<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-152-157>

Длительная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами аксиального спондилоартрита: фокус на изменение функций печени

Ребров А. П., Апаркина А. В., Хондкарян Э. В.

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112, Россия

Для цитирования: Ребров А. П., Апаркина А. В., Хондкарян Э. В. Длительная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами аксиального спондилоартрита: фокус на изменение функций печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;187(3): 152–157. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-152-157

✉ Для переписки:

Ребров Андрей Петрович
andreyrebrov@yandex.ru

Ребров Андрей Петрович, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, профессор, д.м.н.

Апаркина Алена Васильевна, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета

Хондкарян Эрсил Валодиевна, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета

Резюме

Цель исследования. Провести анализ состояния функции печени у пациентов со спондилоартритами (СПА), принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) постоянно в течение 24 месяцев.

Материалы и методы. В исследование было включено 198 пациентов со спондилоартритами. В проспективном исследовании участвовали 36 пациентов со спондилоартритами, принимавшие нестероидные противовоспалительные препараты в течение 24 месяцев. Был изучен уровень печеночных ферментов в сыворотке крови при поступлении и в динамике.

Результаты. Повышение печеночных ферментов выявлено у 12 (6,06%) из 198 пациентов со спондилоартритами; из них 6 пациентов принимали метотрексат, 1 — генно-инженерный препарат, 2 — сульфасалазин и 3 — нестероидные противовоспалительные препараты. На фоне приема НПВП в течение 24 месяцев у 19,4% пациентов отмечено периодическое повышение уровней трансаминаз.

Заключение. На фоне длительной терапии НПВП возможно повышение уровней печеночных ферментов, однако при этом не было зафиксировано ни одного случая острого повреждения печени или прогрессирующего ухудшения функции печени, потребовавшего отмены терапии.

Ключевые слова: спондилоартриты, функция печени, нестероидные противовоспалительные препараты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-152-157>

Long-term therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs for axial spondyloarthritis: focus on changes in liver function

A. P. Rebrov, A. V. Aparkina, E. V. Kchondkaryan

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskyy, 410012, Saratov, Russia

For citation: Rebrov A. P., Aparkina A. V., Kchondkaryan E. V. Long-term therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs for axial spondyloarthritis: focus on changes in liver function. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;187(3): 152–157. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-152-157

Andrey P. Rebrov, Department of Hospital Therapy of medical faculty, Professor, MD; ORCID: 0000-0002-3463-7734

Alena V. Aparkina, Department of Hospital Therapy of medical faculty, Assistant, PhD in Medicine

Ercila V. Kchondkaryan, Department of Hospital Therapy of medical faculty, Assistant, PhD in Medicine

✉ *Corresponding author:***Andrey P. Rebrov**

andreyrebrov@yandex.ru

Summary

The purpose of the study is to analyze the state of liver function in patients with spondyloarthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs continuously for 24 months.

Materials and methods of the study include 198 patients with spondyloarthritis. The prospective study involved 36 patients with spondyloarthritis who took non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) prescribed by a physician in the community for 24 months. The level of liver enzymes in blood serum at admission and in dynamics was studied.

The increase of liver enzymes was detected in 12 (6.06%) of 198 patients with spondyloarthritis. Among them 6 (50%) patients took methotrexate, 1 (8.33%) — genetically engineered drug, 2 (16.67%) patients-sulfasalazine and 3 (25%) — non-steroidal anti-inflammatory drugs. 19.4% of patients were registered with a periodic increase of transaminase levels on the background of NSAIDs for the last 24 months.

At the same time, no cases of acute liver damage or progressive deterioration of liver function requiring discontinuation of therapy were recorded during the entire follow-up period.

Keywords: spondyloarthritis, liver function, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время целью лечения пациентов с аксиальными спондилоартритами (СпА) является достижение ремиссии заболевания или его низкой активности, увеличение продолжительности жизни больных до сопоставимой с общепопуляционным уровнем [1, 2]. Для этого необходимо раннее назначение препаратов и их длительное применение. С учетом персистирующего характера воспаления при СпА рекомендовано назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в постоянном режиме в максимально возможных дозах, так как постоянный контроль низкой активности заболевания может предотвратить прогрессирование структурных изменений позвоночника [3; 4]. С учетом длительного назначения НПВП на первый план выходят вопросы обеспечения желудочно-кишечной, почечной и сердечно-сосудистой безопасности лечения [5, 6]. В последние годы активно изучается безопасность краткосрочного приема

лекарств, в то время как информация о длительном применении НПВП малочисленна и разноречива. Поскольку подходы к ведению пациентов со СпА изменились относительно недавно, сведений о безопасности длительного применения НПВП недостаточно. При анализе случаев лекарственного повреждения печени основное внимание исследователей привлекает острое поражение, в то время как нарушения ее функции при длительном приеме НПВП у пациентов, не перенесших острых поражений этого органа, изучены мало и на разнородных выборках [5–7].

Таким образом, проблема изменения функции печени на фоне длительной лекарственной терапии является актуальной из-за ее малой изученности.

Цель настоящего исследования: провести анализ состояния функции печени у пациентов со СпА, принимающих НПВП постоянно в течение 24 месяцев.

Материалы и методы

В исследование включено 198 пациентов со СпА, отвечающих критериям аксиального спондилоартрита Assessment of SpondyloArthritis international Society (2009). В проспективное исследование не включали пациентов с заболеваниями печени (острые и хронические вирусные гепатиты, стеатогепатиты, циррозы печени, аномалии развития, опухоли, др.), принимающих гепатотоксичные препараты (метотрексат, антибактериальная терапия, и т.д.), с другими хроническими заболеваниями в стадии обострения (язвенная болезнь, хронический холецистит и др.), больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (III–IV классы по NYHA) и печеночной недостаточностью, больных с онкогематологическими заболеваниями, с инфекциями (в том числе лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и вирусными гепатитами), беременных.

В проспективном исследовании участвовали 36 пациентов со СпА, принимавшие назначенные врачом по месту жительства НПВП в течение 24 месяцев. При этом 11 (30,6%) пациентов принимали нимесулид, 6 (16,7%) – мелоксикам, 10 (27,7%) – диклофенак натрия, 9 (25%) пациентов принимали эторикоксиб. У всех пациентов собирали биологический материал (сыворотка крови и моча). Для оценки функции печени у всех 36 пациентов на момент вступления в исследование и через 12 и 24 месяцев постоянного приема НПВП определяли концентрацию общего белка, альбуминов, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы

(АЛТ), общего билирубина и его фракций, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ). Биопсию печени не выполняли в связи с отсутствием показаний. Всем пациентам рассчитывали индекс приема НПВП (индекс ASAS) за последний год. Для оценки активности болезни рассчитывали индексы активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), определяли СОЭ, уровень СРБ в сыворотке крови (высокочувствительным методом на аппарате Hittachi) [8–10].

Статистическая обработка материала проведена с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc, США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро-Уилка. Описание признаков, отличным от нормального распределения, результаты представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили. При характере распределения данных, отличным от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна – Уитни, критерий Вальда – Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона, критерий знаков. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на вступление в исследование.

Этические аспекты. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Результаты

Средний возраст всех пациентов со СпА составил 41,9 [28,6; 52,1] лет. Повышение печеночных ферментов выявлено у 12 (6,06%) из 198 пациентов со СпА. При детальном анализе было установлено, что 8 (66,67%) из этих пациентов имели экзогенно-конституциональное ожирение. Повышение печеночных трансаминаз было выявлено у 6 мужчин и у 6 женщин. При этом шесть пациентов принимали метотрексат, 1 – генно-инженерный препарат, 2 пациента – сульфасалазин и 3 – НПВП.

В проспективном исследовании участвовало 36 пациентов со СпА, постоянно принимавших НПВП. Средний возраст пациентов составил 30 [22; 39] лет, длительность заболевания – 8 [5; 18] лет, длительность приема НПВП – 7 $\pm$ 4,2 лет. Пациенты, принимавшие разные НПВП, имели сопоставимую исходную активность СпА и сопоставимый сердечно-сосудистый риск. У пациентов, включенных в исследование, индекс приема НПВП ASAS составил 75 $\pm$ 25,0%. Средний уровень АЛТ у пациентов на момент включения в исследование составил 18,5 [12,8; 26,4] Е/л, уровень АСТ – 20,5 [15,6; 26,4] Е/л, уровень ГГТП – 32,2 [24,3; 39,6] Е/л.

Через 12 месяцев на фоне терапии НПВП средний уровень АЛТ у пациентов составил 17,5 [14,6; 25,5] Е/л ($p \geq 0,05$ в сравнении с исходной), уровень АСТ – 16,2 [12,1; 25,4] Е/л ($p \geq 0,05$ относительно исходного

уровня), несколько снизились значения ГГТП – 20,3 [16,2; 34,9] Е/л ($p \geq 0,05$ относительно исходного).

Через 12 месяцев терапии НПВП повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП сыворотки крови установлено у 4 (11,2%) пациентов: незначительное повышение трансаминаз (до 3-х норм) установлено у 2-х пациентов, умеренное повышение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови (≥ 3 норм верхней границы) выявлено у 2-х пациентов. При исследовании факторов риска повышения печеночных ферментов установлено, что у 2 из 4 пациентов имелось экзогенно-конституциональное ожирение 1–2 ст. В дальнейшем пациентам с повышенным уровнем трансаминаз назначены препараты адеметионина, диета, прием НПВП по требованию или снижение дозы препарата. Отмены терапии НПВП не было.

Через 24 месяца на фоне постоянного приема НПВП уровень АЛТ составил 18,1 [15,2; 35,4] Е/л, уровень АСТ – 14,4 [12,8; 31,3] Е/л ($p \geq 0,05$). Отмечено повышение уровня ГГТП до 42,26 [28,46; 65,6] Е/л ($p = 0,038$ по сравнению со значением ГГТП сыворотки крови через 12 месяцев лечения). Динамика изменений уровней трансаминаз представлена в таблице 1.

Через 24 месяца терапии НПВП повышение печеночных ферментов установлено у 5 (13,9%) пациентов, а у 2-х из 4 пациентов, напротив, отмечена

Показатель	Исходное значение Ме [Q25; Q75]	Через 12 месяцев Ме [Q25; Q75]	Через 24 месяца Ме [Q25; Q75]
АЛТ, Е/л	18,5 [12,8; 26,4]	17,5 [14,6; 25,5]	18,1 [15,2; 35,4]
АСТ, Е/л	20,5 [15,6; 26,4]	16,2 [12,1; 25,4]	14,4 [12,8; 31,3]
ГГТП, Е/л	32,2 [24,3; 39,6]	20,3 [16,2; 34,9]	42,26 [28,46; 65,6]*

Таблица 1
Уровень печеночных трансаминаз у пациентов со спондилоартритами на фоне лечения НПВП

Примечание.
Для всех показателей различия между группами не достоверны, $p \geq 0,05$, кроме $p \leq 0,05$.

Table 1
The level of hepatic transaminases in patients with spondyloarthritis on the background of NSAID treatment

нормализация уровней трансаминаз. Повышение уровня печеночных ферментов минимальной степени выявлено у 3-х новых пациентов. В целом, повышение уровня трансаминаз за 24 месяца терапии НПВП зафиксировано у 7 (19,4%) пациентов. Отмены терапии НПВП не было.

Проведен анализ повышения уровня печеночных ферментов у пациентов со СпА на фоне приема разных препаратов из группы НПВП. Повышение уровня трансаминаз на фоне приема разных групп

НПВП представлены на рисунке 1. Из-за малочисленности групп пациентов, принимающих различные НПВП, крайне затруднительно обсуждать частоту повышения уровня трансаминаз на том или ином препарате. Так, повышение уровня печеночных ферментов выявлено у 2 из 10 пациентов на фоне приема диклофенака натрия, у 3 из 11 пациентов на фоне приема нимесулида, у 1 из 6 пациентов на фоне приема мелоксикама, у 1 из 9 пациентов на фоне приема эторикоксиба.

Рисунок 1.
Число пациентов со спондилоартритами с разными уровнями печеночных ферментов на фоне лечения различными НПВП в течение 24 мес.

Figure 1.
The number of patients with spondyloarthritis presence of increased liver enzymes on the background of treatment with various NSAIDs for 24 months.

Обсуждение

У пациентов, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, нарушение функции печени является серьезной проблемой, так как отказаться от назначения НПВП у больных СпА сложно, но при этом необходимо обеспечить безопасность лечения [11–14]. Данное исследование представляется важным для изучения возможности развития гепатотоксичности НПВП в реальной клинической практике, так как является одним из немногих пилотных проспективных исследований, в которое включены больные СпА, длительно и регулярно принимавшие НПВП. В ходе настоящего исследования установлено, что повышение печеночных ферментов выявлено всего у 6,06% пациентов из 198 больных со СпА, причем в половине случаев на фоне приема метотрексата, а при динамическом наблюдении за пациентами в течение 24 месяцев постоянной терапии НПВП повышение трансаминаз отмечено всего у 7 из 36 пациентов. При этом не выявлено существенного повышения в целом уровней трансаминаз, не установлено нарастающего повышения их уровней с каждым месяцем приема НПВП, а установленное повышение уровней трансаминаз не потребовало отмены препарата.

Проведена оценка уровней трансаминаз у пациентов на фоне приема различных НПВП, так как известно, что разные препараты обладают разной гепатотоксичностью [15, 16]. К сожалению, группы пациентов, получающих различные препараты, были малочисленными для статистического анализа и обоснованности выводов о частоте встречаемости повышения уровней трансаминаз. По крайней мере, сложно на данной выборке говорить о каком-то катастрофическом влиянии того или иного препарата на состояние печени. Полученные результаты согласуются с результатами, приведенными Н. Jaeschke и соавт. [17], М. Donati и соавт. [5]. В многоцентровом контролируемом исследовании была показана сопоставимая безопасность нимесулида, ибупрофена и диклофенака натрия при вдвое большей гепатотоксичности парацетамола. Авторы работы рассматривали острое, а также тяжелое повреждение печени на фоне приема лекарственных препаратов, не оценивая динамики изменений функции печени, как это сделано в нашем исследовании. По нашим данным, прием нимесулида в долгосрочной перспективе не ассоциируется с большей частотой его отмен

из-за ухудшения функции печени по сравнению с другими НПВП.

Среди 198 пациентов со СпА эторикоксиб принимало 67 (33,84%) больных. Известно, что коксибы включены в рекомендации как препараты первого ряда для лечения СпА, так как обладают максимальной безопасностью в отношении желудочно-кишечного тракта и соответственно максимально подходят для длительного лечения пациентов со СпА [18–20]. Показано, что эторикоксиб уменьшает число эндоскопически выявляемых дефектов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [21].

Выводы

В ходе настоящего исследования установлено, что повышение печеночных ферментов выявлено всего у 6,06% пациентов из 198 больных со СпА, причем в половине случаев на фоне приема метотрексата. На фоне приема НПВП в течение 24 месяцев только у 7 из 36 пациентов отмечено периодическое повышение уровней трансаминаз. При этом за весь период наблюдения не зафиксиро-

вано ни одного случая острого повреждения печени или прогрессирующего ухудшения функции печени, потребовавшего отмены терапии. При планировании и проведении длительной терапии НПВП необходим регулярный контроль функции печени со своевременным назначением гепатопротекторной терапии и/или уменьшением дозы препарата.

Необходимо отметить и наличие у пациентов факторов риска поражения печени при приеме НПВП. Одним из таких факторов риска можно рассматривать экзогенно-конституциональное ожирение у пациентов со СпА.

Ограничением проведенной работы является малая численность выборки. Несмотря на это, полученные данные представляют большой клинический интерес, т.к. исследования по изучению функции печени, у пациентов одной нозологической формы, принимавших в постоянном режиме НПВП в течение 24 месяцев, отсутствуют.

Литература | References

- van der Heijden D., Ramiro S., Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017, vol. 76, pp. 978–991.
- Gaidukova I.Z., Rebrov A. P., Korotaeva T. V., et al. Remission in axial spondyloarthritis: Definition and evaluation tools (recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization “The Association of Rheumatology of Russia”). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2018, vol. 56, no.1, pp. 10–14 (In Russ.) doi: 10.14412/1995–4484–2018–10–14
Гайдуклова И. З., Ребров А. П., Коротаева Т. В. и др. Ремиссия при аксиальных спондилоартритах – определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»). *Научно-практическая ревматология*. – 2018 – Т. 56. – № 1. – С. 10–14.
- R. J. Lories, F. P. Luyten, K. de Vlam. Progress in spondyloarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthr research & therapy*. 2009, vol. 11, no. 2, pp. 221. doi:10.1186/ar2642.
- D. Poddubnyy, D. van der Heijde. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012, vol. 38, no. 3, pp. 601–611.
- Donati M., Conforti A., Lenti M. C., et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol.* 2016, vol. 82, no. 1, pp. 238–248. doi: 10.1111/bcp.12938. Epub 2016 Apr 27.
- Abdulganieva D. I. Features of patients with NSAIDs-induced gastropathy. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*, 2011, no. 6, pp. 23–29. (In Russ.)
Абдулганиева Д. И. Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной гастропатией. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2011. – № 6. – с. 23–29.
- Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010, vol. 16, no. 45, pp. 5651–5661.
- Lukas C., Landewe R., Sieper J., et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009, vol. 68, no.1, pp. 18–24. doi: 10.1136/ard.2008.094870. Epub 2008 Jul 14.
- Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L. G., et al. New approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994, vol. 21, no.12, pp. 2286–2291.
- Wells G., Becker J.C, Teng J., et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009, vol. 68, no. 6, pp. 954–960. doi: 10.1136/ard.2007.084459. Epub 2008 May 19.
- 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, no. 1, pp. 6–16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013–203419. Epub 2013 Jun 8.
- Karateev A.E., Erdes Sh. F. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: long and hard! *Terapevticheskii arkhiv.* 2014, vol. 86, no. 11, pp. 123–127. (In Russ.)
Каратеев А. Е., Эрдеc Ш. Ф. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно! *Терапевтический архив*. – 2014. – Т. 86. – № 11 – с. 123–127.

13. Gaidukova I.Z., Rebrov A. P., Otteva E. N., et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the expert spondyloarthritis diagnosis and treatment group). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016, vol. 54, no. 1, pp. 67–74. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74
 Гайдуклова И. З., Ребров А. П., Оттева Э. Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендации группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). *Научно-практическая ревматология*. – 2016. – Т. 54. – № 1. – с. 67–74.
14. Rebrov A.P., Gaidukova I.Z., Polyanskaya O.G., Spitsina M. Yu. Prolonged use of nimesulide in real clinical practice: security issues. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013, vol. 21, no. 9, pp. 433–437. (In Russ.)
 Ребров А. П., Гайдуклова И. З., Полянская О. Г. и др. Длительное применение нимесулида в реальной клинической практике: вопросы безопасности. *Русский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 21. – № 9 – с. 433–437.
15. Jessurun N., van Puijenbroek E. Relationship between structural alerts in NSAIDs and idiosyncratic hepatotoxicity: an analysis of spontaneous report data from the WHO database. *Drug Saf.* 2015 May, vol. 38, no. 5, pp. 511–515. doi: 10.1007/s40264-015-0282-z
16. Tujios S., Fontana R. J. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011, vol. 8, no. 4, pp. 202–211. doi: 10.1038/nrgastro.2011.22. Epub 2011 Mar 8.
17. Jaeschke H., Williams C. D., McGill M. R. Caveats of using acetaminophen hepatotoxicity models for natural product testing. *Toxicol Lett*. 2012, vol. 215, no. 1, pp. 40–41. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.09.023. Epub 2012 Oct 4
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, no. 6, pp. 896–904.
19. Patrignani P., Capone M. L., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother*. 2003, vol. 4, no. 2, pp. 265–284.
20. Hur C., Chan A. T., Tramontano A. C., Gazelle G. S. Coxibs versus combination NSAID and PPI therapy for chronic pain: an exploration of the risks, benefits, and costs. *Ann Pharmacother*. 2006, vol. 40, no. 6, pp. 1052–1063.
21. Maquirriain J., Kokalj A. Management of acute Achilles tendinopathy: effect of etoricoxib on pain control and leg stiffness. *Georgian Med News*. 2013, vol. 222, pp. 36–43.