовой области. Возможно сочетание боли в суставах и в пояснично-крестцовой области. Для АС и всей группы спондилоартритов характерно ограниченное поражение суставов, причем преимущественно нижних конечностей. У 10% больных развернутой картине заболевания предшествуют клинические проявления острого переднего увеита, обычно одностороннего, причем этот период может составлять 5—10 лет и более. Некоторые авторы рассматривают воспалительное заболевание глаз как отдельное заболевание, которое наблюдается в рамках HLA-B27 позитивности.

При АС воспалительный процесс нередко локализуется в грудино-реберных, грудино-ключичных, височно-нижнечелюстных суставах. Поражение мелких суставов кистей и стоп (пястно- и плюснефаланговых или межфаланговых) происходит чрезвычайно редко, и тем более в них никогда не развивается костная деструкция.

Наибольшее значение для течения заболевания и его прогноза имеет вовлечение в патологический процесс корневых суставов и, прежде всего, тазобедренных, которое встречается у трети больных. Коксит является показателем неблагоприятного прогноза, ранней и стойкой инвалидизации больных. При наличии коксита нередко необходимо проводить эндопротезирование тазобедренного сустава.

При АС большое значение придается поражению энтезов. Энтезы представляют собой область прикрепления связки, сухожилия или суставной капсулы к кости. Энтез в настоящее время рассматривается как отдельный орган с высокой метаболической активностью. Воспалительный процесс в энтезах (энтезит) разворачивается с участием иммунных нарушений. Полагают, что в отличие от РА при ССА и АС основой морфологических изменений являются энтезиты, а развивающийся артрит (синовит) является вторичным по отношению к энтезитам [4]. Энтезиты нередко являются первым признаком ССА или развиваются на любом его этапе, свидетельствуя об активном воспалительном процессе. К проявлениям энтезопатии относятся вовлеченность связочного аппарата межпозвонковых дисков, соединения рукоятки с телом грудины, лобкового симфиза (симфизит), области прикрепления связок к остистым отросткам, вертелов бедренных костей (трохантериит), надколенников, ключиц и, конечно, места прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости, что находит свое отражение в развитии ахиллитов и талалгии. Синдесмофиты также рассматриваются как проявление генерализованной энтезопатии, присущей АС и всей группе серонегативных спондилоартритов.

Морфологические изменения при АС находят свое отражение в рентгенологической картине. Анализ рентгенограмм суставов и позвоночника позволяет охарактеризовать объем и степень выраженности патологических стигматов, а также верифицировать диагноз.

Рентгенологическая симптоматика АС:

- двусторонний сакроилиит II стадии и выше или односторонний III—IV стадии;
- оссификация связок позвоночника и/или наружных отделов фиброзного кольца (единичные или множественные синдесмофиты, симптом «бамбука»);
- анкилозы фасеточных суставов;
- одно- и/или двусторонний коксит;
- передний спондилит (эрозивное поражение передних углов позвонков и их квадратизация);
- деструкция дисков и их оссификация;
- неструктивный краевой склероз тел позвонков;
- оссифицирующий капсулит;
- остеопения/остеопороз позвонков;
- неровность суставных поверхностей и остеосклероз межпозвонковых и реберно-позвонковых суставов;
- эрозии, остеосклероз, остеофитоз, периостальные наслоения пяточных костей и костей таза.

С введением новых методов исследования существенно расширились возможности своевременной диагностики АС, что относится, в первую очередь, к лучевым методам. Эти методы позволяют адекватно оценить динамику воспалительных изменений в осевом скелете. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет

документировать наличие сакроилиита и в тех случаях, когда рентгенография дает отрицательный результат, что представляется актуальным при распознавании ранней стадии заболевания. Обязательным условием активного сакроилиита по данным МРТ является наличие определенного субхондрального отека костного мозга в периартикулярной зоне, а не только синовита или энтезита крестцово-подвздошных суставов. МРТ позволяет выявить хрящевую и костную деструкцию и уточнить стадию сакроилиита.

Не меньшее значение имеет МРТ в определении характера и распространенности воспалительных и склеротических изменений в позвоночнике. Основное проявление спондилита — отек костного мозга в передних или задних углах тел позвонков. Спондилит, или воспаление межпозвонкового диска, локализуется в кортикальной зоне позвонка, прилежащего к диску. Нередко наблюдается артрит дугоотростчатых (фасеточных) суставов, который обычно ассоциируется с отеком костного мозга дужек позвонка. Синдесмофиты (костные перемычки) — патогномоничный симптом спондилита — одно из проявлений продвинутой стадии заболевания. Они располагаются между передними углами тел позвонков. Что касается энтезитов, то при АС наблюдается заинтересованность надостистой, межкостной и желтой связок. Анализ МРТ-изменений в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике позволяет объективно судить о динамике заболевания и эффективности проводимой терапии.

Основным симптомом АС является боль в суставах и позвоночнике. Для этого заболевания характерны боли воспалительного характера, которые включают: утреннюю скованность длительностью более 30 мин; уменьшение интенсивности боли после выполнения физических упражнений, но не в покое; ранние утренние боли; перемежающиеся боли в ягодице. Боль считается воспалительной при наличии минимум двух из четырех признаков. Известно, что интенсивность боли в позвоночнике входит в диагностические критерии АС. Кроме того, наряду со скованностью она является показателем воспалительной активности АС, определяемой индексом BASDAI. Интересно, что боль при этом заболевании более адекватно отражает напряженность воспалительного процесса, чем СОЭ и С-реактивный белок [5]. Что же касается ригидности или скованности, то динамика ее выраженности и продолжительности позволяет судить об эффективности проводимой терапии. Для АС это тем более важно, что при этом заболевании наблюдается диссонанс клинических и лабораторных показателей активности заболевания и нередко выраженный воспалительный процесс протекает с нормальными или субнормальными лабораторными показателями.

Болевой синдром при АС обусловлен воспалительными изменениями в суставах и позвоночнике. Как известно, все структуры позвоночного столба, за исключением костной ткани, содержат нервные окончания и могут быть причиной появления боли [6]. Свободные нервные окончания, являющиеся болевыми рецепторами, имеются в капсулах межпозвонковых суставов, задней продольной и межостистой связках, периосте позвонков, сосудах паравerteбральных мышц, фиброзном кольце межпозвонковых дисков. Боли при этом заболевании мо-

гут быть проявлением вертеброгенного корешкового синдрома (радикулопатии) или рефлекторных болевых синдромов. В основе радикулопатии лежит компрессия нервных корешков воспалительным отеком межпозвонкового канала или деформированным позвоночником. Возможны и другие причины развития дорсалгии, такие как спондилолистез, стеноз спинального канала, остеопороз, грыжи межпозвонковых дисков. Часто в основе болевого синдрома лежит несостоятельность структур, обеспечивающих вертикальное положение тела.

Все вышеописанные патологические процессы приводят к рефлекторным мышечно-тоническим синдромам, которые обусловлены раздражением рецепторов в ответ на изменения в дисках, связках и суставах позвоночника. Импульсы от рецепторов достигают двигательных нейронов спинного мозга, что приводит к повышению тонуса соответствующих мышц [7]. Спазмированные мышцы способствуют ограничению подвижности определенного сегмента позвоночника, а также становятся вторичным источником боли, который запускает порочный круг «боль — мышечный спазм — боль».

Критерии диагноза. В диагностике АС широко используются модифицированные диагностические критерии этого заболевания. Согласно этим критериям диагноз АС является определенным при наличии рентгенологического и хотя бы одного клинического критерия.

Модифицированные Нью-Йоркские критерии АС

1. Клинические:

— боли в нижней части спины и скованность продолжительностью 3 мес и более, которые уменьшаются после двигательной активности и не ослабевают в покое;

— ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях;

— ограничение экскурсии грудной клетки соответственно определенному полу и возрасту.

2. Рентгенологические:

— двусторонний сакроилиит $\geq$ II стадии или односторонний III—IV стадии.

Лечение

Конкретное содержание терапии АС определяется клинической формой заболевания, степенью активности воспалительного процесса, наличием и выраженностью системных проявлений, функциональной способностью суставов и позвоночника. Несмотря на большое значение физических методов лечения и широкий диапазон реабилитационных мероприятий, направленных на профилактику деформации позвоночника и ограничения его подвижности, а также на коррекцию уже развившихся изменений, медикаментозная терапия у таких больных имеет первостепенное значение. Основой лечения является использование разнообразных противовоспалительных средств. Применение такой терапии направлено, прежде всего, на подавление воспалительного процесса в опорно-двигательном аппарате.

Симптоматическая терапия АС предусматривает, в первую очередь, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), воздействующих на два основных проявления этого заболевания — боль и ригидность. НПВП рассматриваются как препараты первой линии в терапии этого заболевания. Они обладают высокой эффективностью в плане контролирования основных

симптомов АС и подавления воспаления. При этом заболевании возможно применение любых НПВП, но предпочтительны те, которые активно купируют боль в позвоночнике, а также уменьшают продолжительность утренней скованности и ее выраженность.

НПВП являются лекарствами первой линии и облигатным компонентом комбинированной терапии АС. Положительный эффект в первые 48 ч их приема рассматривается в качестве одного из диагностических критериев этого заболевания, а при их неэффективности вероятность диагноза АС составляет не более 3% [8]. Раньше полагали, что эти препараты не влияют на темпы прогрессирования структурных изменений в позвоночнике, в том числе у тех больных, у которых наблюдается яркий клинический (противовоспалительный) эффект. Однако в последнее время были проведены целенаправленные исследования, которые позволили говорить, что при их применении возможно торможение рентгенологического прогрессирования, т. е. что НПВП обладают болезнью-модифицирующими свойствами (рис. 1) [9].

Как уже говорилось, утренняя скованность является вторым наиболее значимым симптомом АС. Продолжительная и выраженная ригидность служит проявлением высокой активности воспалительного процесса, причем отражает ее в большей степени, чем лабораторные тесты. У больных АС наблюдается и рефлекторное напряжение мышц, которое, в свою очередь, еще больше способствует ограничению подвижности позвоночника, вызванного, прежде всего, структурными изменениями. В этих случаях применение НПВП, наряду с миорелаксантами, увеличивает амплитуду движений в позвоночнике и периферических суставах, что и делает их назначение еще более целесообразным.

К симптом-модифицирующей терапии относятся и глюкокортикоиды (ГК). Стероидная терапия при АС имеет свои особенности. Так, эффективность локальной терапии ГК выше, чем системной. Кроме того, следует отметить более отчетливое положительное влияние ГК на воспалительный процесс в периферических суставах, чем в осевом скелете. Проведение пульс-терапии высокими дозами метипреда дает лишь кратковременный эффект, который длится не более 2–3 нед, что заставляет усомниться в целесообразности ее проведения при АС.

Первостепенное значение симптом-модифицирующей терапии при АС подчеркивается тем обстоятельством, что спектр препаратов, способных замедлить темпы прогрессирования этого заболевания, довольно ограничен. Так, в терапии АС не применяются хинолиновые производные, Д-пеницилламин и соли золота из-за их неэффективности. Что же касается сульфасалазина, то он способствует снижению воспалительной активности в

Рис. 1. Рентгенологическое прогрессирование АС на фоне приема НПВП за 2 года (по индексу mSASSS), менее выраженное в группе непрерывного приема НПВП в сравнении с группой приема НПВП по требованию (n=150)

периферических суставах, но не в позвоночнике, и преимущественно у больных с небольшой давностью заболевания [10]. Это в равной степени относится и к метотрексату. Нет достоверных данных о влиянии базисных противовоспалительных препаратов не только на спондилит, но и на воспалительный процесс в энтезах.

При назначении НПВП следует обращать внимание на его эффективность и переносимость. Хорошо известно, что препараты этой группы отличаются друг от друга больше по своей переносимости, чем по своей эффективности. Препараты, относящиеся к селективным ингибиторам циклооксигеназы (ЦОГ) 2 имеют лучший профиль безопасности, чем традиционные НПВП. К селективным ингибиторам ЦОГ 2 относится Эторикоксиб (Аркоксия) — [5-хлоро-3-(4-метансульфонилфенил)-6-метил-[2,3']-бипиридинил]. Этот препарат представляет собой производное дипиридинила, содержащее (4-метилсульфонил)фенильную группу, связанную с центральным кольцом и обеспечивающую взаимодействие с ЦОГ 2 [11]. В исследованиях цельной крови человека было показано, что эторикоксиб оказывает на ЦОГ 2 примерно в 106 раз более мощное действие, чем на ЦОГ 1, и имеет более выраженную ЦОГ 2 селективность, чем другие НПВП, включая мелоксикам, нимесулид и целекоксиб.

Особенности фармакокинетики эторикоксиба в значительной мере способствуют удобству его применения. После приема внутрь он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, при этом его биодоступность близка к 100%. Максимальная концентрация эторикоксиба в плазме достигает максимума уже через 1 ч после перорального приема [12]. Период полувыведения составляет около 22 ч, что позволяет принимать эторикоксиб 1 раз в день. Важно и то, что препарат, в отличие от многих других НПВП, может приниматься вне зависимости от приема пищи.

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях была показана противовоспалительная

Рис. 2. Сравнительная эффективность этиорикоксиба и напроксена по результатам оценки пациентом боли в спине

тельная и анальгетическая активность этиорикоксиба. Его эффективность доказана при РА, АС, остеоартрозе, остром подагрическом артрите, неспецифических болях в нижней части спины и дисменорее. По первым четырем показаниям он зарегистрирован в Российской Федерации. Противовоспалительные свойства этиорикоксиба были отчетливо продемонстрированы при РА, заболевании, для которого характерна персистенция высокой воспалительной активности. Это исследование было выполнено у большого числа пациентов — в исследование был включен 761 больной РА. На фоне приема этиорикоксиба в дозе 90 мг/сут в течение 12 нед наблюдалось отчетливое уменьшение интенсивности болей в суставах, а также существенное снижение числа припухших суставов, т. е. того показателя, который наиболее адекватно отражает противовоспалительное действие использованного препарата [13].

Исследования этиорикоксиба показали его высокую терапевтическую активность и у больных АС. D. van der Heijde et al. [14] сравнивали эффективность этиорикоксиба с напроксеном (1000 мг/сут) и плацебо, причем больные принимали препарат в дозе 90 и 120 мг/сут. Оказалось, что обе дозы препарата были эквиваленты по своему влиянию на интенсивность боли в позвоночнике и более эффектив-

ны, чем напроксен (рис. 2). Доля больных с хорошим и отличным ответом на терапию этиорикоксибом 90 и 120 мг/сут через 6 нед составила 71,6 и 69,2%, соответственно. У напроксена этот показатель был равен 54,5%, а у плацебо — 25%. Эти данные свидетельствуют о том, что нет существенных преимуществ в назначении высокой дозы этиорикоксиба по сравнению с умеренной.

Важным аспектом применения НПВП является оптимальное соотношение польза/риск, тем более что при АС эту группу препаратов больные получают в течение многих месяцев и даже лет. Нежелательные явления (НЯ), обусловленные применением НПВП, хорошо известны. Прежде всего, это осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ: диспепсия, язвенные поражения, кровотечения и др.) и сердечно-сосудистой системы (задержка жидкости, отеки, повышение артериального давления, тромботические события). Все эти НЯ в той или иной степени присущи всему классу НПВП и обусловлены их механизмом действия. Селективные ингибиторы ЦОГ 2, в силу своего незначительного влияния на конституциональную ЦОГ 1 или его отсутствия, характеризуются улучшенным профилем ЖКТ-переносимости и обладают сравнимым профилем сердечно-сосудистой безопасности.

Безопасность эторикоксиба тщательно изучалась в многочисленных клинических исследованиях. Показано, что он отличается хорошей переносимостью и может с успехом использоваться для длительной терапии ревматических заболеваний. В 12-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании с эндоскопическим контролем сравнивалась переносимость эторикоксиба 120 мг/сут и ибупрофена 2400 мг/сут у 680 больных [15]. Частота возникновения язвенных дефектов у больных, получавших эторикоксиб, была достоверно ниже, чем при использовании ибупрофена (8,1 и 17% соответственно; $p < 0,001$). Назначение эторикоксиба позволяло снизить частоту НЯ со стороны ЖКТ на 50% по сравнению с применением других неселективных НПВП.

В обзоре, выполненном D. Ramey et al. [16], были проанализированы результаты 10 клинических исследований, в которых применялся эторикоксиб в дозе от 60 до 120 мг/сут наряду с другими часто применяющимися НПВП (ибупрофен 2400 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут и напроксен 1000 мг/сут). Лечение получал 5441 больной АС, остеоартрозом (ОА) и РА. Перфорации, язвы и кровотечения на фоне лечения эторикоксибом возникали гораздо реже, чем при использовании неселективных НПВП. Общая частота таких осложнений составила соответственно 1,24 и 2,48% ($p < 0,001$). D. Watson et al. [17] представили обобщенные данные по применению этори-

коксиба и неселективных НПВП у 4782 больных АС, РА, ОА, хроническими болями в нижней части спины. Лечение эторикоксибом в дозе от 60 до 120 мг/сут гораздо реже приводило к отмене препарата из-за диспепсии ($p = 0,007$) и реже приводило к необходимости назначения гастропротективных медикаментов, чем применение диклофенака и напроксена.

Приведенные данные позволяют дать высокую оценку эторикоксибу в терапии АС, что основывается на результатах многочисленных тщательно контролируемых исследований, проведенных у очень большого числа больных. Он характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью при длительном лечении больных АС и другими ревматическими заболеваниями. Важной особенностью препарата является удобство его применения (1 раз в сутки). Его анальгезирующий и противовоспалительный эффекты сравнимы с эффектами при применении высоких доз диклофенака — препарата, являющегося «золотым» стандартом НПВП. Имеющиеся данные убедительно доказывают, что эторикоксиб является альтернативой в лечении воспалительных заболеваний суставов и позвоночника, в частности АС. Эторикоксиб расширяет возможности врача в плане индивидуального подбора эффективной противовоспалительной терапии. Он также показан и больным с риском возникновения желудочно-кишечных НЯ.

ЛИТЕРАТУРА

- Braun J., Bollow M., Remlinger G. et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27-positive and -negative blood donors. *Arthr Rheum* 1998;41:58—67.
- Ward D.D. Health related quality in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthr Care Res* 1999;12:247—55.
- Gran O.T., Skomvoll J.F. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36(7):766—71.
- McGonagle D., Khan M.A., Mazzo-Ortega H. et al. Enthesitis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(4):244—50.
- Dougados M., Dijrmans B., Khan M. et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl. III):40—50.
- Алексеев В.В. Диагностика и лечение болей в спине. *Consilium medicum* 2002;4(2):96—102.
- Chen D.-F., Bianchetti M., Weisendanger M. Motor disturbances. R. Benecke et al. (eds). L., 1987.
- Amor B. Data management in spondylarthropathies. *Rheumatol Eur* 1996;25(3):92—5.
- Wanders A., Heijde D., Landewe R. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthr Rheum* 2005;52(6):1756—65.
- Dougados M., Revel M., Khan M. Spondyloarthropathy treatment: progress in medical treatment, physical therapy and rehabilitation. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:717—36.
- Friesen R.W., Brideau C., Chan C.C. et al. 2-Pyridinyl-3-(4-methylsulfonyl)phenylpyridines: selective and orally active cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 1998;8(19):2777—82.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Аркоксиа (эторикоксиб), 2008. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/arcoxia.htm.
- Greenwald M., Peloso P., Hasler F. et al. Etoricoxib improves pain and function in rheumatoid arthritis patients on background biologic therapy. *Arthr Rheum* 2009; 60(10, Suppl.):606—13.
- Van der Heijde D., Baraf H.S., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis. Results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthr Rheum* 2005;52:1205—16.
- Hunt R.H., Harper S., Watson D.J. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal adverse events. *Am J Gastroenterol* 2003;98:725—33.
- Ramey D.R., Watson D.J., Yu C. et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib versus non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:715—22.
- Watson D.J., Bolognese J.A., Yu C. et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1899—908.