



НИИ
ревматологии
РАМН,
Москва

Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) ингибиторами фактора некроза опухоли альфа

Д. м. н., проф. Ш.Ф. ЭРДЕС

В статье дается обзор международных рекомендаций по использованию ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при анкилозирующем спондилите (АС). Опыт зарубежных специалистов представляется особенно интересным в связи с отсутствием качественных российских рекомендаций по терапии АС генно-инженерными биологическими препаратами.

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое, постепенно прогрессирующее воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, преимущественно поражающее осевую скелет. Прогрессирование этого заболевания в первую очередь связано с новообразованием костной ткани (в противоположность эрозированию при ревматоидном артрите) и проявляется в основном ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и процессом анкилозирования, как правило, крестцово-подвздошных суставов.

Мнение о возможностях лечения АС до последнего десятилетия было довольно пессимистичным. Считалось, что терапия сводится практически лишь к симптоматическому воздействию (уменьшение боли, скованности, плохого самочувствия). Основной целью лечения было максимальное замедление потери функциональных возможностей, в первую

очередь позвоночника. Одновременно предпринималась попытка повлиять на процесс новообразования костной ткани (анкилозирование) таким образом, чтобы в конечном итоге он приводил к «застыванию» в более или менее физиологичной позе.

В последние десятилетия прошлого столетия терапия АС включала использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и различные методы физического воздействия, в основном лечебную физкультуру и разные виды физиотерапии. В противоположность ревматоидному артриту базисные противовоспалительные лекарственные препараты (синоним – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты), как оказалось, имеют очень ограниченное применение и могут использоваться при АС только при наличии периферических артритов, практически не влияя на течение болезни, особенно при ее центральной форме [1, 2].

В конце XX века появился новый класс лекарственных препаратов, клинический эффект которых при АС и других спондилоартритах оказался столь выраженным, что на первых этапах их применения вызвал настоящую эйфорию среди ревматологов. Это препараты группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО). В настоящее время в России для лечения АС зарегистрированы три препарата данной группы: инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт.

Первое сообщение о клинической эффективности препаратов этой группы у больных АС появилось в 2000 г. и было основано на пилотном исследовании небольшой группы пациентов, леченных инфликсимабом [3]. Основные результаты исследования, указывающие на хороший клинический эффект, в скором времени были подтверждены и в проспективных исследованиях [4–8]. Уже буквально через год, в 2001-м, появилось сообщение об эффективности второго иФНО – этанерцепта [9], а в 2003 г. и адалимумаба (хотя впервые он исследовался при ревматоидном артрите) [10].

На основании проведенных исследований, особенно контролируемых, уже в 2003 г. появились первые Рекомендации по использованию иФНО при АС [11], которые разработала международная экспертная группа ASAS (Assessment in AS). Эти Ре-



комендации были выработаны на согласительной рабочей встрече экспертов и основывались в первую очередь на результатах анализа контролируемых, высококачественных клинических испытаний разных иФНО при АС. Основной задачей Рекомендаций было ответить на три вопроса: каким больным назначать данный вид терапии, как мониторировать больных АС на биологической терапии и когда прекращать лечение иФНО. Учитывая, что в то время опыт применения при АС имелся только для инфликсимаба и этанерцепта, Рекомендации относились только к этим двум препаратам.

В результате проделанной тогда работы был принят ряд решений и Рекомендации были структурированы по следующим разделам:

- диагноз;
- неудачи (failure) стандартной терапии;
- активность болезни;
- критерии исключения;
- мониторинг и прекращение лечения.

Диагноз. В результате согласования мнений экспертов по Дельфийской системе было решено, что диагноз АС устанавливается, если пациенты удовлетворяют модифицированным Нью-Йоркским критериям [12]. При этом было отмечено, что процесс прогрессирования АС протекает волнообразно и обычно довольно медленно. Вследствие этого у больных долгое время от начала первых клинических связанных с заболеванием симптомов не выявляется основной рентгенологический критерий диагностики – сакроилеит. Соответственно, он может сформироваться через долгие годы, и все это время заболевание относится к группе недифференцированных спондилоартритов. По этой причине было рекомендовано всемерно расширять исследование начальных стадий АС. Было также предположено, что пациенты, которые не удовлетворяют рентгенологической части критериев (у которых

нет рентгенологически определяемого определенного сакроилеита), но имеют высокую активность болезни, проявляющейся сакроилеитом или спондилитом при обследовании на магнитно-резонансном томографе (МРТ), в будущем могут быть кандидатами для терапии иФНО. В этом же разделе было определено, что оценка активности болезни может быть проведена на основании жалоб самих пациентов и экспертного мнения ревматологов (экспертов в своей области).

Неудачи (failure) стандартной терапии. Неудача в лечении для трех основных проявлений болезни (аксиальная патология, периферические артриты и энтезиты) была определена как неэффективность (персистирование активности болезни) стандартных НПВП как минимум в течение трех месяцев. Было принято решение, что перед инициацией лечения ингибитором ФНО больной должен быть пролечен как минимум двумя разными НПВП в адекватной противовоспалительной дозе при отсутствии противопоказаний для их применения.

Хотя неэффективность НПВП – обязательное условие для всех трех основных проявлений болезни (аксиальная патология, периферические артриты и энтезиты), для инициации терапии иФНО необходимо учесть следующее:

- при только аксиальном поражении не требуется использовать другие виды лечения перед инициацией терапии иФНО;
- при наличии периферического артрита (олигоартрита) должна быть еще и неэффективность внутрисуставного введения кортикостероидов (не менее двух инъекций) и/или сульфасалазина в дозе до 3 мг/сут в течение четырех месяцев;
- при симптоматическом энтезите адекватной терапевтической тактикой являются две локальные инъекции кортикостероидов.

Активность болезни. Было достигнуто согласие в том, что в

основном три аспекта болезни могут быть показателями необходимости назначения биологической терапии:

- персистирующая активность заболевания;
- угроза утяжеления болезни;
- вероятность хорошего ответа на лечение.

Первый пункт представляет собой явное терапевтическое показание, второй носит более превентивный характер, а третий позволяет выбрать пациентов с потенциально хорошим ответом на лечение. Для определения активности было решено использовать индекс активности болезни BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) [13] и мнение эксперта. Экспертами считаются ревматологи с опытом использования биологической терапии, хорошим знанием клиники болезни и методов визуализации (рентгеногра-

Инфликсимаб продемонстрировал высокую скорость достижения клинического ответа. Так, уже через 2 недели после начала терапии инфликсимабом у 46,3% пациентов наблюдался ответ на терапию по критериям ASAS20, согласно данным D. Van der Heijde, а в исследовании J. Braun и соавт. было показано, что к тому же сроку 41% пациентов достигли 50% ответа по критериям BASDAI.

фия, МРТ). Было рекомендовано считать активность АС высокой, если BASDAI больше 4 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ).

Критерии исключения. Данными Рекомендациями специфических для АС критериев исключения не предусмотрено. Они общие практически для всех заболеваний, при которых используются иФНО. Однако важно, чтобы врач хорошо знал инфекционный



анамнез пациента, учитывал наличие беременности/лактации, а также другие противопоказания для терапии иФНО. Обязательным является скрининг на туберкулез.

Мониторинг и прекращение лечения. Мониторинг пациентов с АС, получающих терапию иФНО, должен включать следующие пункты:

- общая оценка самочувствия больным;
- оценка боли по ВАШ или ЧРШ;
- подвижность позвоночника (экскурсия грудной клетки, модифицированный тест Шобера, боковые сгибания, расстояние «затылок – стена»);
- BASDAI;
- BASFI (функциональный индекс АС) [13];
- количество припухших суставов;
- СОЭ и/или СРП.

Прекращение лечения. Предложено рассматривать необходимость прекращения терапии иФНО через 6–12 недель неэффективности терапии. Клинически значимыми улучшениями следует считать уменьшение BASDAI на 2 единицы или улучшение на 50%. Таким образом, больному АС (диагноз, выставленный по модифицированным Нью-Йоркским критериям, 1984) иФНО может назначать эксперт (ревматолог с опытом работы с генно-инженерными биологическими препаратами), если после лечения адекватными дозами не менее двух НПВП в течение трех месяцев остается высокая активность болезни и нет противопоказания для данного вида терапии.

В дальнейшем эти Рекомендации легли в основу национальных рекомендаций по назначению иФНО больным АС в разных странах, на основе этих документов проводились дальнейшие клинические испытания. Постепенно опыт использования биологической терапии накапливался, появились качественные данные по другим иФНО (адалимумаб и голимумаб), по длительному, многолетнему наблюдению за больными, данные многочис-

ленных регистров, были разработаны новая классификация и классификационные критерии спондилоартритов (аксиального и преимущественно периферического) и воспалительных болей в спине, новые методы оценки активности болезни. За это время Рекомендации по использованию иФНО при АС дважды обновлялись [14, 15]. Результатом всей этой деятельности стали новые Рекомендации по лечению АС, которые были опубликованы несколько месяцев назад [16]. В них обсуждается весь спектр терапии болезни, однако в связи с тематикой данной статьи остановимся на терапии иФНО.

В последних Рекомендациях (2010) [16] особое внимание обращается на следующие аспекты:

- кому назначать иФНО;
- одновременное использование иФНО с БПВП;
- различия в эффективности разных иФНО;
- переход на терапию вторым ингибитором;
- использование других генно-инженерных биологических препаратов при АС.

В первую очередь следует подчеркнуть, что терапию иФНО, как и в первых Рекомендациях, предлагается проводить пациентам с персистирующей высокой активностью болезни при неэффективности стандартной терапии. При этом обращает на себя внимание факт, что хотя иФНО и при продвинутых стадиях болезни эффективны, однако польза от их применения намного выше, если лечение начинать на ранних или даже на очень ранних стадиях заболевания (длительность менее трех лет). В Рекомендациях подчеркивается, что терапия иФНО уменьшает наблюдаемые на МРТ воспалительные изменения позвоночника, в то время как рентгенологическую прогрессию (главным образом новообразование костной ткани) не останавливает.

Важным аспектом новых Рекомендаций является анализ эффективности разных иФНО. От-

мечается, что все они обладают сходной эффективностью по отношению к мышечно-скелетным проявлениям болезни, но различаются по воздействию на сопутствующее воспалительное поражение кишечника (если оно имеется): доказано, что моноклональные антитела (инфликсимаб и адалимумаб) при этих состояниях работают лучше, чем растворимые рецепторы (этанерцепт). Различия в эффективности по воздействию на острый передний увеит выражены слабее.

Доказано, что все иФНО высокоэффективны при наличии периферических артритов и энтезитов. Важным вопросом, который ранее не обсуждался в Рекомендациях, является переключение на второй иФНО после неэффективности (первичной или вторичной) первого ингибитора. В Рекомендациях указывается на необходимость перехода на второй (третий) иФНО, несмотря на потерю эффекта от предыдущего. Еще один новый пункт – возможность назначения больному АС других, кроме иФНО, биологических препаратов. В настоящих Рекомендациях отмечается, что сегодня нет доказательств в пользу применения таких препаратов, хотя на данный момент испытания проводились только для двух препаратов – ритуксимаба и абатацепта.

В заключение следует подчеркнуть, что Рекомендации, созданные большим международным коллективом, в который помимо всемирно признанных ученых входили также ревматологи с большим опытом работы и даже сами больные анкилозирующим спондилитом, отражают многолетний опыт лечения многих тысяч больных. Так что, пока у нас нет качественных отечественных рекомендаций по терапии АС, особенно новыми высокоэффективными (но очень дорогими!) препаратами, следует активнее использовать те зарубежные разработки, которые хорошо себя зарекомендовали в большинстве развитых стран. ☺



Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



На правах рекламы

РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению. Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориазный артрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориазического артрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелась ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориазического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызвать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больному следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления. частые (<1:10 – >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сывороточной болезни, головная боль, вертиго, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит; одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 – <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфоцитоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, бесплодие, анорексия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.н. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, перифорбитальный отек, экзема/герпетиформная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алоpecia, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 – <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, легочный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистическая инфекция (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиомикоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сывороточная болезнь, васкулит, панцистит, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, ретробульбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейтропения, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптеки – по рецепту.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119049, г. Москва, Шаболовка, д. 10, корп. 2,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

04-2013-RMC-04-2011-RUS-016-JA





Литература

51. *Pasquali-Ronchetti I., Guerra D., Taparelli F., Boraldi F. et al.* Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in Osteoarthritis // *Rheumatology*. 2001. Vol. 40. P. 158–169.
52. *Jubb R., Piva S., Beinat L. et al.* Structure modifying study of hyaluronate (500–730 kDa, Hyalgan) on osteoarthritis of the knee // *Arthritis Rheum*. 2001. Vol. 44. Suppl. P. S155.
53. *Scali J.J.* Intra-articular sodium hyaluronate acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: a long term study // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm*. 1995. Vol. 15. P. 57–62.

Е.С. ЦВЕТКОВА, Л.Н. ДЕНИСОВ, Н.А. ШОСТАК, Е.И. ШМИДТ Новое направление в локальной терапии остеоартроза коленных суставов

1. *Brand K.D., Doherty M., Lohmander L.S.* Osteoarthritis. Oxford Univ. press, 1998.
2. *Reginster J.Y.* The prevalence and burden of arthritis // *Rheumatology*. 2002. Vol. 41. P. 3–6.
3. *Lawrence R.S., Helmick C.G., Arnett F.C. et al.* Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the US // *Arthritis Rheum*. 1998. Vol. 41. P. 778–799.
4. *Фоломеева О.М., Лебедева Л.С., Ушакова М.А.* Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации // *Научно-практическая ревматология*. 2001. № 1. С. 15–21.
5. *Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М.* Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации // *Научно-практическая ревматология*. 2007. № 4. С. 4–10.
6. *Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through // *Osteoarth. Cartil*. 2010. Vol. 18. P. 476–499.
7. *Насонов Е.Л.* Ревматология: клинические рекомендации. М.: Геотар-Медиа, 2010. 752 с.
8. *Lin J., Zhang W., Jones A., Doherty M.* Efficacy of topical NON-Steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials // *BMJ*. 2004. Vol. 329. P. 324–326.
9. *Evans J.M., MacDonald T.M.* Tolerability of topical NSAIDs in the elderly: do they really convey a safety advantage? // *Drugs Aging*. 1996. Vol. 9. P. 101–108.

Ш.Ф. ЭРДЕС Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) ингибиторами фактора некроза опухоли альфа

1. *Leirisalo-Repo M.* Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies // *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 1998. Vol. 24. № 4. P. 737–751.

2. *Braun J., Sieper J.* Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF-alpha therapy and other novel approaches // *Arthritis Res*. 2002. Vol. 4. № 5. P. 307–321.
3. *Van den Bosch F., Kruithof E., Baeten D., De Keyser F., Mielants H., Veys E.M.* Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study // *Ann. Rheum. Dis*. 2000. Vol. 59. № 6. P. 428–433.
4. *Stone M., Salonen D., Lax M., Payne U., Lapp V., Inman R.* Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol*. 2001. Vol. 28. № 7. P. 1605–1614.
5. *Maksymowych W.P., Jhangri G.S., Lambert R.G., Mallon C., Buenvenida H., Pedrycz E., Luongo R., Russell A.S.* Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety // *J. Rheumatol*. 2002. Vol. 29. № 5. P. 959–965.
6. *Breban M., Vignon E., Claudepierre P., Devauchelle V., Wendling D., Lespessailles E., Euller-Ziegler L., Sibilia J., Perdriger A., Mezières M., Alexandre C., Dougados M.* Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study // *Rheumatology (Oxford)*. 2002. Vol. 41. № 11. P. 1280–1285.
7. *Brandt J., Haibel H., Sieper J., Reddig J., Braun J.* Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup // *Arthritis Rheum*. 2001. Vol. 44. № 12. P. 2936–2937.
8. *Kruithof E., van der Bosch F., Baeten D., Herssens A., De Keyser F., Mielants H., Veys E.M.* Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNFalpha monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up // *Ann. Rheum. Dis*. 2002. Vol. 61. № 3. P. 207–212.
9. *Marzo-Ortega H., McGonagle D., O'Connor P., Emery P.* Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondyloarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study // *Arthritis Rheum*. 2001. Vol. 44. № 9. P. 2112–2117.
10. *Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M., Strand V., Birbara C.A., Compagnone D., Fischkoff S.A., Chartash E.K.* Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) // *J. Rheumatol*. 2003. Vol. 30. № 12. P. 2563–2571.
11. *Braun J., Pham T., Sieper J., Davis J., van der Linden S., Dougados M., van der Heijde D.; ASAS Working Group.* International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis*. 2003. Vol. 62. № 9. P. 817–824.
12. *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.
13. *Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X., Brandt J., Braun J., Burgos-Vargas R., Dougados M., Hermann K.G., Landewé R., Maksymowych W., van der Heijde D.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis*. 2009. Vol. 68. Suppl. 2. P. ii1–44.



14. Braun J., Davis J., Dougados M., Sieper J., van der Linden S., van der Heijde D.; ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 3. P. 316–320.
 15. Van der Heijde D., Sieper J., Maksymowich W.P., Dougados M., Burgos Vargas R., Braun J. Update of the ASAS Recommendations on the use of TNF-blockers in Ankylosing Spondylitis (abstract) // *Arthritis and Rheumatism*. 2009. Vol. 60. № 10. Suppl. Abstr. 1790.
 16. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X., Boehm H., Burgos-Vargas R., Collantes-Estevez E., Dagfinrud H., Dijkmans B., Dougados M., Emery P., Geher P., Hammoudeh M., Inman R.D., Jongkees M., Khan M.A., Kiltz U., Kvien T., Leirisalo-Repo M., Maksymowich W.P., Olivieri I., Pavelka K., Sieper J., Stanislawska-Biernat E., Wendling D., Ozgocmen S., van Drogen C., van Royen B., van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 6. P. 896–904.
 17. Van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P., Sieper J., DeWoody K., Williamson P., Braun J.; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT) // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. № 2. P. 582–591.
 18. Braun J., Brandt J., Listing J., Zink A., Alten R., Golder W., Gromnica-Ihle E., Kellner H., Krause A., Schneider M., Sörensen H., Zeidler H., Thriene W., Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial // *Lancet*. 2002. Vol. 359. № 9313. P. 1187–1193.
 19. en B.J., Braun J.; 'Assessment in AS' international working group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 4. P. 442–452.
 7. 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.
 8. MacKay K., Brophy S., Mack C., Doran M., Calin A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis radiology hip index // *J. Rheumatol.* 2000. Vol. 27. № 12. P. 2866–2872.
 9. Koski J.M., Anttila P., Hämäläinen M., Isomäki H. Hip joint ultrasonography: correlation with intra-articular effusion and synovitis // *Br. J. Rheumatol.* 1990. Vol. 29. № 3. P. 189–192.
 10. Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Северинова М.В., Киселева Н.М., Бунчук Н.В. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления // *Научно-практическая ревматология*. 2005. № 4. С. 8–13.
 11. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Логинова Е.Ю., Киселева Н.М., Пушкова О.В., Бунчук Н.В. Внутривенное применение высоких доз глюкокортикоидов у больных анкилозирующим спондилитом // *Терапевтический архив*. 2006. Т. 78. № 12. С. 71–75.
- О.А. РУМЯНЦЕВА, А.Г. БОЧКОВА, Е.Ю. ЛОГИНОВА, О.В. ПУШКОВА, Н.В. БУНЧУК**
Влияние инфликсимаба на коксит у больных анкилозирующим спондилитом
1. Amor B., Santos R.S., Nahal R., Listrat V., Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies // *J. Rheumatol.* 1994. Vol. 21. № 10. P. 1883–1887.
 2. Khan M.A. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment // *Ann. Rheum. Dis.* 2002. Vol. 61. Suppl. 3. P. iii3–7.
 3. Бунчук Н.В. Инфликсимаб при анкилозирующем спондилите // *Научно-практическая ревматология*. 2006. № 4. С. 4–10.
 4. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М., 2007. 179 с.
 5. Braun J., Pham T., Sieper J., Davis J., van der Linden S., Dougados M., van der Heijde D.; ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. № 9. P. 817–824.
 6. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R., Collantes E., Davis J.C. Jr., Dijkmans B., Dougados M., Géher P., Inman R.D., Khan M.A., Kvien T.K., Leirisalo-Repo M., Olivieri I., Pavelka K., Sieper J., Stucki G., Sturrock R.D., van der Linden S., Wendling D., Böhm H., van Roy-
- Н.В. ТОРОПЦОВА, О.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ**
Боль в спине у пациентов с остеопорозом: возможности симптоматической терапии
1. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. М.: Издатель Мокеев, 2000. 196 с.
 2. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века // *РМЖ*. 2003. Т. 11. № 7. С. 375–379.
 3. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
 4. Farkas S., Kocsis P., Bielik N., Gémesi L., Trafikánt G. Analysis of the mechanism of action, relationship between pharmacodynamics and pharmacokinetics of silperisone, a new centrally acting muscle relaxant / 19th European Winterconference on Brain Research. 1999. Abstract 98 // www.ewcbr.risc.cnrs.fr/documents/EWCBR1999/abstract/abst9998.htm.
 5. Pratzel H.G., Alken R.G., Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial // *Pain*. 1996. Vol. 67. № 2–3. P. 417–425.
 6. Sakaue A., Honda M., Tanabe M., Ono H. Antinociceptive effects of sodium channel-blocking agents on acute pain in mice // *J. Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 95. № 2. P. 181–188.
 7. Hinck D., Koppenhöfer E. Tolperisone – a novel modulator of ionic currents in myelinated axons // *Gen. Physiol. Biophys.* 2001. Vol. 20. № 4. P. 413–429.
 8. Kocsis P., Tarnawa I., Kovács G., Szombathelyi Z., Farkas S. Mydeton: a centrally acting muscle relaxant drug from Gedeon Richter LTD // *Acta Pharm. Hung.* 2002. Vol. 72. № 1. P. 49–61.