



Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила (Найзилата) у больных анкилозирующим спондилитом: промежуточные результаты исследования КОРОНА

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

Адрес для переписки: Инна Зурабиевна Гайдукова, ubp1976@list.ru

Цель исследования: оценить эффективность и кардиоваскулярную безопасность амтолметин гуацила у больных анкилозирующим спондилитом (АС) с интенсивной болью в нижней части спины.

Материал и методы. В исследование включено 48 пациентов с диагностированным АС и болью в нижней части спины 4 см и более по визуальной аналоговой шкале. Средний возраст участников – $38,2 \pm 7,2$ года. Количество мужчин – 26 (54,16%). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе артериальной гипертензии – 28 и 20 человек соответственно. В обеих группах терапия проводилась по схеме: амтолметин гуацил в дозе 1800 мг/сут в течение 14 дней, затем в дозе 600 мг/сут в течение 16 дней (дескалационная терапия). Эффективность лечения оценивалась по количеству пациентов, достигших на второй неделе снижения интенсивности боли на 2 балла и более по числовой рейтинговой шкале, кардиоваскулярная безопасность – по частоте случаев развития стенокардии, фатального/нефатального инфаркта миокарда или внезапной коронарной смерти, острого нарушения мозгового кровообращения, фатального/нефатального инфаркта мозга. Тривжды зафиксированное повышение артериального давления на 20 мм рт. ст. и более относительно исходных значений считалось первичной конечной точкой.

Результаты. У 41 пациента на второй неделе зафиксировано снижение боли в нижней части спины. К четвертой неделе достигнутый результат сохранился. Кардиоваскулярные события зафиксированы не были, за исключением повышения/дестабилизации артериального давления ко второй неделе у 6 (12,5%) пациентов (у двух человек из первой группы и четырех из второй).

Выводы. Прием амтолметин гуацила в дозе 1800 мг/сут способствует уменьшению боли в спине у пациентов с АС. Последующее применение препарата в дозе 600 мг/сут позволяет сохранить клинический результат, достигнутый на более высоких дозах. Кардиоваскулярные события в течение 30 дней не зафиксированы, за исключением артериальной гипертензии. У части больных с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (повышенная масса тела, отягощенная наследственность по артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, курение) прием высоких доз амтолметин гуацила привел к повышению/дестабилизации артериального давления ко второй неделе, что потребовало назначения/коррекции антигипертензивной терапии, но не отмены нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, боль в нижней части спины, нестероидные противовоспалительные препараты, амтолметин гуацил, кардиоваскулярная безопасность



Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первой линии для лечения анкилозирующего спондилита (АС) [1, 2]. В отличие от других заболеваний позвоночника и суставов, требующих назначения противовоспалительной терапии, при данном заболевании НПВП назначаются длительно, в постоянном режиме [3]. Подобранный подход обусловлен способностью НПВП замедлять рентгенографическое прогрессирование АС именно при длительном применении [4, 5]. В настоящее время обсуждается возможность назначения НПВП при АС даже в отсутствие боли и скованности.

Постоянный режим применения НПВП ассоциируется с развитием класс-специфических нежелательных явлений, среди которых наибольшего внимания заслуживают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта [6], сердечно-сосудистой системы [7, 8] и почек. Для уменьшения риска желудочно-кишечных осложнений в клинической практике до недавнего времени применяли либо неселективные ингибиторы циклооксигеназы 2 с ингибиторами протонной помпы, либо селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 с ингибиторами протонной помпы или без них.

В 2013 г. в России зарегистрирован препарат из группы НПВП – амтолметин гуацил (Найзилат®, Dr. Reddy's Laboratories, LTD), обладающий гастропротективным эффектом, обусловленным активацией желудочной NO-синтетазы. Это позволило расширить возможности профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [9–12]. Однако эффективность амтолметин гуацила (АМГ) у пациентов с АС и его кардиоваскулярная безопасность не изучены [13]. В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка эффективности и кардиоваскулярной безопасности АМГ

у больных АС с интенсивной болью в нижней части спины.

В статье представлены промежуточные результаты исследования КОРОНА (эффеКтивность и кардиОваскулярная безопасность применения амтОлметин гуацила у пациЕнтов с хронической болью в нижней части спины и контролируемой Артериальной гипертензией). Это открытое проспективное 12-недельное исследование. Регистрационный номер ЕГИСУ 115021010143 от 10.02.2015. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Материал и методы

В исследование включено 48 пациентов старше 18 лет, отвечавших модифицированным Нью-Йоркским критериям АС и подписавших информированное согласие на участие [14]. Критерий включения – боль в нижней части спины, оцениваемая по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 4 см и более. Допускалось наличие в анамнезе контролируемой артериальной гипертензии. Если пациент принимал глюкокортикостероиды, их доза (эквивалентная преднизолону) не должна была превышать 10 мг/сут и должна была быть стабильной в течение двух или более недель до начала исследования. В случае приема метотрексата, сульфасалазина, антигипертензивных препаратов их доза не должна была изменяться в течение четырех недель и более до начала исследования, анальгетиков – в течение недели.

Критерии исключения:

- боль в нижней части спины травматического характера или острая боль длительностью менее трех месяцев;
- участие в других клинических исследованиях менее чем за четыре недели или пять периодов полувыведения применявшегося препарата (по принципу «что больше») до начала исследования;

- внутривенное, внутримышечное или интра/периартикулярное применение глюкокортикостероидов за четыре недели и менее до обследования;
- язва пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки или кишечника или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;
- ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда или мозга, преходящие нарушения мозгового кровообращения, сердечная недостаточность (функциональные классы III–IV NYHA);
- большие хирургические вмешательства (например, на грудной и брюшной полости) менее чем за 12 недель до скрининга;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в период обострения;
- нарушение свертываемости крови;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- врожденный дефицит лактазы;
- непереносимость лактозы;
- глюкозно-галактозная мальабсорбция;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- любая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция на момент обследования;
- интеркуррентные, клинически значимые инфекционные заболевания в анамнезе;
- инфекции, потребовавшие применения антибактериальной терапии менее чем за четыре недели до начала исследования;
- хронические инфекции, такие как вирусный гепатит В или С, ВИЧ-инфекция;
- первичный или вторичный иммунодефицит;
- прием антикоагулянтов, двух дезагрегантов;
- острые психические заболевания в анамнезе, которые могли повлиять на способность паци-



ента понимать требования исследования;

- фибромиалгия;
- алкогольная зависимость или употребление наркотических веществ в течение 12 месяцев, предшествовавших исследованию;
- вакцинация живыми вакцинами менее чем за 12 недель до начала исследования;
- гиперчувствительность к любому компоненту исследуемого препарата;
- снижение уровня гемоглобина < 85 г/л, числа нейтрофилов < 2000 /мкл, уровня тромбоцитов $< 125\ 000$ /мкл;
- уровень глюкозы крови натощак ≥ 7 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 три раза относительно верхней границы нормы.

Указание на наличие бронхиальной астмы, хронической obstructивной болезни легких или гиперреактивности бронхов, полиноза, другой тяжелой неконтролируемой патологии желудочно-кишечного тракта, печени, мочевыделительной, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной или эндокринной систем также стало критерием исключения из исследования.

Участники были разделены на две группы. Первая группа ($n=28$) – пациенты с артериальной гипертензией, контролируемой амлодипином, вторая ($n=20$) – пациенты без артериальной гипертензии.

Средний возраст участников – $38,2 \pm 7,2$ года, количество мужчин – 26 (54,16%), длительность заболевания – $10,2 \pm 5,5$ года. В первой группе средний возраст больных – $43,4 \pm 8,3$ года, количество мужчин – 17 (60,7%), длительность заболевания – $12,1 \pm 6,7$ года. Во второй группе средний возраст пациентов составил $37,8 \pm 8,8$ года, количество мужчин – 9 (45%), длительность заболевания – $8,8 \pm 7,2$ года.

Все участники получали АМГ в дозе 1800 мг/сут в течение 14 дней, в следующие 16 дней – в дозе 600 мг/сут (деэскалационная схема терапии). Первичной конечной точкой при оценке эффективности АМГ стало число пациентов, достигших уменьшения интенсивности боли в нижней части спины на 2 балла и более по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) через две недели терапии, кардиоваскулярной безопасности – развитие стенокардии, фатальный/нефатальный инфаркт миокарда или внезапная коронарная смерть, острое нарушение мозгового кровообращения, фатальный/нефатальный инфаркт мозга в период исследования. Трижды зафиксированное повышение артериального давления (АД) на 20 мм рт. ст. и более относительно исходных значений считалось первичной конечной точкой. Вторичные конечные точки при оценке эффективности – улучшение оценки общей боли, ночной боли по ЧРШ на второй и четвертой неделе, кардиоваскулярной безопасности – интенсификация антигипертензивной терапии: увеличение дозы принимаемого ранее препарата или добавление других антигипертензивных препаратов.

Статистический анализ выполнен с применением пакетов прикладных программ Statistica SPSS17.

Результаты

По возрасту и полу пациентов обе группы были сопоставимы.

Исходно боль в нижней части спины по ВАШ в обеих группах оценена в $5,7 \pm 2,2$ см (см. рисунок), в первой и второй группах – в $6,2 \pm 1,8$ и $5,9 \pm 2,2$ см соответственно ($p > 0,05$).

Первичной конечной точкой (уменьшение боли на 2 балла и более) достиг 41 пациент: 16 больных из второй группы и 25 из первой. Через две недели боль в нижней части спины в двух группах снизилась в среднем до $3,2 \pm 1,1$ см, в первой и второй группах – до $3,4 \pm 0,9$ и $3,5 \pm 0,8$ см

NB

Фармакодинамика амтолметин гуацила

Амтолметин гуацил – НПВП, неселективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ). АМГ является предшественником толметина. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, обладает гастропротективным эффектом. Подавляет провоспалительные факторы, снижает агрегацию тромбоцитов, угнетает ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает образование простагландинов (ПГ) (в том числе в очаге воспаления), подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. Уменьшает проницаемость капилляров, стабилизирует лизосомальные мембраны, тормозит синтез или инактивирует медиаторы воспаления (ПГ, гистамин, брадикинины, цитокины, факторы комплемента). Блокирует взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, восстанавливает нарушенную микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления. Влияет на таламические центры болевой чувствительности, снижает концентрацию биогенных аминов, обладающих альгогенными свойствами, увеличивает порог болевой чувствительности рецепторного аппарата. Устраняет или уменьшает интенсивность болевого синдрома, уменьшает утреннюю скованность и отеки, увеличивает объем движений в пораженных суставах через четыре дня лечения



соответственно. Через четыре недели степень боли была оценена в $3,3 \pm 0,76$, $3,2 \pm 0,8$ и $3,2 \pm 0,65$ см соответственно. Все показатели второй и четвертой недели статистически значимо отличались от исходных ($p < 0,05$), различия между показателями второй и четвертой недели были недостоверными ($p > 0,05$).

За 30 дней исследования не было зафиксировано развития стенокардии, фатального/нефатального инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, острого нарушения мозгового кровообращения, фатального/нефатального инфаркта мозга. Ко второй неделе терапии у 6 (12,5%) пациентов наблюдалась дестабилизация АД. Четверо из них не имели артериальной гипертензии в анамнезе. Всем пациентам выполнена коррекция/назначение гипотензивной терапии. Отмены АМГ не потребовалось. В дальнейшем коррекции/назначения антигипертензивной терапии также не потребовалось.

У пациентов с развившейся артериальной гипертензией отмечались повышенный индекс массы тела (ИМТ) – в среднем $28,1 \text{ кг/м}^2$, отягощенная наследственность по артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, все пациенты с дестабилизацией АД курили. Участники, у которых не развились кардиоваскулярные осложнения, были моложе – $34,66 \pm 7,4$ против $44,3 \pm 8,8$ года, имели меньший ИМТ – $24,4 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$). Интересно, что повышение АД ощущал только один пациент с впервые диагностированной артериальной гипертензией, в отношении остальных повышение АД установлено в результате планового мониторинга.

Исходно систолическое АД в обеих группах составило $123 \pm 11,2$ мм рт. ст., через две недели – $124,5 \pm 12,1$ мм рт. ст., через четыре – $124,2$ мм рт. ст. Исходно в первой группе систолическое АД равнялось $127 \pm 11,2$ мм рт. ст., во второй – $123,1 \pm 6,7$ мм рт. ст. Через две недели в первой группе оно составило $126 \pm 12,1$ мм рт. ст., через

четыре – $125,2$ мм рт. ст. Этот показатель во второй группе был равен $123,6 \pm 9,1$ и $121 \pm 8,8$ мм рт. ст. соответственно.

Исходно диастолическое АД составило $77 \pm 7,2$ мм рт. ст., через две недели – $74,5 \pm 6,1$ мм рт. ст., через четыре – $71,2$ мм рт. ст.

Обсуждение результатов

НПВП высокоэффективны при лечении АС [15–17]. Необходимо отметить, что современные исследования показывают одинаковую эффективность всех существующих препаратов [18]. В этой связи продемонстрированная клиническая эффективность АМГ была ожидаемой и предсказуемой. Однако имеются исследования, доказывающие как большую эффективность высоких доз НПВП при АС, так и равную эффективность высоких и низких доз [19]. Ранее, на примере эторикоксиба, мы показали эффективность разных режимов дозирования НПВП у больных АС [20, 21]. В настоящем исследовании была применена другая схема лечения – деэскалационная. Результаты свидетельствуют, что после достижения клинического улучшения на высоких дозах препарата положительный результат можно поддерживать на более

низких дозах. Применение более низких доз потенциально может ассоциироваться с меньшим риском развития осложнений (для ряда НПВП ранее была показана дозозависимость осложнений, развивающихся со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы) и фармакоэкономической выгодой. Важно подчеркнуть, что поддерживающую терапию низкими дозами НПВП после интенсивной начальной терапии ранее вообще не применяли.

Другим аспектом работы стало изучение кардиоваскулярной безопасности АМГ, в том числе у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией. Подобная постановка вопроса обусловлена тем, что каждая молекула НПВП обладает собственным профилем кардиоваскулярной безопасности, а каждое ревматическое заболевание характеризуется собственным кардиоваскулярным риском [22–24]. Известно, что эторикоксиб и диклофенак натрия обладают большим кардиоваскулярным риском, чем целекоксиб или напроксен, а у больных АС выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем у их здоровых ровесников [22].

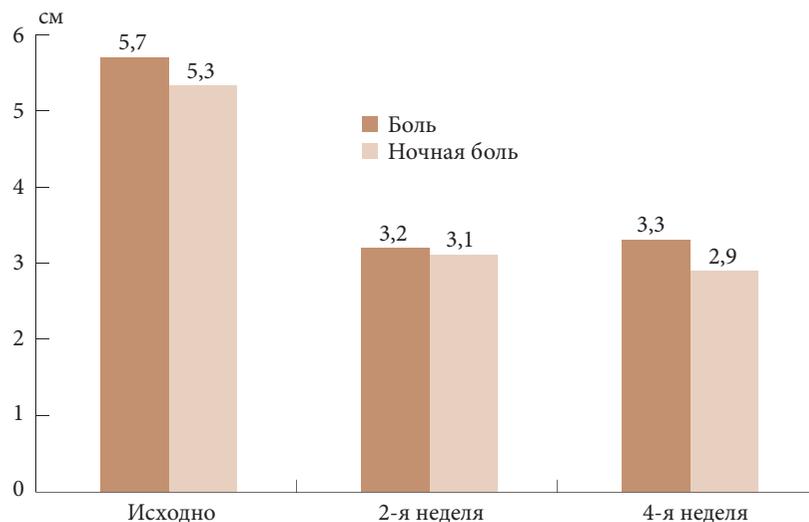


Рисунок. Динамика боли в нижней части спины по ВАШ у больных АС на фоне терапии АМГ



В течение двух недель приема высоких доз АМГ кардиоваскулярные события (инфаркты миокарда и мозга, внезапная сердечная смерть, развитие/прогрессирование сердечной недостаточности) у больных АС не зафиксированы. Вместе с тем у части пациентов (12,5%) имела место дестабилизация АД, потребовавшая коррекции лечения, но не отмены препарата. Тот факт, что пятеро пациентов из шести не ощутили повышения АД, может свидетельствовать о существовавшей у них гипертензии, выявленной в ходе мониторинга. Кроме того, хотя различия не достигли статистической значимости, дестабилизация АД чаще наблюдалась у пациентов без артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия впервые была диагностирована у больных АС с повышенным сердечно-сосудистым риском. Это пациенты старшего возраста, курящие и с отягощенной наследственностью по артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

Интересно, что после двухнедельной терапии АД оставалось стабильным у всех пациентов. С одной стороны, это может быть следствием уменьшения дозы препарата, с другой – свидетельством того, что первые две недели лечения НПВП являются самыми опасными для дестабилизации АД и пациенты нуждаются в более тщательном его мониторинге именно в этот период.

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- 1) АМГ в дозе 1800 мг/сут эффективно уменьшает боли в спине у пациентов с АС;
- 2) применение АМГ в дозе 600 мг/сут позволяет сохранить клинический результат, достигнутый при применении высоких доз;
- 3) кардиоваскулярные события на фоне приема АМГ в течение 30 суток не зафиксированы;
- 4) у части больных с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (повышенная масса тела, отягощенная

наследственность по артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, курение) применение высоких доз АМГ приводит к повышению/дестабилизации АД, что требует назначения/коррекции антигипертензивной терапии, но не отмены НПВП.

Заключение

АМГ в краткосрочной перспективе является эффективным средством для снижения боли в нижней части спины у больных АС, в том числе при наличии контролируемой артериальной гипертензии. Пациентам с высоким кардиоваскулярным риском необходим мониторинг АД как минимум в первые две недели лечения и при применении высоких доз препарата. Средне- и долгосрочная клиническая эффективность и безопасность АМГ нуждаются в дальнейшем изучении, как и способность препарата влиять на метаболизм костной ткани и прогрессирование структурных изменений. ☉

Литература

1. 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. Vol. 42. № 4. P. 654–664.
2. Mandl P., Navarro-Compán V., Terslev L. et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 7. P. 1327–1339.
3. Poddubnyy D., Conrad K., Haibel H. et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 12. P. 2137–2143.
4. Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al. Influence of NSAIDs intake on the radiographic spinal progression over two years in patients with early axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. Suppl. 3. P. 128.
5. Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al. Rates and predictors of radiographic spinal progression over two years in patients with early axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. Suppl. 3. P. 327.
6. Layton D., Sovereign P.C., Heerdink E.R. 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. Vol. 31. № 2. P. 143–158.
7. Ljungman C., Kahan T., Schiöler L. et al. 7b.02: The association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure control in hypertensive patients and the relation to gender // J. Hypertens. 2015. Vol. 33. Suppl. 1. P. e92.
8. Tsai W.C., Ou T.T., Yen J.H. 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. Vol. 10. № 5. P. e0126347.
9. Jajić Z., Malaise M., Nekam K. et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2005. Vol. 23. № 6. P. 809–818.
10. Coruzzi G., Coppelli G., Spaggiari S. et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible gastric nitric oxide synthase // Dig. Liver Dis. 2002. Vol. 34. № 6. P. 403–410.
11. Riezzo G., Chiloiro M., Montanaro S. Protective effect of amtolmetin guacyl versus placebo diclofenac and misoprostol in healthy volunteers evaluated as gastric electrical activity in alcohol-induced stomach damage // Dig. Dis. Sci. 2001. Vol. 46. № 8. P. 1797–1804.
12. Lazzaroni M., Anderloni A., Bianchi Porro G. The effects on gastroduodenal mucosa of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug, amtolmetin-guacyl, versus piroxicam in healthy volunteers: a short-term, double-blind, endoscopically con-

ПЕРВЫЙ НПВП С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА



 **Найзилат**[®]
АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ
таблетки 600 мг, 20 таблеток в упаковке



- trolled study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001. Vol. 13. № 7. P. 833–839.
13. Anwar A., John Anwar I., Delafontaine P. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs // Trends Cardiovasc. Med. 2015. pii: S1050-1738(15)00079-1.
 14. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria // Arthritis Rheum. 1984. Vol. 27. № 4. P. 361–368.
 15. Smolen J.S., 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. Vol. 73. № 1. P. 6–16.
 16. Sieper J., Lenaerts J., Wollenhaupt J. et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Pt. 1 // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 1. P. 101–107.
 17. Song I.H., Poddubnyy D.A., Rudwaleit M., Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 58. № 4. P. 929–938.
 18. 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. Vol. 70. № 6. P. 896–904.
 19. Van der Heijde D., Da Silva J.C., Dougados M. et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. № 12. P. 1572–1577.
 20. Gaydukova I.Z., Rebrov A.P. Efficiency and safety of different etoricoxib regimens in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis // Ter. Arkh. 2015. Vol. 87. № 3. P. 77–82.
 21. Gaidukova I.E., Rebrov A.P., Nam I.F., Kirsanova N.V. Etoricoxib in the treatment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis // Ter. Arkh. 2014. Vol. 86. № 12. P. 42–47.
 22. Poddubnyy D.A., Rebrov A.P. Routine and new risk factors for cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis (Bechterev's disease) // Ter. Arkh. 2007. Vol. 79. № 5. P. 20–24.
 23. Rebrov A.P., Nikitina N.M. Risk factors of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis // Klin. Med. (Mosk.). 2008. Vol. 86. № 2. P. 56–59.
 24. Rebrov A.P., Nikitina N.M., Gaidukova I.Z. Cardiovascular risk factors in psoriatic and rheumatoid arthritis // Ter. Arkh. 2011. Vol. 83. № 5. P. 20–24.

Efficacy and Cardiovascular Safety of Amtolmetin Guacil (Niselat) in Treatment of Patients with Ankylosing Spondylitis: KORONA Interim Results

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

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy

Contact person: Inna Zurabiyevna Gaydukova, ubp1976@list.ru

Objective: to evaluate efficacy and cardiovascular safety of amtolmetin guacil in patients with ankylosing spondylitis (AS) associated with intense low back pain.

Materials and Methods. In the study there were recruited 48 patients (26 males, 54.16%) with verified AS and low back pain (score ≥ 4 , according to the visual analogue scale). Average age of patients was 38.2 ± 7.2 years. Patients were divided into two groups depending on anamnestically present/absent arterial hypertension: 28 and 20 persons, respectively. Therapy of patients from both groups included amtolmetin guacil at dose of 1800 mg/day for 14 days, then – at lower dose of 600 mg/day for 16 days (de-escalation therapy). Therapeutic efficacy was assessed by quantifying number of patients, which by week 2 had decreased intensity of low back pain by score ≥ 2 (according to the visual analogue scale), cardiovascular safety – by incidence of developing angina pectoris, lethal/non-lethal myocardial infarction or sudden cardiac death, acute cerebrovascular accident, and lethal/non-lethal cerebral infarction. Primary endpoint was considered as a time point when arterial blood pressure elevated by ≥ 20 mm Hg compared to baseline values was registered three times.

Results. It was found that on week 2 41 patients were shown to have ameliorated low back pain. This effect was sustained by week 4. Cardiovascular events were not observed excepting increased/destabilized arterial hypertension observed by week 2 in 6 (12.5%) patients (two persons from group 1 and four persons from group 2).

Conclusions. Use of amtolmetin guacil at dose of 1800 mg/day substantially contributes to ameliorating back pain in patients with AS. Subsequent administration of the drug at dose of 600 mg/day allows to preserve clinical result obtained after using it at higher dose. No 30-day cardiovascular events were documented after therapy excepting arterial hypertension. Some patients with increased risk of cardiovascular diseases (overweight, family history of arterial hypertension and ischemic heart disease, smoking) receiving high doses of amtolmetin guacil were found to result in increase/destabilized arterial blood pressure by the end of the 2nd week, which required administration/correction of anti-hypertensive therapy, but not withdrawing NSAID.

Key words: ankylosing spondylitis, low back pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, amtolmetin guacil, cardiovascular safety