ОБЗОРЫ

Выбор терапевтической тактики при неэффективности первого ингибитора фактора некроза опухоли α

Чичасова Н.В.

Кафедра ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

В статье обсуждается возможность достижения эффекта различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА) при неадекватном ответе на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНОα). Представлены данные об эффективности у данной группы больных ГИБП с другим механизмом действия (абатацепт, тоцилизумаб, ритуксимаб) и сопоставимой с ними эффективности голимумаба (ГЛМ). Показано, что эффект терапии ГЛМ не зависит от причин отмены предшествующего иФНОα (неэффективность, нежелательные явления и др.). Сделан вывод об эффективности ГЛМ при предшествующем неудачном лечении одним или двумя иФНОα.

***Ключевые слова**: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; голимумаб; изменение терапии; неэффективность или непереносимость ингибиторов фактора некроза опухоли α.*

Контакты**: Наталья Владимировна Чичасова; **kafedrarheum@ya.ru

***Для ссылки**: Чичасова НВ. Выбор терапевтической тактики при неэффективности первого ингибитора фактора некроза опухоли α. Современная ревматология. 2017;11(3):106–111.*

Choice of therapeutic tactics after failure of the first tumor necrosis factor-α inhibitor

Chichasova N.V.

Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The paper discusses whether the effect of different biological agents (BAs) can be achieved in patients with active rheumatoid arthritis (RA) when they inadequately respond to therapy with tumor necrosis factor-α (TNF-α) inhibitors. It gives data on the efficacy of BAs with another mechanism of action (abatacept, tocilizumab, and rituximab) and on the comparable efficacy of golimumab (GLM) in this group of patients. It is shown that the effect of GLM therapy does not depend on the reasons for discontinuation of a previously used TNF-α inhibitors (inefficacy, adverse events, etc.). It is conclusion that GLM is effective after failure of one or two TNF-α inhibitors.

***Keywords**: rheumatoid arthritis; biological agents; golimumab; therapy modification; inefficacy of or intolerance to tumor necrosis factor-α inhibitors.*

Contact**: Natalia Vladimirovna Chichasova; **kafedrarheum@ya.ru

***For reference**: Chichasova NV. Choice of therapeutic tactics after failure of the first tumor necrosis factor-α inhibitor. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(3):106–111.*

***DOI**: http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-106-111*

В последние десятилетия успехи в лечении ревматоидного артрита (РА) связаны со стремлением назначать синтетические классические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) на ранней стадии болезни, гораздо более редким использованием ряда других БПВП (Д-пеницилламин, соли золота и др.) в связи с их токсичностью, внедрением в клиническую практику оптимальных доз метотрексата (МТ), а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1–4]. Однако не во всех случаях удается назначить БПВП в первые месяцы после развития РА, несмотря на наличие новых классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г. [5], что сопряжено с ухудшением ответа на синтетические препараты [6–8]. Кроме того, не у всех пациентов при использовании классических синтетических БПВП возможно достичь цели лечения в соответствии с современной концепцией «Treat to target» [9], что предполагает переход к следующей фазе терапии РА – назначению ГИБП [4].

Исторически первой группой ГИБП, которые начали применять при РА, были ингибиторы фактора некроза опухоли ФНОα (иФНОα). Внедрение в клиническую практику этих препаратов кардинально изменило возможности терапии РА и позволило ставить целью лечения достижение ремиссии/низкой активности болезни у каждого больного, что подтверждено данными многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов [10, 11]: эффективность комбинации иФНОα и МТ превышает эффективность монотерапии МТ.

Как показала клиническая практика, в ряде случаев возникает необходимость в отмене терапии ГИБП, в том числе иФНОα, например из-за первичной или вторичной

Эффективность ГИБП, назначенных после неадекватного ответа на иФНОα

Препарат	Исследование	Эффект на 12–14-й неделе	Эффект на 24–34-й неделе	Эффект на 48–52-й неделе
АДА	RE-ACT: 899 пациентов	ACR20 – 6%; ACR50 –33%	–	–
ЦЗП	REALISTIC: 609 пациентов с неэффективностью иФНОα	ACR20 – 49,7%	–	–
	DOSEFLEX: 178 пациентов с неэффективностью иФНОα	ACR20 – 60,7%; ACR50 – 34,8%; ACR70 – 14%	ACR20 – 61,1%; ACR50 – 51,1%; ACR70 – 33,8%	–
ГЛМ	GO-AFTER: 461 пациент: 153 пациента получали 50 мг 4 нед и 153 – 100 мг 4 нед	ACR20 – 35 и 38%; ACR50 – 16 и 20%	ACR20 – 34 и 44%; ACR50 – 18 и 20%; ACR70 – 11,9 и 11%	ACR20 – 40 и 52%; ACR50 – 18,4 и 23,6%; ACR70 – 6,8 и 11,5%
ТЦЗ	RADIATE: 170 пациентов получали 8 мг/кг и 161 – 4 мг/кг	–	ACR20 – 49,9 и 30,9%; ACR50 – 29,2 и 17,3%; ACR70 – 12,1 и 5,4%	–
АБЦ	ATTAIN: 256 пациентов	–	ACR20 – 50%; ACR50 – 20%; ACR70 – 10%	Уменьшение DAS28 на 2,3 балла при первичной неэффективности и на 2,5 балла при вторичной неэффективности
	ARRIVE: 1046 пациентов	–	Низкая активность по DAS28 – 22,4%, ремиссия 0 – 12,8%	–
РТМ	REFLEX: 308 пациентов	–	ACR20 – 51%; ACR50 – 27%; ACR70 – 12%	ACR20 – 51%; ACR50 – 34%; ACR70 – 14%
	DANCER: 192 пациента получали 1000 мг и 124 – 500 мг	–	ACR20 – 54%; ACR50 – 34%; ACR70 – 20%	–
	MIRROR: 123 пациента получали 2 курса по 500 мг/инфузия и 127 – 2 курса по 1000 мг/инфузия	–	–	ACR20 – 64 и 72%; ACR50 – 39 и 48%; ACR70 – 20 и 23%

неэффективности, непереносимости, развития ремиссии и организационных причин. По данным Российского регистра пациентов с РА, отмена терапии ГИБП вследствие первичной неэффективности имела место у 23,4% больных, вследствие вторичной утраты эффекта – у 16,9%, вследствие непереносимости – у 25% [12].

В литературе широко обсуждается вопрос о выборе препарата после неудачного применения первого иФНОα. Оценка возможностей адалимумаба (АДА) во второй линии биологической терапии после использования других иФНОα представлена в исследовании Re-ACT [13], цертолизумаба пэгол (ЦЗП) – в исследованиях REALISTIC, DOSEFLEX [14, 15], голимумаба (ГЛМ) – в исследовании GO-AFTER [16,17], тоцилизумаба (ТЦЗ) – в исследовании RADIATE [18], абатацепта (АБЦ) – в исследованиях ATTAIN, ARRIVE [19–20]. Ритуксимаб (РТМ) во всех современных рекомендациях позиционируется как препарат второй линии, его возможности при неэффективности иФНОα изучены в ряде РКИ (DANGER, MIRROR, REFLEX) [21–23]. Данные об эффективности ГИБП после неадекватного ответа на иФНОα приведены в таблице. Провести сравнение ГИБП во второй линии терапии на основании данных РКИ сложно из-за различий в численности групп больных, критериях оценки эффекта терапии и сроках исследования.

В недавно опубликованных систематических обзорах и метаанализах показано, что все ГИБП могут быть эффективны при недостаточном ответе на первый иФНОα [24–26]. Однако существует мнение, что переход с недостаточно эффективного иФНОα на ГИБП с другим механизмом действия характеризуется большей клинической эффективностью, чем назначение второго иФНОα. По данным Британского регистра [27], второй ингибитор ФНОα, как правило, отменяется по той же причине, что и первый препарат. В последних международных и национальных рекомендациях указано на возможность выбирать любой ГИБП при неадекватном ответе на первое назначение ГИБП [4, 28], что соответствует данным систематических обзоров

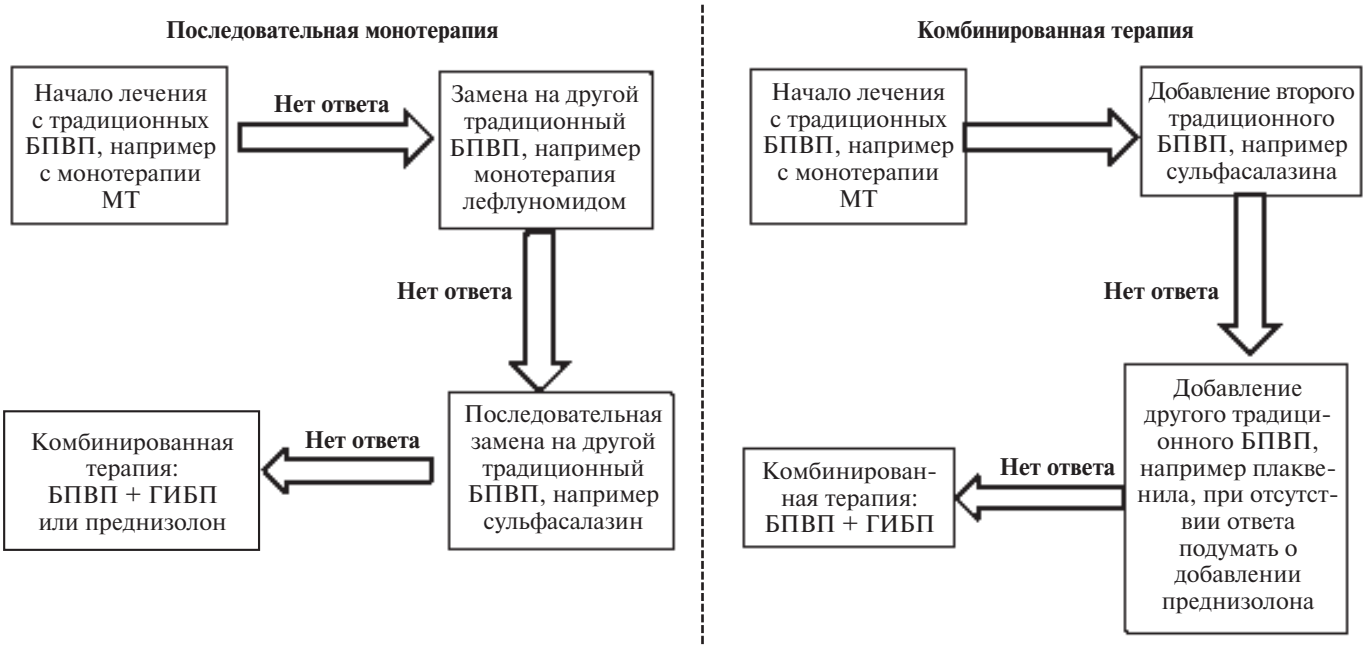

Рис. 1. *Традиционная схема лечения РА*

и метаанализов. Так, при непрямом сравнительном метаанализе (24-недельные данные РКИ) продемонстрирована достоверно большая возможность (отношение шансов, ОШ) достижения эффекта у АБЦ, ГЛМ, РТМ, ТЦЗ, чем у плацебо: 3,3–8,9 по критериям ACR20, 5,5–10,2 по критериям ACR50 и 4,1–13,5 по критериям ACR70. ГЛМ характеризовался меньшей эффективностью по критериям ACR20, но и достоверно меньшей частотой развития нежелательных явлений (НЯ; ОШ – 0,13–0,18). Эффективность этих ГИБП при назначении после первого неудачного использования иФНОα или при множественной неэффективности иФНОα достоверно не различалась [25].

В систематическом обзоре 2010 г. [24] вероятность (95% доверительный интервал, ДИ) эффективности назначения ГИБП после отмены иФНОα показана для препаратов с другим механизмом действия: так, для АБЦ она составила 2,56 (1,77–3,69), для ТЦЗ – 4,0 (2,47–6,48), для РТМ – 2,85 (2,08–3,91), единственным иФНОα, который имел сопоставимую вероятность развития эффекта [2,32 (1,59–3,38)], оказался ГЛМ.

В более поздних исследованиях приводятся разные результаты. В исследовании ROC назначение после неудачного применения иФНОα ГИБП с другим механизмом действия сопровождалось развитием хорошего/умеренного ответа по критериям EULAR у большего числа больных, чем при назначении другого иФНОα: через 3 мес хороший эффект отмечен у 27,7 и 13,2% больных, умеренный – у 36,5 и 34,6%; через 6 мес – соответственно у 39,4 и 21,1%, 30,3 и 31%, а через 12 мес – у 37,7 и 21,2%, у 22,3 и 22% [27].

В другом прямом сравнительном рандомизированном исследовании (когорта больных DREAM) после неэффективного применения иФНОα назначали АБЦ, РТМ или другой иФНОα: АДА, этанерцепт (ЭТЦ), инфликсимаб (ИНФ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП) или ГЛМ [29]. Дизайн исследования представлен на рис. 1, исходная клиническая характеристика групп больных не различалась ни по демографическим, ни по клиническим показателям. Первичной конечной точкой был DAS28, вторичными конечными точками – значения HAQ-DI, EQ-5D и SF-36. Динамика всех показателей, измеряемых каждые 3 мес, не имела достоверных различий.

В крупном наблюдательном исследовании, включавшем 1312 пациентов из 11 стран [30], переключение на терапию РТМ (n=604) оказалось эффективнее, чем на другой иФНОα (n=507), не по всем параметрам: зарегистрировано достоверно большее уменьшение СОЭ (p=0,009), DAS28-СОЭ (p=0,007) и общей оценки болезни пациентом по визуальной аналоговой шкале (p=0,044). Эффективность РТМ была выше при отмене первого иФНОα в связи с отсутствием ответа на лечение. Изначально 90% больных были серопозитивными, что не позволяет провести субанализ эффективности терапии в этих группах в зависимости от серологической принадлежности.

Учитывая, что в метаанализе РКИ ГЛМ был единственным иФНОα, продемонстрировавшим сопоставимую эффективность во второй линии терапии после неадекватного ответа на первый иФНОα, приводим более подробно данные об эффективности ГЛМ при назначении его во второй линии терапии.

В исследовании GO-AFTER [27, 28], в которое включали больных (n=461), получавших ранее хотя бы один иФНОα, независимо от причин его отмены (неэффективность, непереносимость, организационные причины) показано, что применение ГЛМ позволило за 24 нед добиться эффекта у 34–44% больных, получавших 50 или 100 мг препарата ежемесячно в комбинации с БПВП (преимущественно с МТ), и лишь у 18% больных в группе сравнения (p<0,0001) и выраженного эффекта (критерий ACR50) у каждого 5-го больного против 6% больных группы плацебо (p=0,0005). Наибольший эффект отмечен в подгруппе пациентов, получавших ГЛМ в комбинации с МТ: 47 и 26% больных достигли улучшения по критериям ACR20 и

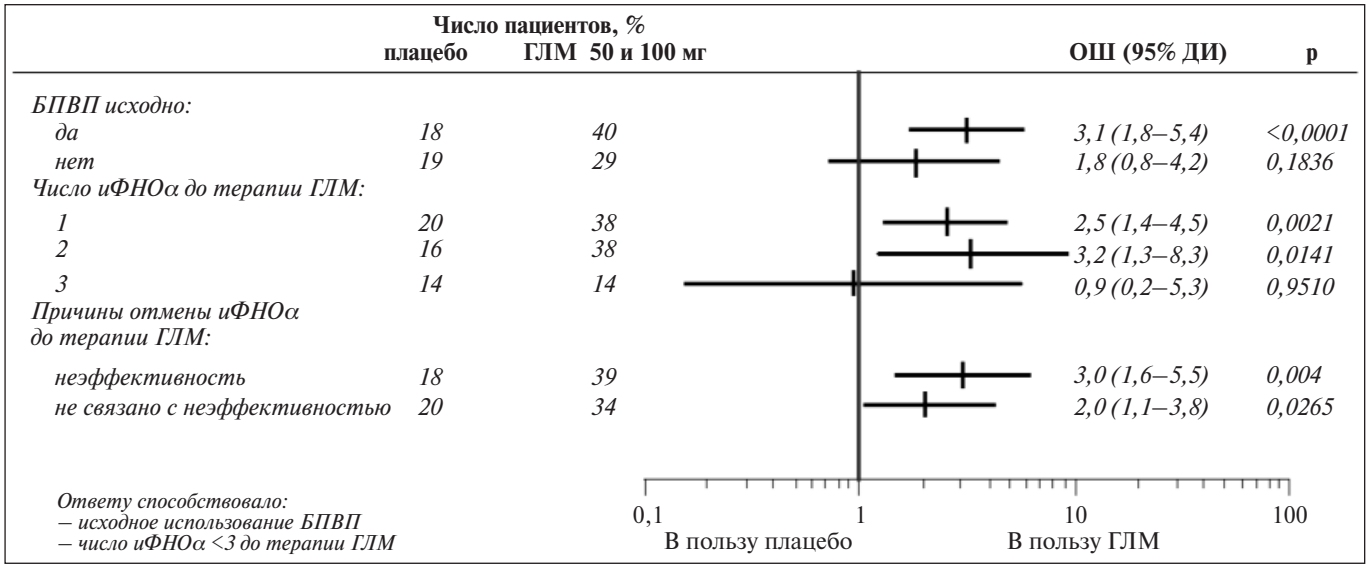

Рис. 2. *Достижение ответа по ACR20 на 24-й неделе терапии ГЛМ: исследование GO-AFTER*

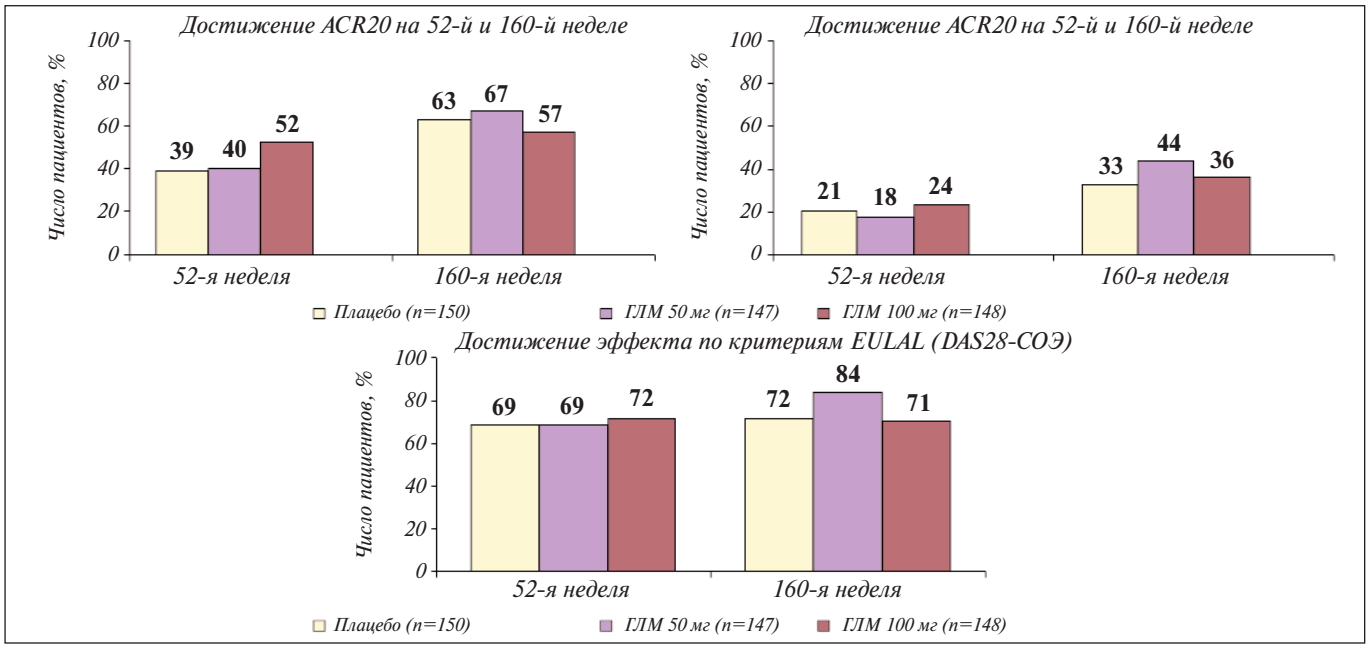

Рис. 3. *Долгосрочная эффективность ГЛМ во второй линии терапии: исследование GO-AFTER*

ACR50 [27]. Следует подчеркнуть, что эффективность ГЛМ не зависела от причины отмены предшествующего иФНОα (рис. 2) и он был достоверно эффективнее плацебо независимо от причины отмены предшествующего иФНОα. Наиболее частой причиной отмены предшествующего иФНОα был недостаточный эффект терапии. Эффективность ГЛМ не снижалась и при использовании его после неадекватного ответа на два иФНОα (см. рис. 2). Результаты открытой фазы этого исследования (160 нед) [28] подтвердили стабильность эффекта ГЛМ и у данной категории больных РА (рис. 3). И в этом исследовании была продемонстрирована удовлетворительная переносимость ГЛМ: частота НЯ, серьезных инфекций, локальных реакций в месте инъекции была низкой и не отличалась от таковой при использовании плацебо.

Весьма интересные данные получены в недавнем многоцентровом рандомизированном исследовании, целью которого было прямое сравнение АБЦ, РТМ и иФНОα во второй линии биологической терапии РА при сохранении активности РА, несмотря на предшествующую терапию иФНОα [31]. В это исследование было включено 139 пациентов, которым после неадекватного ответа на иФНОα был назначен АБЦ (n=43), или РТМ (n=46), или другой иФНОα (n=50: 21 – АДА, 19 – ЭТЦ, 5 – ИНФ, 3 – ГЛМ и 2 – ЦЗП). Оценка эффективности терапии проводилась по динамике DAS28 (первичная конечная точка), HAQ-DI и SF-36 (вторичные конечные точки) через 3, 6, 9 и 12 мес терапии по сравнению с исходными данными. Различий в эффективности терапии в группах больных за 12 мес не получено,

переносимость сравниваемых препаратов также была сопоставимой.

По данным Шведского регистра, продолжительность лечения ГЛМ достоверно выше, чем другими иФНОα с подкожным путем введения (АДА и ЭТЦ) [32]: приверженность терапии через 3 года составила для ГЛМ в сравнении с АДА 39,5% против 31,1% (p=0,025), в сравнении с ЭТЦ – 39,5% против 3,0% (p<0,01) и в сравнении с ЦЗП – 38,3% против 31,2% (p=0,55). По данным Финского регистра [33], у 4067 пациентов, получавших на иФНОα (5620 пациенто-лет: ЭТЦ – 39%, АДА – 39%, ИНФ – 10%, ГЛМ – 5,8%, ЦЗП – 5,7%), выживаемость терапии (относительный риск, ОР; 95% ДИ) в сравнении с ГЛМ была наименьшей у ИНФα – 2,2 (1,6–3,1) и ЦЗП – 1,8 (1,3–2,6) и сопоставимой у АДА – 1,3 (0,99–1,8) и ЭТЦ – 1,8 (1,3–2,6).

На конгрессе EULAR 2016 г. интересные результаты представили итальянские ревматологи. Так, при ретроспективном анализе данных итальянского регистра LORHEN [34] общая 2-летняя выживаемость терапии составила около 60% и была достоверно выше при использовании иФНОα в первой линии (63,3%), чем во второй (49,4%; p<0,001). При назначении иФНОα во второй линии выживаемость терапии ГЛМ оказалась достоверно выше, чем терапии АДА (60,8% против 38,2%; p=0,017), и недостоверно отличалась от таковой ЭТЦ и ЦЗП. Выживаемость терапии ГЛМ при использовании его в первой и второй линии терапии не уменьшалась. Она не уменьшалась и у пациентов с анкилозирующим спондилитом (n=120; p=0,127), псориатическим артритом (n=110; 0,333), как и у больных РА (n=180; p=0,724) [35]. По данным итальянского регистра, эффективность терапии ГЛМ в первой и второй линии терапии одинакова (рис. 4) [36].

Выводы. Ингибитор ФНОα ГЛМ является эффективным препаратом у пациентов с активными вариантами РА как в первой, так и во второй линии терапии ГИБП после неадекватного ответа на первый иФНОα. В РКИ показана

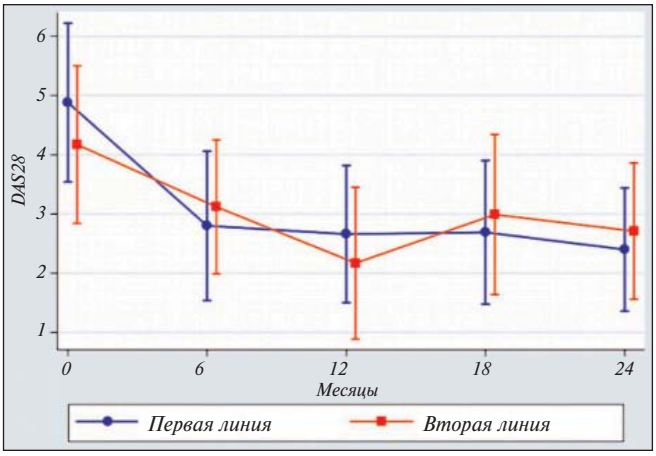

Рис. 4. *Эффективность ГЛМ при РА после традиционной терапии и терапии ГИБП: данные итальянского регистра LORHEN*

достоверно большая эффективность комбинации ГЛМ с БПВП по сравнению с МТ или плацебо у больных, не ответивших на ингибиторы ФНОα. По данным метаанализа, эффективность ГЛМ во второй линии терапии сопоставима с таковой ГИБП с другим механизмом действия (АБЦ, РТМ и ТЦЗ), но его переносимость лучше. Эти данные подтверждает реальная клиническая практика: как свидетельствуют материалы регистров разных стран, выживаемость терапии ГЛМ выше по сравнению с таковой других иФНОα. Высока и приверженность больных лечению ГЛМ. Как показано в исследовании GO-MORE [37], пациенты позитивно относятся к инъекциям препарата, которые выполняют самостоятельно. Кроме того, по данным этого исследования, эффективность ГЛМ не зависела от приема глюкокортикоидов, дозы МТ, применения разных БПВП в комбинации с ГЛМ, числа неэффективных БПВП в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. Врач. 2002;(4):15-9. [Nasonov EL. Pain syndrome in the pathology of locomotor apparatus. *Vrach*. 2002;(4):15-9. (In Russ.)].
2. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Sep;56(6-7):501-9.
3. Kadam UT, Jordan K, Craft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consulters in England and Walls. *Ann Rheum Dis.* 2004 Apr;63(4):408-14.
4. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of disease Stusy 2013. www.thelancet.com
5. Caporali R, Cimmino MA, Sazzi-Puttini P, et al. Osteoarthritis in general and specialist practice in Italy: the AMICA study. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Aug;35(1 Suppl 1):31-7.
6. Верткин АЛ, Наумов АВ. Деформирующий остеоартроз – стратегия ведения пациентов при соматической патологии. Русский медицинский журнал. 2007;(4): 319-24. [Vertkin AL, Naumov AV. Deforming osteoarthritis – strategy for the management of patients with somatic pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2007;(4):319-24. (In Russ.)].
7. Алексеева ЛИ, Мендель ОИ, Верткин АЛ и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. Русский медицинский журнал. 2008;16(7):476-80. [Alekseeva LI, Mendel' OI, Vertkin AL, et al. Osteoarthritis in the practice of a general practitioner. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2008;16(7): 476-80. (In Russ.)].
8. Rosemann T, Laux G, Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. *J Orthop Surg Res.* 2007 Jun 30;2:12.
9. van Dijk GM, Venhof C, Schellevis F, et al. Comorbidity, limitation in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008 Jun 26;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
10. Warksman JC. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann Pharmacother.* 2007 Jul;41(7):1163-73. Epub 2007 Jul 3.
11. Савенков МП, Бродская СА, Иванов СН, Судакова НИ. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Русский медицинский журнал. 2003;(19):1056-9. [Savenkov MP, Brodskaya SA, Ivanov SN, Sudakova NI. The effect of NSAIDs on the antihypertensive effect of ACE inhibitors. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2003;(19):1056-9. (In Russ.)].
12. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of hypertension. *Am J Med.* 2012 Jan;125(1): 14-22. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.05.024.
13. Scarpignato C, Lanas A, Btandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing

benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
14. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):777-84.
15. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med.* 1998 May 25;158(10):1108-12.
16. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2015. 36 с. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. *Ratsional'noe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike* [Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2015. 36 p.]
17. Lidburg PS, Vojnovic J, Warner TD. COX2/COX1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxob in the human whole blood assay. Fith world Congress of the OARSI, Barcelona, Spain, 4–6 October 2000. 2000;8(Suppl B):Th053.
18. Perez Busquier M, Calero E, Rodriguez M, et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1997 Mar; 16(2):154-9.
19. Torri G, Vignati C, Agrifoglio E, et al. Aceclofenac versus piroxicam in the management of osteoarthritis of knee: a double-blind controlled study. *Curr Ther Res.* 1994;55(5): 576-583.
20. Diaz C., Rodriguez de la Serna A., Geli C. et.al. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenacin the treatment of knee osteoarthritis: a multicenter study. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1996;16(1):17-22.
21. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1995 Nov;14(6):656-62.
22. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler JM, et al. Aceclofenac as a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1997 Jan;16(1):32-8.
23. Kornasoff D,Maisenbacher J, Bowdler JM, et al. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indometacin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1996;15(6):225-30.
24. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1995;15(3):111-6.
25. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, et al. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 1995;13(6):305-15.
26. Patel PB , Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
27. Lanas A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Aug;69(8):1453-8. doi: 10.1136/ard.2009.123166. Epub 2010 May 24.
28. Chan FK. Primer: managing NSAID-induced ulcer complications – balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006 Oct;3(10): 563-73.
29. Peris F, Bird HA, Srni U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standart NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheum Inflamm.* 1996;16(1):37-45.
30. Huskisson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicenter SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 2000; 17(1):1-7.
31. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper Gastro-Intestinal Bleeding associated with the use of NSAIDs. New vs. Older Agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411-20.
32. Llorente MJ. Specific types of non-steroidal anti-inflammatory drugs and relative risk of upper gastrointestinal bleeding [abstract]. *Br J Rheumatol.* 1998; 37 Suppl.1:115
33. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62(6): 1592-601.
34. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35(12):1127-46.
35. Yanagawa A, Endo T, Kusakari K, et al. Endocopic evaluation of aceclofenac-induced gastrointestinal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *Jpn J Rheum.* 1998;8:249-59.
36. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Клинический опыт амбулаторного ведения пациентов с болью в спине. Consilium Medicum. Неврология и ревматология. 2013;Прил. 1:5-7. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Clinical experience the outpatient management of patients with back pain. *Consilium Medicum. Neurology and rheumatology.* 2013;Suppl 1:5-7. (In Russ.)].
37. Schattenkirchner M, Milachowsk KA. A double-blind, multi-center clinical trial compuring the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac – resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol.* 2003 May;22(2):127-35.
38. Martel-Pelletier J, Cloutier JM, Pelletier JP. Effect of aceclofenac and diclofenac on synovial inflammatory factors in human osteoarthritis. *Clin. Drug Invest.* 1997;14(3):226-32.
39. Henrotin Y, de Laval X, Mathy-Hartet M, et.al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res.* 2001 Aug;50(8):391-9.
40. Gonsalez E, de la Cruz C, de Nicola's R, et al. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions.* 1994 May;41(3-4):171-8.
41. Blanco FJ, Maneiro E, de Toro FJ, et al. Effect of NSAIDs on synthesis of IL-1 receptor antagonist (IL-Ra) by human articular chondrocytes [abstract]. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8 Suppl.:S27
42. Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S, et al. 4-Hydroxy aceclofenac suppressed the interleukin-1-induced production of promatrix metalloproteases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. *Eur J Pharmacol.* 2000 Aug 11;401(3):429-36.
43. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y, et al. A mayor metabolite of aceclofenac, 4-hydroxy aceclofenac, suppressed the production of interstitial pro-collafenase|proMMP-1 and pro-stromelysin-1| proMMP-3 human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res.* 2000 Mar;49(3):133-8.

Поступила 8.08.2017

Исследование проведено при поддержке ООО «МСД Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.