



<sup>1</sup> Российская  
медицинская академия  
непрерывного  
профессионального  
образования

<sup>2</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

# Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении спондилоартритов

А.А. Годзенко, к.м.н.<sup>1</sup>, М.В. Годзенко<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Алла Александровна Годзенко, allal106@mail.ru

Для цитирования: Годзенко А.А., Годзенко М.В. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении спондилоартритов // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 23. С. 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-23-6-10

*Рассмотрены клинические особенности спондилоартритов (СпА). Обосновано применение нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве средств первой линии для лечения СпА, а также их влияние на рентгенологическое прогрессирование сакроилеита и спондилита. Представлены данные о высокой противовоспалительной эффективности и хорошей переносимости нимесулида у пациентов с СпА.*

**Ключевые слова:** спондилоартриты, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, эффективность, переносимость

**С**пондилоартриты (СпА) – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [1]. К особенностям СпА относятся серонегативность по ревматоидному фактору, поражение крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, вовлечение энтезисов. В отличие от ревматоидного артрита (РА)

артрит при СпА характеризуется асимметричным поражением преимущественно суставов нижних конечностей. В ряде случаев наблюдается дактилит – вовлечение трех суставов одного пальца в сочетании с параартикулярными явлениями, что свойственно псориатическому артриту, для которого дактилит является диагностическим критерием [2]. При СпА наряду со скелетными отмечаются внескелетные поражения, с которыми ассоциируются увеит,

аортит, энтероколит, нефрит. Несомненно, СпА, как и большинство ревматических заболеваний, носит системный характер. Поражение опорно-двигательного аппарата и других органов имеет общую генетическую и иммунологическую основу. Предрасположенность к развитию спондилита и других проявлений СпА связана с носительством антигена гистосовместимости HLA-B27, который наиболее часто обнаруживают при анкилозирующем спондилите (АС) и других СпА [3].

Закономерно, что подходы к лечению РА и СпА различаются. Это, в частности, относится к рекомендациям по использованию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Для РА эти препараты являются исключительно симптоматическими. В соответствии с российскими и международными рекомендациями по лечению РА, НПВП не влияют на прогрессирование суставной деструкции, частота развития ремиссии на фоне монотерапии НПВП низкая (< 2,3%), при до-



стижении эффекта на фоне базисной терапии следует максимально уменьшить дозу НПВП [4].

При лечении СпА, особенно АС, НПВП остаются препаратами первой линии, несмотря на активное внедрение генно-инженерных биологических препаратов [4]. Действие НПВП настолько отчетливо, что это служит одним из критериев для постановки диагноза СпА [5]. На традиционную терапию НПВП хорошо отвечает большинство пациентов с АС. Эти препараты позволяют добиться уменьшения выраженности боли в позвоночнике и энтезисах, снижения лабораторных показателей воспалительной активности. В отличие от РА системное применение глюкокортикостероидов (ГКС) при СпА редко бывает достаточно эффективным, особенно при преобладании воспалительного процесса в осевом скелете.

Эффективность НПВП при СпА подтверждена в многочисленных исследованиях. Согласно результатам исследования INFAST, пациенты с активным ранним (не более трех лет) аксиальным СпА через 28 недель лечения напроксеном 1000 мг/сут достигли ответа по ASAS 20 (Assessment of SpondyloArthritis International Society) в 72,5% случаев, ASAS 40 – в 56,9% [6].

Роль НПВП в лечении аксиального СпА подтверждена в Кокрановском обзоре [7]. F.P. Kroon и соавт. проанализировали результаты 39 исследований в отношении данной патологии. Среди них было 35 рандомизированных контролируемых исследований, в которых эффективность и переносимость НПВП, как традиционных, так и селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), сравнивали с таковыми плацебо. Установлен достоверно более значимый эффект НПВП по всем параметрам, включая боль в позвоночнике, оцениваемую по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). При этом зна-

чимых различий по эффективности между традиционными НПВП и селективными ингибиторами ЦОГ-2 выявлено не было [8, 9].

Следует отметить, что, несмотря на риск развития нежелательных явлений, ассоциированных с длительным приемом НПВП, для пациентов с АС польза от их применения несомненно превосходит потенциальный вред. В частности, G. Bakland и соавт. при оценке стандартизованного показателя смертности у 677 больных АС установили, что снижение выживаемости наряду с показателями воспалительной активности и нарушением трудоспособности достоверно связано с нерегулярным приемом НПВП [10]. Аналогичные данные получены N. Haroon и соавт. на большой когорте пациентов с АС. Так, при определении факторов риска сердечно-сосудистой смерти оказалось значимым отсутствие достаточной экспозиции НПВП [11].

НПВП также способны положительно влиять на рентгенологическое прогрессирование сакроилеита и спондилита, что было подтверждено в ряде исследований. Впервые об этом сообщили в 2004 г. A. Wanders и соавт., проспективно изучавшие влияние длительной терапии НПВП на рентгенологические проявления АС [12]. В исследование было включено 215 пациентов. Одной группе рекомендовали принимать НПВП постоянно, другой – по мере необходимости. Наблюдение продолжалось в течение двух лет. В динамике оценивали рентгенограммы шейного и поясничного отделов позвоночника, а также активность АС, функцию позвоночника и частоту нежелательных явлений. В среднем рентгенологические изменения были достоверно меньше у пациентов, принимавших НПВП постоянно. При этом существенных различий в клинической активности АС и частоте нежелательных явлений между группами не выявлено.

Исследование немецкой когорты с аксиальным СпА (n = 164), проводившееся D. Poddubnyu и соавт.

в течение двух лет, свидетельствует, что высокий индекс приема НПВП ( $\geq 50$ ) связан с меньшей скоростью рентгенологического прогрессирования, оцениваемой с помощью mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) [13].

В работе F. Kroon и соавт. сопоставлялись эффекты непрерывного использования НПВП и в режиме «по требованию» [14]. Замедление рентгенологического прогрессирования в группе постоянного применения препаратов ассоциировалось с высокими показателями С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Пациенты, у которых отмечалась высокая скорость оседания эритроцитов, имели более высокий счет структурной прогрессии. В то же время регрессионный анализ показал, что постоянный прием НПВП снижал влияние воспаления на рентгенологическое прогрессирование.

Длительное применение НПВП эффективно также в отношении уменьшения костного отека крестцово-подвздошных суставов у пациентов с ранним аксиальным СпА. В исследовании M. Tang и соавт. [15] терапевтическая доза НПВП назначалась после проведения магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных суставов. В дальнейшем ее проводили через 24 и 48 недель. К концу наблюдения по результатам магнитно-резонансной томографии у 30,3% больных костный отек не выявлен, у 75,8% изменения были минимальными. При этом к концу исследования величина ASDAS снизилась с  $3,1 \pm 1,0$  до  $2,1 \pm 1,0$  ( $p < 0,001$ ).

Аналогичные данные получены Д.Г. Румянцевой и соавт. на российской когорте больных аксиальным СпА. У пациентов наряду с другими параметрами оценивали рентгенологическое прогрессирование сакроилеита в зависимости от режима приема НПВП [16]. На каждом визите рассчитывали индекс приема НПВП [17].



Установлено, что в отсутствие прогрессирования сакроилеита индекс НПВП был выше, чем при прогрессировании.

Как отмечалось ранее, мишенью НПВП при СпА являются не только позвоночник и суставы, но и другие органы, в которых протекает воспаление, в том числе органы зрения. НПВП играют существенную роль в комплексном лечении увеита, что имеет теоретическое обоснование. В ряде исследований подтвержден повышенный уровень простагландинов, в том числе простагландина E<sub>2</sub>, в структурах глаза у больных увеитами [18].

Являясь медиаторами воспаления, простагландины усиливают экссудацию и гиперемия в тканях глазного яблока, вызывают сокращение сфинктера зрачка. Под действием медиаторов воспаления изменяется проницаемость гематофтальмического барьера, что может способствовать развитию отека макулы. В связи с этим при воспалительных заболеваниях глаз закономерно использование препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, а именно НПВП. Препараты данной группы применяются для лечения увеита как местно (в виде капель), так и системно. При остром увеите своевременное назначение НПВП наряду с применением мидриатиков, периокулярных инъекций ГКС позволяет быстро уменьшить воспаление, количество клеток в передней камере глаза, отек радужки и боль. Особенно важны НПВП при лечении рецидивирующего увеита, свойственного для СпА. Пациентам, у которых атаки увеита повторяются два раза и более в год, рекомендуется продолжительный прием НПВП и базисных противовоспалительных препаратов, чаще всего сульфасалазина. Длительная комбинированная терапия этими препаратами позволяет предотвратить повторные обострения увеита у больных АС и другими СпА. V.M. Fiorelli и соавт. ретроспективно оценили у 59 пациентов с рецидивирующе-

щим передним увеитом частоту обострений до лечения и на фоне приема НПВП в течение 21 месяца [19]. Частота рецидивов увеита снизилась с 2,84 до 0,53 пациенто-лет. Это позволило авторам сделать вывод о влиянии НПВП на предотвращение атак увеита. Выбор НПВП обусловлен индивидуальными особенностями пациента (возраст, наличие коморбидности и т.д.). Учитывая необходимость проведения длительной терапии, следует обеспечить не только противовоспалительный эффект, но и хорошую переносимость.

В соответствии с российскими и международными рекомендациями по применению НПВП, все препараты в эквивалентных дозах имеют сходную эффективность и различаются преимущественно переносимостью [20]. При повышенном риске осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта предпочтительно назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2, безопасность которых подтверждена результатами многих клинических исследований. Так, в исследовании А.Е. Каратеева и соавт., выполненном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, оценивалась безопасность нимесулида у 42 больных ревматическими заболеваниями с язвами или множественными эрозиями желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе [21]. Пациенты были рандомизированы на группы терапии. Одни получали нимесулид 200 мг/сут, другие – диклофенак в форме свечей 100 мг/сут в сочетании с ранитидином. Исходно и через 12 недель лечения проводилась эзофагогастродуоденоскопия. Рецидивы язв, а также эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки в группе диклофенака фиксировали достоверно чаще, чем в группе нимесулида, что свидетельствует о большей безопасности нимесулида у пациентов, имеющих в анамнезе эрозивно-язвенные повреждения желудочно-кишечного тракта.

Хорошая переносимость, а также отчетливый противовоспалительный и обезболивающий эффект объясняют широкое применение нимесулида в России при ревматических заболеваниях, в том числе при АС и других СпА. Оценка большой выборки российской популяции с АС показала, что нимесулид входит в число трех наиболее часто используемых НПВП [22].

И.М. Марусенко и соавт. установили, что применение нимесулида при АС достоверно снижало показатель BASDAI, выраженность боли по ВАШ, уровень С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов уже через две недели лечения [23]. При продолжении терапии нимесулидом в течение одного месяца отмечалась дальнейшая достоверная положительная динамика основных показателей: BASDAI, выраженности боли по ВАШ, общей оценки здоровья пациентом по ВАШ. Положительная динамика оцениваемых параметров сохранялась и через три месяца лечения. Применение нимесулида у больных АС редко сопровождалось побочными эффектами: в двух (11,1%) случаях отмечены диспепсические жалобы, в одном (5,6%) – повышение артериального давления.

Нимесулид с успехом применяется при АС как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами, в том числе с миорелаксантами. Так, обследование 96 пациентов с АС, госпитализированных в отделение ревматологии областной клинической больницы Саратова в 2010–2012 гг. и получавших нимесулид в течение последнего года, показало, что комбинация нимесулида с тизанидином и местными НПВП позволяла достичь наиболее выраженного уменьшения боли и улучшения подвижности в поясничном отделе позвоночника [24].

Безопасность нимесулида оценивалась в ходе десятилетнего проспективного когортного одноцентрового исследования ПРОГРЕСС. В нем изучались функциональный статус, активность и сопутству-



ющая патология (включая заболевания желудочно-кишечного тракта) у пациентов с СпА [25]. А.П. Ребров и соавт. проанализировали данные 363 больных СпА, регулярно и длительно принимавших НПВП, в частности изменение уровня печеночных ферментов, частоту отмены препаратов по причине стойкого повышения уровня печеночных ферментов и назначения гепатопротекторов. Относительный риск нарушения функции печени у пациентов с СпА по сравнению со здоровыми лицами составил 1,19 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,009–1,405), отношение шансов – 2,9 (95% ДИ 0,65–12,95). При этом не было отмечено повышения частоты случаев отмены НПВП для отдельных препаратов, включая нимесулид ( $\chi^2 = 0,03$ ,  $p = 0,85$ ). Результаты работы позволили сделать вывод, что прием препаратов нимесулида в долгосрочной перспективе не ассоциируется с большей частотой их отмены из-за ухудшения функции печени по сравнению с другими НПВП. Таким образом, исследование показало, что, несмотря на необходимость мониторинга печеночной безопасности на фоне длительного

приема НПВП, в большинстве случаев отмены противовоспалительной терапии не требуется. Не менее важна безопасность НПВП в отношении патологии кишечника. Известно, что воспалительное заболевание кишечника часто сочетается со спондилитом и артритом. При АС наблюдается как клинически манифестное, так и малосимптомное воспаление кишечника. Согласно данным L. van Praet и соавт., у 46,2% пациентов с АС при проведении невыборочной колоноскопии выявляются микроскопические признаки кишечного воспаления [26]. Наряду с субклиническим микроскопическим воспалением кишечника у 4–10% пациентов развивается воспалительное заболевание кишечника [27, 28]. В то же время не менее чем у 30% лиц с воспалительным заболеванием кишечника обнаруживают признаки аксиального или периферического артрита, у 6–9% – достоверный АС, что в свою очередь требует назначения противовоспалительной терапии [29, 30]. Влияние НПВП на течение воспалительного заболевания кишечника оценивали С.Л. Kvasnovsky и соавт. [31]. Анализ результатов

когортных и клинических исследований показал, что традиционные НПВП вызывали обострение заболевания примерно у 20% пациентов через семь – десять дней лечения, в то время как селективные ингибиторы ЦОГ-2, в том числе нимесулид, не ассоциировались с таковым.

Таким образом, НПВП при СпА воздействуют на широкий спектр проявлений болезни и эффективны у большинства пациентов. Данные препараты не только оказывают симптоматическое воздействие, но и влияют на течение, а также исходы СпА. Поэтому совершенствование применения НПВП у больных СпА остается актуальной проблемой. Нимесулид является эффективным и хорошо переносимым препаратом, способствующим уменьшению боли в позвоночнике и суставах, улучшению течения увеита. Он характеризуется более низким риском развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с традиционными НПВП, что имеет важное значение для пациентов, нуждающихся в длительной противовоспалительной терапии. ☺

## Литература

1. Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 6. С. 657–660.
2. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 8. P. 2665–2673.
3. Caffrey M., James D.C. Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis // Nature. 1973. Vol. 242. № 5393. P. 121.
4. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
5. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. Suppl. 2. P. ii1–44.
6. 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, Part 1 // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 1. P. 101–107.
7. Kroon F.P., van der Burg L.R., Ramiro S. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for axial spondyloarthritis: a Cochrane review // J. Rheumatol. 2016. Vol. 43. № 3. P. 607–617.
8. Balazcs E., Sieper J., Bickham K. et al. A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib versus naproxen in patients with ankylosing spondylitis // BMC Musculoskelet. Disord. 2016. Vol. 17. № 1. P. 426.
9. Huang F., Gu J., Liu Y. et al. Efficacy and safety of celecoxib in chinese patients with ankylosing spondylitis: a 6-week randomized, double-blinded study with 6-week open-label extension treatment // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 2014. Vol. 76. P. 126–133.
10. Bakland G., Gran J.T., Nossent J.C. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 11. P. 1921–1925.
11. Haroon N.N., Paterson J.M., Li P. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 163. № 6. P. 409–416.
12. Wanders A., Heijde Dv., Landewé R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.





13. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 10. P. 1616–1622.
14. Kroon F., Landewé R., Dougados M., van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 10. P. 1623–1629.
15. Tang M., Xue L., Shen Y. et al. Efficacy of long-term nonsteroidal antiinflammatory drug treatment on magnetic resonance imaging-determined bone marrow oedema in early, active axial spondyloarthritis patients // Clin. Rheumatol. 2018. Vol. 37. № 1. P. 245–250.
16. Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилеита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 3. С. 346–350.
17. Dougados M., Simon P., Braun J. et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2001. Vol. 70. № 2. P. 249–251.
18. Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Абсаликова Д.К. Динамика интерлейкина 1-бета и простагландина E2 при эндогенных увеитах // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2010. № 1. С. 40–42.
19. Fiorelli V.M., Bhat P., Foster C.S. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy and recurrent acute anterior uveitis // Ocul. Immunol. Inflamm. 2010. Vol. 18. № 2. P. 116–120.
20. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1. С. 4–23.
21. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастроудоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, BERLIN CHEMIE) у больных ревматическими заболеваниями с язвенным анамнезом // Научно-практическая ревматология. 2003. № 1. С. 36–39.
22. Эрдес Ш.Ф., Волнухин Е.В., Галушко Е.А. и др. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 1. С. 15–20.
23. Марусенко И.М., Бражник А.А., Везикова Н.Н., Васькова О.А. Анкилозирующий спондилоартрит в ревматологической практике Карелии // Современная ревматология. 2012. № 4. С. 72–75.
24. Гайдукова И.З., Полянская О.Г., Апаркина А.В., Ребров А.П. Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике // Современная ревматология. 2015. № 3. С. 21–25.
25. Ребров А.П., Гайдукова И.З., Апаркина А.В. и др. Изменение функции печени у больных спондилоартритами, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты: результаты 10-летнего проспективного исследования ПРОГРЕСС // Современная ревматология. 2016. № 4. С. 21–27.
26. Van Praet L., Van den Bosch F.E., Jacques P. et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. № 3. P. 414–417.
27. Jayson M., Salmon P.R., Harrison W.J. Inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis // Gut. 1970. Vol. 11. № 6. P. 506–511.
28. Erol K., Gok K., Cengiz G. et al. Extra-articular manifestations and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis // Acta Reumatol. Port. 2018. Vol. 43. № 1. P. 32–39.
29. Turkcapar N., Toruner M., Soykan I. et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease // Rheumatol. Int. 2006. Vol. 26. № 7. P. 663–668.
30. Orchard T.R., Holt H., Bradbury L. et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 29. № 2. P. 193–197.
31. Kvasnovsky C.L., Auja U., Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease // Scand. J. Gastroenterol. 2015. Vol. 50. № 3. P. 255–263.

## The Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Spondylarthritis

A.A. Godzenko, PhD<sup>1</sup>, M.V. Godzenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Alla A. Godzenko, alla1106@mail.ru

*Discussed the clinical features of spondylarthritis. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs as a first-line treatment for spondylarthritis, as well as their effect on the x-ray progression of sacroiliitis and spondylitis is justified. Presented data on high anti-inflammatory efficacy and good tolerability of nimesulide in patients with Spa.*

**Key words:** spondyloarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, efficacy, tolerability