

Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты

Гайдукова И.З., Ребров А.П., Хондкарян Э.В., Апаркина А.В.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Изменение жесткости сосудистой стенки является признаком дисфункции эндотелия и сосудистого ремоделирования на обратимых, доклинических этапах и может быть маркером поражения сердечно-сосудистой системы, в том числе при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Цель исследования — изучение изменений показателей жесткости сосудистой стенки у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (АС) без сердечно-сосудистых заболеваний на фоне краткосрочной и долгосрочной терапии НПВП.

Пациенты и методы. В исследование включено 164 больных АС старше 18 лет. Из них 60 пациентов в рамках исследования КОРОНА в течение 3 мес ежедневно принимали амтолметин гуацил (АМГ), остальные 104 пациента в рамках исследования ПРОГРЕСС получали нимесулид в течение 60 мес не менее 3 раз в неделю (индекс приема НПВП составил 56%). У всех больных изучали показатели жесткости сосудистой стенки (индексы аугментации и скорость пульсовой волны в аорте — PWVAo) исходно, через 3 мес (для получавших АМГ) и через 60 мес (для получавших нимесулид).

Результаты. Исходно активность АС, факторы сердечно-сосудистого риска в группах краткосрочного и долгосрочного наблюдения были сопоставимы. Исходно средние значения индекса аугментации в аорте (AixAo) у пациентов, принимавших АМГ, составили 13,5% [6,08; 22,08], через 3 мес терапии — 14,25% [9,4; 24,25] ($p=0,18$); PWVAo — 7,7 м/с [6,72; 9,41] и 8,46 м/с [7,28; 9,96] соответственно ($p=0,007$). При этом только у 6 (10%) пациентов исходно и у 12 (20%) через 3 мес PWVAo была >10 м/с. В группе больных, длительно принимавших НПВП, AixAo исходно составлял 21,5% [11,08; 34,25], на 12-й неделе — 18,25% [09,33; 26,28] ($p=0,3$); PWVAo исходно достигала 7,6 м/с [6,56; 7,91], на 12-й неделе — 7,8 м/с [7,22; 8,1] ($p=0,12$). При этом исходно PWVAo >10 м/с выявлена у 20 (19,2%) пациентов, а через 60 мес наблюдения и лечения — у 22 (21,15%). Количество пациентов с односторонними изменениями показателей жесткости сосудистой стенки при 3- и 60-месячном приеме НПВП не различалось.

Выводы. На фоне 3-месячной терапии НПВП у больных АС отмечено незначительное повышение PWVAo при отсутствии изменения других показателей жесткости сосудистой стенки. При этом среднее значение PWVAo оставалось в пределах нормы, а повышение ее >10 м/с выявлено только у 20% пациентов. При длительной терапии у больных АС, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, прием НПВП не сопровождался изменением показателей жесткости сосудистой стенки и PWVAo.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; жесткость сосудистой стенки; дисфункция эндотелия; сосудистое ремоделирование; кардиоваскулярная безопасность; амтолметин гуацил; нимесулид; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Хондкарян ЭВ, Апаркина АВ. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Современная ревматология. 2016;10(3):41–46.

Vessel wall stiffness in ankylosing spondylitis patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Khondkaryan E.V., Aparkina A.V.

*V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia
112, Bolshaya Kazach'ya St., Saratov 410012*

Changes in vessel wall stiffness are a sign of endothelial dysfunction and vascular remodeling at reversible, preclinical stages and may be a marker for cardiovascular disease, including in the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Objective: to study changes in vessel wall stiffness indicators in patients with active ankylosing spondylitis (AS) without cardiovascular diseases during short- and long-term therapy with NSAIDs.

Patients and methods. The investigation enrolled 164 AS patients aged older than 18 years. Of them 60 patients took amtolmetin guacil (AMG) daily for 3 months within the framework of the CORONA trial, the other 104 patients received nimesulide at least thrice weekly for 60 months (the index of NSAID use was 56%) within the framework of the PROGRESS study. Vessel wall stiffness indicators (augmentation indices and aortic pulse wave velocity (PWVAo)) were studied in all the patients at baseline and after 3 (for those who took AMG) and 60 (for those who received nimesulide) months.

Results. At baseline, AS activity and cardiovascular risk factors were comparable in the short- and long-term follow-up groups. The mean values of aortic augmentation index (AixAo) in the patients taking AMG were 13.5% [6.08; 22.08] at baseline and 14.25% [9.4; 24.25] after 3 months of therapy ($p=0.18$); PWVAo was 7.7 [6.72; 9.41] and 8.46 [7.28; 9.96] m/sec, respectively ($p=0.007$). At the same time, PWVAo

was >10 m/sec only in 6 (10%) patients at baseline and in 12 (20%) following 3 months. In the group of patients taking NSAIDs long, AixAo was 21.5% [11.08; 34.25] at baseline and 18.25% [09.33; 26.28] at week 12 ($p=0.3$); PWVao was as high as 7.6 [6.56; 7.91] at baseline and 7.8 [7.22; 8.1] m/sec at week 12 ($p=0.12$). The PWVao of >10 m/sec was found in 20 (19.2%) patients at baseline and in 22 (21.15%) after 60 months of follow-up and treatment. The number of patients with unidirectional changes in vessel wall stiffness indicators did not differ in the 3- and 60-month use of NSAIDs.

Conclusion. During 3-month NSAID therapy, the patients with AS showed a slight increase in PWVao in the absence of changes in the other indicators of vessel wall stiffness. At the same time, the mean values of PWVao remained within the normal range and its increase >10 m/sec was detected only in 20% of the patients. Long-term NSAID therapy in AS patients without cardiovascular diseases was unaccompanied by a change in the values of vessel wall stiffness and PWVao.

Keywords: ankylosing spondylitis; vessel wall stiffness; endothelial dysfunction; vascular re-modeling; cardiovascular safety; amtolmetin guacil; nimesulide; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Inna Zurabievna Gaidukova; ubp1976@list.ru

For reference: Gaidukova IZ, Rebrov AP, Khondkaryan EV, Aparkina AV. Vessel wall stiffness in patients with ankylosing spondylitis taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):41–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-41-46>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются лекарственными средствами первой линии при лечении анкилозирующего спондилита (АС) и могут назначаться при этом заболевании длительно [1–3]. В связи с этим особенно важными представляются не только эффективность лечения, но и его безопасность, в том числе для сердечно-сосудистой системы [4–9].

Изучению влияния НПВП на сердечно-сосудистую систему в популяции в целом посвящено большое число работ [10–15]. В то же время исследований сердечно-сосудистой безопасности НПВП у больных АС в краткосрочной и долгосрочной перспективе с анализом особенностей действия отдельных молекул и точными данными об их суммарной дозе немного [16, 17]. Перенос данных, полученных при исследованиях пациентов с одним воспалительным заболеванием суставов, на больных с другой ревматической патологией не всегда обоснован.

Учитывая важность ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматическими заболеваниями, особый интерес представляет изучение начальных, доклинических изменений сердечно-сосудистой системы при приеме НПВП и возможностей применения в клинической практике неинвазивных методов выявления дисфункции эндотелия и сердечно-сосудистого ремоделирования как предикторов сердечно-сосудистых событий.

Целью настоящего исследования явилась оценка изменений показателей жесткости сосудистой стенки у пациентов с активным АС без сердечно-сосудистых заболеваний на фоне краткосрочной и долгосрочной терапии НПВП.

Пациенты и методы. Представлены результаты открытого проспективного 12-недельного исследования КОРОНА («Эффективность и кардиоваскулярная безопасность применения амтолметин гуасила у пациентов с хронической болью в нижней части спины и контролируемой Артериальной гипертензией») и проспективного когортного одноцентрового исследования ПРОГРЕСС («ПРОГрамм мониторинга активности и функционального статуса пациентов со Спондилоартритами в Саратовской области»). Регистрационный номер ЕГИСУ 115021010143 от 10.02.2015 и № 01201376830 от 09.12.2013 соответственно. Исследования одобрены локальным этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

В исследование включено 164 пациента старше 18 лет, отвечавших модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984) [18], которые подписали информированное согласие на участие в нем. Из них 60 больных вошли в исследование КОРОНА, а 104 пациента – в исследование ПРОГРЕСС.

Критерием включения в исследования являлось наличие боли в нижней части спины $\geq 4,0$ балла по визуальной аналоговой шкале. Допускалось наличие контролируемой артериальной гипертензии (АГ), под которой понимали достигнутый и стабильный уровень целевого артериального давления (АД) на фоне постоянной антигипертензивной терапии с обязательным приемом амлодипина. Если пациент получал глюкокортикоиды (ГК), их доза (эквивалентная преднизолону) должна была оставаться стабильной в течение ≥ 2 нед, предшествовавших исходному визиту (день 1) и не превышать 10 мг/сут. Дозы метотрексата – МТ (≤ 25 мг/нед), сульфасалазина – СУЛЬФ ($\leq 3,0$ г/сут), антигипертензивных препаратов, анальгетиков должны были оставаться стабильными в течение ≥ 4 нед, предшествовавших исходному визиту (день 1). В случае приема анальгетиков их доза была стабильной на протяжении всего исследования.

Критериями исключения из исследований были: боль в нижней части спины травматического характера или острая боль в нижней части спины (продолжительностью < 3 мес); любые хронические заболевания в стадии обострения, внутривенное, внутримышечное или интра/периартикулярное введение ГК за ≤ 4 нед до скрининга; наличие противопоказаний к назначению амтолметин гуасила¹ (АМГ) согласно утвержденной инструкции; любая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция на момент обследования; вирусный гепатит В или С, ВИЧ-инфекция; первичный или вторичный иммунодефицит; прием антикоагулянтов, двух дезагрегантов; острые психические заболевания, которые могли повлиять на способность пациента понимать требования исследования; фибромиалгия, алкогольная зависимость или употребление наркотических веществ в течение 12 мес, предшествовавших исследованию; вакцинация живыми вакцинами за ≤ 12 нед до исходного визита; гиперчувствительность к любому компоненту исследуемого препарата; уровень гемоглобина < 85 г/л; число нейтрофи-

¹Найзилат® (ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»).

лов <2000/мкл, число тромбоцитов <125 000/мкл; уровень глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, креатинина сыворотки крови >140 мкмоль/л для женщин или 160 мкмоль/л для мужчин; повышение активности аспаратаминотрансферазы, или аланинаминотрансферазы, или щелочной фосфатазы, или гамма-глутамилтранспептидазы более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы; бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких или гиперреактивность бронхов, поллиноз; другая тяжелая неконтролируемая патология желудочно-кишечного тракта, печеночной, мочевыделительной, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной или эндокринной систем, онкогематологические заболевания.

Все пациенты, включенные в 3-месячное исследование КОРОНА, получали АМГ в суточной дозе 1800 мг в течение 14 дней с последующим переходом на дозу 600 мг/сут (деэскалационная схема).

В исследовании ПРОГРЕСС анализировали данные пациентов с АС, получавших нимесулид² по 200 мг/сут не менее 3 раз в неделю в режиме по требованию в течение 60 мес.

Для определения активности АС рассчитывали индекс активности BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) [19], изучали уровень СРБ, определяемого высокочувствительным методом (вЧСРБ) с применением реактивов фирмы Diasis (аппарат Hitachi). Для определения суммарной дозы принятого нимесулида рассчитывали индекс приема НПВП ASAS (the Assessment of Spondyloarthritis International Society), который составил $54,1 \pm 13,5\%$.

Для оценки жесткости сосудистой стенки изучали свойства пульсовой волны, регистрируемой посредством осциллометрии (Тензиоклиник, «Тензиомед», Венгрия) с расчетом индекса аугментации в аорте (AixAo), ЧСС³-корригированного индекса аугментации плечевой артерии (AixB) и скорости пульсовой волны в аорте (PWVAo).

Статистический анализ выполнен с применением пакетов прикладных программ Statistica SPSS17 и Statistica 8.0 (StatSoft). Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применяли методы Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили — Me [Q_{25} ; Q_{75}]. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли t-критерий Стьюдента для независимых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена). Корреляцию двух нормально распределенных количественных признаков изучали с помощью метода Пирсона, при отклонении распределения от нормального, а также при анализе ассоциации качественных признаков использовали метод Спирмена. Для сравнения достоверности межгрупповых различий количественных значений применяли тест Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [20].

Результаты. По полу, возрасту, длительности и активности заболевания, суммарному расчетному риску фатальных сердечно-сосудистых событий пациенты, принимавшие АМГ и нимесулид, не различались (см. таблицу).

В ходе исследования у 60 больных, получавших АМГ, выявлены следующие изменения жесткости сосудистой стенки: уменьшение AixAo на $\geq 5\%$ у 17 (28,3%); увеличение AixB на $\geq 5\%$ у 17 (28,3%); ускорение PWVAo у 19 (31,7%). Различия с числом больных без изменений указанных показателей недостоверны ($p > 0,05$ для всех случаев).

Изменений средних значений индексов аугментации при назначении АМГ не установлено: AixAo исходно составил 13,5% [6,08; 22,08], в конце исследования — 14,25% [09,4; 24,25] ($p = 0,18$). У больных данной группы обнаружено некоторое повышение PWVAo: исходно она составляла 7,7 м/с [6,72; 9,41], а на 12-й неделе — 8,46 м/с [7,28; 9,96] ($p = 0,007$). При этом PWVAo >10 м/с, считающаяся фактором риска развития сердечно-сосудистых событий, исходно была зафиксирована у 6 (10%) пациентов, а через 3 мес — у 12 (20%); различия недостоверны, $p > 0,05$). Таким образом, на фоне 12-недельной терапии АМГ повышение PWVAo >10 м/с встречалось редко, хотя и отмечено некоторое, в пределах нормы, увеличение средней PWVAo.

В ходе 5-летнего наблюдения за 104 пациентами, принимавшими нимесулид в режиме «по требованию», установлены следующие изменения жесткости сосудистой стенки: уменьшение AixAo на $\geq 5\%$ в 45 (43,3%) случаях; увеличение AixB на $\geq 5\%$ — также в 45 (43,3%); ускорение PWVAo — в 33 (31,7%). Различия с числом больных, у которых отсутствовали изменения указанных показателей, были недостоверны ($p > 0,05$).

Изменения средних значений индексов аугментации при назначении нимесулида не установлено: AixAo составил 21,5% [11,08; 34,25], на 12-й неделе — 18,25% [09,33; 26,28] ($p = 0,3$). При длительной терапии не выявлено изменений и PWVAo: исходно она достигала 7,6 м/с [6,56; 7,91], на 12-й неделе — 7,8 м/с [7,22; 8,1] ($p = 0,12$). PWVAo >10 м/с была выявлена исходно у 20 (19,2%) пациентов, через 60 мес — у 22 (21,15%) (различия недостоверны, $p > 0,05$).

При сравнении числа лиц, у которых зафиксированы однонаправленные изменения индексов аугментации и PWVAo при приеме АМГ в течение 3 мес и нимесулида в течение 60 мес, значимых различий не установлено.

Обсуждение. НПВП являются препаратами первой линии при лечении АС. Их действие ассоциируется со снижением клинической и лабораторной активности заболевания, а также с уменьшением выраженности острого воспаления в опорно-двигательном аппарате и уменьшением темпов прогрессирования его структурного повреждения [1–10]. В то же время прием НПВП может вызывать развитие нежелательных явлений, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек [4–6, 9–12]. Механизмы действия НПВП на желудочно-кишечный тракт хорошо изучены, появляются все новые способы повышения желудочно-кишечной безопасности при лечении этими препаратами, вместе с тем изучение особенностей влияния НПВП на сердечно-сосудистую систему только начинается [21–23].

В настоящей работе мы представили результаты исследования изменений жесткости сосудистой стенки при при-

²Найз® (ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»).

³ЧСС — частота сердечных сокращений.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты, получавшие АМГ (n=60)	Пациенты, получавшие нимесулид (n=104)*
Средний возраст, годы	37,58±11,7	38,2±10,5
Мужчины, n (%)	39 (65)	66 (63,46)
Длительность заболевания, годы	10,2±9,65	12,0±7,2
Индекс SCORE	0,31 [0,04; 0,90]	0,38 [0,07; 1,34]
Курильщики, %	22 (36,7)	48 (46,15)
САД исходно, мм рт. ст.	129,8±15,2	126,6 ±11,3
ДАД исходно, мм рт. ст.	77±7,2	77,7±4,54
Общий ХС, ммоль/л	5,33±1,18	5,39±1,37
АГ, n (%)	41 (68,3)	72 (69,23)
ИМТ, кг/м ²	23,4 [20,07; 28,4]	24,8 [22,2; 27,3]
Прием иАПФ, n (%)	34 (56,7)	41 (39,2)
Прием диуретиков, n (%)	38 (63,3)	48 (46,15)
Прием блокаторов Са-каналов, n (%)	41 (68,3)	72 (69,23)
Прием статинов, n (%)	6 (10)	9 (8,62)
Прием МТ, n (%)	8 (13,3)	15 (14,42)
Прием СУЛЬФ, n (%)	6 (10)	15 (14,42)
Прием преднизолона, n (%)	31 (51,7)	41 (39,42)
Боль в нижней части спины, ЧРШ	5,5 [4,7; 7,0]	5,45 [4,23; 6,87]
Ночная боль в нижней части спины, ЧРШ	5,0 [4,0; 7,0]	5,3 [4,7; 7,1]
BASDAI, баллы	5,2 [4,6; 6,35]	5,4 [4,4; 6,75]

Примечание. * – данные на момент начала наблюдения. САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС – холестерин; ИМТ – индекс массы тела; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала.

менении НПВП. Особенность работы состояла в изучении краткосрочного и длительного влияния терапии НПВП на сосудистую стенку. Для исследований мы выбрали препараты с высокой желудочно-кишечной безопасностью (АМГ и нимесулид), что было обусловлено необходимостью их длительного применения (off-label) [8, 10, 21, 22].

В ходе исследования установлено, что средние значения индексов аугментации сосудистой стенки при применении НПВП не изменяются как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Эти данные согласуются с результатами применения ингибиторов фактора некроза опухоли α , которые указывают на отсутствие значимых изменений жесткости сосудистой стенки у больных АС даже при достижении значимого клинического и лабораторного улучшения [24]. При 3-месячном применении НПВП зафиксировано некоторое повышение PWVAo относительно исходного показателя, но при этом количество пациентов с PWVAo >10 м/с увеличилось незначительно. В исследовании продемонстрировано, что при длительном применении НПВП увеличения PWVAo по сравнению с исходным ее уровнем не наблюдалось. Полученный результат согласуется с данными Тайского регистра

(2015) больных АС: повышение риска сердечно-сосудистых событий в краткосрочной (до 3 мес) перспективе и снижение данного риска ниже популяционного при длительном (>12 мес) применении противовоспалительных средств у данной категории больных [16]. Сходные данные были получены G. Backlund и соавт., которые показали, что при АС повышение риска смерти ассоциируется с редким приемом НПВП [17]. Возможно, полученные нами результаты также отражают процессы, лежащие в основе повышения риска сердечно-сосудистых событий в ранние сроки приема НПВП и уменьшение данного риска при длительном применении препаратов этой группы, скорее всего, за счет уменьшения дисфункции эндотелия на фоне снижения выраженности системного воспаления.

Таким образом, в настоящее время представляется целесообразным измерять PWVAo у пациентов с АС, недавно начавших прием НПВП, как исходно, так и в динамике лечения с оценкой изменения частоты и выраженности сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска в случаях повышения PWVAo. Это поможет определить значение PWVAo для прогноза нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме НПВП.

Выводы:

1. На фоне 3-месячной терапии НПВП у больных АС отмечено незначительное повышение PWVAo при отсутствии изменения других показателей жесткости сосудистой

стенки. При этом среднее значение PWVAo у пациентов оставалось в пределах нормы.

2. Длительный прием НПВП у больных АС без сердечно-сосудистых заболеваний не связан с изменением показателей жесткости сосудистой стенки и PWVAo.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.
- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027.
- Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендации группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(приложение 1):67-74. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring of efficacy and safety (draft recommendation group of experts on the diagnosis and treatment of spondyloarthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl 1):67-74. (In Russ.)].
- Song IH, Poddubny DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):929-38. doi: 10.1002/art.23275.
- Имаметдинова ГР, Чичасова НВ. Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении заболеваний суставов. Русский медицинский журнал. 2015;23(25):1491-5. [Imametdinova GR, Chichasova NV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of diseases of the joints. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(25):1491-5. (In Russ.)].
- Башкова ИБ, Мадьянов ИВ. Анкилозирующий спондилит: диагностические аспекты и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в его лечении (в помощь врачу общей практики). Русский медицинский журнал. 2016;24(2):101-8. [Bashkova IB, Madyanov IV. Ankylosing spondylitis: diagnostic aspects and significance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment (to help the General practitioner). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;24(2):101-8. (In Russ.)].
- Ребров АП, Гайдукова ИЗ, Поддубный ДА. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):100-5. [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Poddubnyi DA. Cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):100-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1281
- Ребров АП, Гайдукова ИЗ, Полянская ОГ, Спицина МЮ. Длительное применение нимесулида в реальной клинической практике: вопросы безопасности. Русский медицинский журнал. 2013;21(9):433-7. [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Polyanskaya OG, Spitsina MYu. Prolonged use of nimesulide in real clinical practice: security issues. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;21(9):433-7. (In Russ.)].
- Anwar A, Anwar IJ, Delafontaine P. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Trends Cardiovasc Med*. 2015 Nov;25(8):726-35. doi: 10.1016/j.tcm.2015.03.006. Epub 2015 Mar 12.
- Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Апаркина АВ, Хондкрян ЭВ. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила (найзилата) у больных анкилозирующим спондилитом: промежуточные результаты исследования КОРОНА. Эффективная фармакотерапия. 2015;(47):4-10. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Aparkina AV, Khondkryan EV. Efficacy and cardiovascular safety of amtolmetin guacil (niseilat) in patients with ankylosing spondylitis: preliminary results of KORONA study. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(47):4-10. (In Russ.)].
- Ljungman C, Kahan T, Schiöler L, et al. The Association between Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Blood Pressure Control in Hypertensive Patients and the Relation to Gender. *J Hypertens*. 2015 Jun;33 Suppl 1:e92. doi: 10.1097/01.hjh.0000467599.09175.0f.
- Layton D, Souverein PC, Heerdink ER, et al. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf*. 2008;31(2):143-58.
- Jajic Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacil in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Nov-Dec;23(6):809-18.
- Coruzzi G, Coppelli G, Spaggiari S, et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacil: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible gastric nitric oxide synthase. *Dig Liver Dis*. 2002 Jun;34(6):403-10.
- Riezzo G, Chiloiro M, Montanaro S. Protective effect of amtolmetin guacil versus placebo diclofenac and misoprostol in healthy volunteers evaluated as gastric electrical activity in alcohol-induced stomach damage. *Dig Dis Sci*. 2001 Aug;46(8):1797-804.
- Tsai WC, Ou TT, Yen JH, et al. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One*. 2015 May 13;10(5):e0126347. doi: 10.1371/journal.pone.0126347. eCollection 2015.
- Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1921-5. doi: 10.1136/ard.2011.151191. Epub 2011 Jul 21.
- van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
- Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа Сфера; 2002. 312 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA software]. Moscow: Media Sfera; 2002. 312 p.]
- Fosbol EL, Folke F, Jacobsen S, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Jul;3(4):395-405. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.861104. Epub 2010 Jun 8.
- Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Акулова АИ, Апаркина АВ. Эффективность и кардиоваскулярная без-

опасность амтолметин гуацила в лечении больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева): окончательные результаты исследования КОРОНА. Фарма-тека. 2016;(7):53-8. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Akulova AI, Aparkina AV. Efficacy and cardiovascular safety of amtolmetin guacil in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (Bechterew's disease): final results of the KORONA study.

Поступила 01.08.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Farmateka. 2016;(7):53-8. (In Russ.)].
23. Гайдукова ИЗ, Маслянский АЛ, По-лянская ОЛ и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты многоцентрово-го исследования). Клиницист. 2015;9(3):28-33. [Gaidukova IZ, Maslyanskii AL, Polyanskaya OL, et al. Arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis (results of a multicenter study).

Klinitsist. 2015;9(3):28-33. (In Russ.)].
24. Mathieu S, Pereira B, Couderc M, et al. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treat-ment for 6 and 12 months. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):204-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes272. Epub 2012 Oct 13.