

© Коллектив авторов, 2020

616-002.2; 616.72-002

Оценка безопасности, переносимости и эффективности первого отечественного дженерика ацеклофенака («Аленталь», АО «Вертекс», Россия) у пациентов с недифференцированным артритом
Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова, Ю.В.Полякова, Ю.Р.Ахвердян,
Е.В.Папичев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского»,
г. Волгоград, Россия

Колонтитул: Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова, Ю.В.Полякова,
Ю.Р.Ахвердян, Е.В.Папичев

Колонтитул: Ацеклофенак в терапии недифференцированного артрита. Безопасность и эффективность

Сведения об авторах:

Заводовский Борис Валерьевич – д.м.н., проф., зав. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов; ORCID 0000-0002-8864-9570; e-mail: rebma@mail.ru

Сивордова Лариса Евгеньевна – к.м.н., в.н.с. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов, ORCID 0000-0002-0965-6060, SCOPUS ID: 367822, Resercher ID: E-4103-2016; e-mail: seeword@mail.ru

Полякова Юлия Васильевна – к.м.н., с.н.с. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов, ORCID 0000-0002-3022-4166, SCOPUS ID: 57193421928, Resercher ID: J-6669-2017; e-mail: jpolyakova@yandex.ru

Ахвердян Юрий Рубенович – к.м.н., с.н.с. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов, ORCID 0000-0001-8010-6777; e-mail: doctor_2001@mail.ru

Папичев Евгений Васильевич – м.н.с. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Researcher ID: E-4103-2016; e-mail: e_papichev@mail.ru

Контактная информация:

Сивордова Лариса Евгеньевна, e-mail: seeword@mail.ru, тел. 89020950999.

Аннотация

Проведено пострегистрационное наблюдательное исследование первого отечественного дженерика ацеклофенака. Цель исследования: оценить эффективность и переносимость препарата Аленталь (АО «Вертекс», Россия) у больных с недифференцированным артритом (НДА).

Материалы и методы: наблюдали 60 пациентов (53 женщины и 7 мужчин) с НДА по критериям Hazlewood G.G., 2011 г. Пациенты были разделены на 3 группы: с моноартритом, олигоартритом и полиартритом. Всем рекомендовался препарат Аленталь, согласно инструкции, 100 мг 2 раза в сутки, курс терапии 3 недели, 4 визита.

Результаты: наблюдалось достоверное снижение уровня боли по ВАШ: у больных моноартритом на 69,3 мм ($p<0,001$); олигоартритом - на 47,5 мм ($p<0,001$), полиартритом – на 30 мм ($p<0,001$) и повышение качества жизни по индексу EQ-5D-5L: от 0,616 до 0,829 ($p<0,001$). Наибольшая удовлетворенность терапией наблюдалась в группе больных моноартритом: 80% больных и в 93% случаев врачи отметили её высокую эффективность; олигоартритом: 53% и 39%; полиартритом: 74% и 64%, соответственно. Возможно, различия связаны с преобладанием в группе моно- и олигоартритов пациентов с начальными формами серонегативных спондилоартропатий, при которых эффективность НПВП традиционно

более высокая; а в группе с полиартритом НДА вероятно являлся дебютом РА. Нежелательные явления наблюдались со стороны ЖКТ (диспепсия, повышение АлАТ) у 10 пациентов и ССС (повышение АД) у 1 пациента, однако они были выражены клинически незначимо и не требовали отмены терапии.

Обсуждение: Наибольшая эффективность НПВП отмечалась в группе больных с моно- и олигоартритами. Большинство пациентов отмечали повышение мобильности, способности к самообслуживанию и круглосуточный контроль за болевым синдромом. Таким образом, по препарату Аленталь обладает хорошей эффективностью, переносимостью и безопасностью и может быть рекомендован для лечения НДА.

Ключевые недифференцированный артрит, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП, ацеклофенак

Assessment of the safety, tolerability and effectiveness of first Russian generic aceclofenac (“Alental”, Vertex, Russia) in patients with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis

B.V. Zavadovsky, L.E. Sivordova, Yu.V. Polyakova, Yu.R. Akhverdyan, E.V. Papichev

Federal State Budgetary Institution «Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology», Volgograd, Russia

Information about authors:

Zavadovsky Boris - Prof., M.D., Ph.D., head lab. methods of treatment and prevention of joint diseases, Federal State Budgetary Institution «Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology», Volgograd, Russia; ORCID 0000-0002-8864-9570; e-mail: pebma@mail.ru

Sivordova Larisa - M.D., Ph.D., head researcher lab. methods of treatment and prevention of joint diseases, Federal State Budgetary Institution «Zborovsky

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology», Volgograd, Russia, ORCID 0000-0002-0965-6060, SCOPUS ID: 367822, Resercher ID: E-4103-2016; e-mail: seeword@mail.ru

Polyakova Julia - M.D., Ph.D., researcher lab. methods of treatment and prevention of joint diseases, Federal State Budgetary Institution «Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology», Volgograd, Russia, ORCID 0000-0002-3022-4166, SCOPUS ID: 57193421928, Resercher ID: J-6669-2017; e-mail: jpolyakova@yandex.ru

Akhverdyan Yuri - M.D., Ph.D., researcher lab. methods of treatment and prevention of joint diseases, Federal State Budgetary Institution «Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology», Volgograd, Russia, ORCID 0000-0001-8010-6777; e-mail: doctor_2001@mail.ru

Papichev Eugene - researcher lab. methods of treatment and prevention of joint diseases, Federal State Budgetary Institution «Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology», Volgograd, Russia, Researcher ID: E-4103-2016; e-mail: e_papichev@mail.ru

Contact Information: Sivordova Larissa, e-mail: seeword@mail.ru

Summary

Post-registration observational study of first Russian generic aceclofenac (“Alental”, Vertex, Russia) was conducted. The objective was to evaluate the effectiveness and tolerability of the drug in patients with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis (UPIA).

Materials and methods: We observed 60 patients (53 women and 7 men) met Hazlewood G.G. et al. UPIA criteria, 2011. Patients were divided into 3 groups: with monoarthritis, oligoarthritis and polyarthritis. They took aceclofenac 100 mg twice day for 3 weeks.

Results: We noted significant decreasing in pain level according to visual analogue scale: in patients with monoarthritis - by 69.3 mm ($p < 0,001$); in oligoarthritis group - by 47.5 mm ($p < 0,001$), in patients with polyarthritis - by 30 mm ($p < 0,001$). The life quality by the EQ-5D-5L index was improved too in all groups from 0.616 to 0.829 ($p < 0.001$). The satisfaction with the therapy was: in monoarthritis patients (80% of patients and 93% of doctors noted good results), in oligoarthritis group (53% and 39% accordingly) and polyarthritis (74% and 64% respectively). We suppose the difference was due to the fact that mono- and oligoarthritis patients suffered from initial forms of seronegative spondylarthropathy, in which the effectiveness of NSAIDs is traditionally higher; polyarthritis patients probably had debut of rheumatoid arthritis. Adverse events of therapy were mild. We noted gastrointestinal tract symptoms (dyspepsia) and increased ALT in 10 patients and increased blood pressure - in 1 patient. The symptoms did not require discontinuation of therapy.

Discussion: In UPIA patients aceclofenac therapy was most effective in mono- and oligoarthritis patients. The first Russian generic aceclofenac ("Alental", Vertex, Russia) has good efficacy, tolerability and safety and can be recommended for arthritis treatment.

Key words: undifferentiated arthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID, aceclofenac.

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НДА – недифференцированный артрит

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

РА – ревматоидный артрит

ССС – сердечно-сосудистая система

ЦОГ – циклооксигеназа

UPIA – Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis

Пациенты с ранним периферическим артритом нередко не отвечают критериям конкретного ревматического заболевания и могут быть зарегистрированы как имеющие недифференцированный артрит. Консенсусом группы международных экспертов под руководством Hazlewood G. в 2011 году был разработан алгоритм верификации недифференцированного периферического воспалительного артрита (см. рис. 1) [1]. Российские ученые определяют НДА как воспалительное поражение одного или более суставов, не соответствующее на момент наблюдения или соответствующее не в полной мере классификационным критериям определенных нозологических форм ревматических (или неревматических) заболеваний [2,3]. По мнению экспертов, НДА может служить первичным диагнозом раннего артрита или суставного синдрома у конкретного ревматологического пациента на период уточнения диагноза, который может занимать довольно длительное время, но важно отличить НДА и ранний РА. По данным зарубежных исследователей и Российской Программы РАДИКАЛ «Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение» было показано, что диагноз НДА в среднем устанавливается 33 - 36% пациентов с впервые развившимся артритом [4,5,6]. В то же время есть данные, что у пациентов с «рабочим» диагнозом НДА до 33 - 50% случаев ранний артрит эволюционирует в РА [2,3,7], у 1/3 больных может наблюдаться развитие спонтанной ремиссии заболевания [6]. В связи с этим ранняя диагностика НДА представляет собой большую медико-социальную проблему.

Терапия НДА до настоящего времени разработана недостаточно, единого подхода к решению этой проблемы нет. Европейская антиревматическая лига рассматривает ранний артрит как кардинальный симптомокомплекс РА и в 2016 году разработала рекомендации по его диагностике и лечению [8]. Особое внимание в них уделяется необходимости раннего назначения метотрексата [9]. Есть данные о

высокой частоте развития ремиссии у пациентов с ранним артритом на фоне комбинированного применения метотрексата с сульфасалазином, лефлуномидом, гидроксихлорохином или высокими дозами глюкокортикоидов [10,11,12,13,14].

Таргетная терапия генно-инженерными биологическими препаратами является в настоящее время ключевым инструментом ревматолога, однако анализ материалов систематического обзора РКИ продемонстрировал парадоксальные результаты. Оказалось, что более высокая эффективность ГИБП в комбинации с метотрексатом у больных ранним артритом, может быть результатом назначения недостаточных доз метотрексата и применения его таблетированной формы [8].

Необходимо отметить, что в терапии НДА также не теряют своих позиций нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). По рекомендациям EULAR [15] при наличии симптомов артрита назначение НПВП должно быть рассмотрено после оценки состояния ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и почек. НПВП оказывают выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие, имеют относительно низкую стоимость и являются наиболее доступным классом фармацевтических средств. Препараты этой группы используют до тридцати миллионов человек ежедневно, а затраты на их приобретение составляют до семи миллиардов долларов ежегодно (2,5% всех расходов на рецептурные лекарственные средства [16,17,18]. В Российской Федерации на сегодняшний день разрешено к применению девятнадцать лекарственных формул НПВС, что позволяет обеспечить персонализированный подход к выбору противовоспалительного препарата с учетом индивидуальной клинической картины и сопутствующей патологии. Считается доказанным, что все НПВП обладают сопоставимой эффективностью и основным их отличием является безопасность применения, которая определяется селективностью

в отношении ЦОГ-2 [15,19,20]. Неселективные НПВП, в отличие от высокоселективных ЦОГ-2-ингибиторов, нередко вызывают нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Наименьшее негативное влияние на ССС оказывает напроксен.

Одним из наиболее назначаемых препаратов при патологии опорно-двигательной системы является ацеклофенак. Он обладает умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, что позволяет применять его в весьма широком спектре клинических случаев. Препарат обладает хорошей переносимостью и безопасностью в отношении ЖКТ, ССС и почек. Высокая эффективность этой лекарственной формулы доказана во многих как Российских, так и зарубежных клинических и эпидемиологических исследованиях [21,22,23]. Учитывая современные тенденции по обеспечению импортозамещения, представляется актуальным изучение свойств лекарственных препаратов отечественного производства. В связи с этим на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», г. Волгоград проведено пострегистрационное наблюдательное исследование первого отечественного дженерика ацеклофенака препарата Аленталь (АО «Вертекс», Россия).

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость препарата Аленталь у пациентов с недифференцированным артритом (HeA).

Дизайн исследования: пострегистрационное наблюдательное исследование.

Материалы и методы:

Мы наблюдали 60 пациентов (53 женщины и 7 мужчин) в возрасте от 26 до 79 лет (средний возраст $50,82 \pm 13,21$). Средняя длительность заболевания составляла $4,63 \pm 3,86$ месяца (пациенты с длительностью симптоматики более 12 месяцев в исследование не включались).

В исследование включались пациенты с диагнозом недифференцированный артрит, установленным согласно алгоритму, предложенному Hazlewood G. G. et al. в 2011 г. (рис. 1.) [1].

Критериями включения служили:

1. Установленный диагноз недифференцированного артрита;
2. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были:

1. Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов в течение 1 месяца до исходного визита;
2. Наличие тяжелых заболеваний других органов и систем (тяжелой сердечной недостаточности, неконтролируемой артериальной гипертензии, неконтролируемого сахарного диабета, злокачественных новообразований (любого генеза) и др.);
3. Наличие противопоказаний к назначению НПВП;
4. Участие в других клинических исследованиях на протяжении последнего месяца (до исходного визита).

Все пациенты наблюдались у специалистов-ревматологов ФГБНУ «НИИ КИЭР им. А.Б. Зборовского». Длительность исследования составила 3 недели и включала 4 визита.

С момента постановки диагноза НеА всем пациентам рекомендовался препарат Аленталь, согласно инструкции, в дозировке 100 мг 2 раза в сутки, длительностью 3 недели. Во время проведения исследования были исключены внутрисуставные введения глюкокортикостероидов и любых других препаратов. Все больные продолжали применять сопутствующую терапию имеющихся хронических заболеваний (если она была назначена ранее) в прежнем объеме.

Для оценки эффективности и безопасности исследуемого препарата проводили:

- Биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, общий билирубин, ГГТ, креатинин), общий анализ крови, определение СОЭ и СРБ – до и через 3 недели от начала терапии;
- Исследование уровня боли по ВАШ (на каждом визите), качество жизни по EQ-5D-5L (до начала терапии и через 3 недели после) и оценивали субъективный эффект терапии пациентом и врачом по 5-балльной шкале (нет; неудовлетворительно; удовлетворительно; хорошо; очень хорошо) через 3 недели терапии.
- Измерение АД проводилось на каждом визите.

Для оценки переносимости препарата Аленталь по мнению пациента и врача использовались следующие параметры:

- наличие симптомов функциональной диспепсии;
- наличие аллергических реакций;
- повышение АД;
- повышение АлАТ, АсАТ, общего билирубина, ГГТ, креатинина;
- появление отеков;
- жалобы на нарушение сердечного ритма.

Для статистической обработки данных использовался программный пакет "STATISTICA 10.0 для Windows". Для оценки достоверности различий среднего уровня болевого синдрома по ВАШ использовался критерий Вилкоксона. Достоверность различия между группами пациентов по удовлетворенности терапией оценивалась с использованием критерия χ^2 .

Результаты.

В исследование было включено 60 больных с диагнозом недифференцированный артрит, соответствующих критериям включения и исключения. Все пациенты были разделены на 3 группы – с полиартритом

(болезненность и/или припухлость в 4-х и более суставах), олигоартритом (болезненность и/или припухлость в 2-3 суставах) и моноартритом. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, средний возраст больных составил 50,2 года, который относится к наиболее трудоспособному периоду. Также, среди испытуемых преобладали женщины (65%). Чаще встречался олигоартрит (28 больных), реже полиартрит (17 больных) и моноартрит (15 больных). Наиболее встречаемым функциональным классом оказался второй, что говорит о выраженном нарушении работоспособности и ограничении самообслуживания у наблюдаемых пациентов.

На момент включения в исследование средний уровень болевого синдрома по ВАШ достоверно не различался между группами пациентов и составил: $76,4 \pm 6$ мм для больных с полиартритом, $76,7 \pm 5,4$ мм – с олигоартритом и $75,3 \pm 7,4$ мм – с моноартритом. Субъективная динамика болевого синдрома на фоне терапии ацеклофенаком представлена на рисунке 2.

Наилучший ответ на продолжительный прием препарата Аленталь отмечался в группе больных с моно- и олигоартритом: через 3 недели показатель ВАШ снизился на 69,3 мм и составил $6,0 \pm 5,07$ мм ($Z=3,4$; $p=0,00065$), и на 47,5 мм и составил $29,2 \pm 7,6$ мм ($Z=4,62$; $p<0,0001$), соответственно; у пациентов с полиартритом ВАШ снизился на 30 мм и составил $46,4 \pm 6,0$ мм ($Z=3,62$; $p=0,00029$).

Вторым критерием эффективности проводимой терапии являлась удовлетворенность терапией пациентом и врачом согласно 5-балльному субъективному индексу. Данные представлены в таблице 2.

Согласно полученным данным, наибольшая удовлетворенность терапией наблюдалась в группе больных моноартритом, где 80% больных и в 93% случаев врачи отметили её эффективность на 5 баллов. Меньшая удовлетворенность терапией наблюдалась в группе больных с олигоартритом, где 53% больных и в 39% случаев врачи отметили её эффективность на уровне удовлетворительной, а у 42% больных - хорошей. Наименьшая эффективность лечения была выявлена в группе больных полиартритом, где 24% больных и в 29% случаев врачи указали на неудовлетворительный эффект терапии. В этой группе удовлетворены результатами терапии были 74% больных и в 64% случаев врачи.

Показатели EQ-5D-5L оценивались в начале исследования и через 3 недели постоянного приема препарата Аленталь. Динамика показателей представлена в таблице 3.

Как видно из таблицы, через 3 недели приема препарата Аленталь отмечается повышение мобильности, способности к самообслуживанию, ежедневной активности и уменьшается болевой синдром/дискомфорт. Уровень тревоги/депрессии у пациентов на начало исследования был невысоким, и его изменения в динамике оказались статистически незначимыми.

Динамика качества жизни определялась с помощью расчета индекса EQ-5D-5L. Средний уровень индекса на начало терапии составил 0,616 (95% ДИ: 0,545-0,688), а через 3 недели приема препарата – 0,829 (95% ДИ: 0,804-0,853). Таким образом, у всех пациентов отмечается значительная положительная динамика качества жизни на фоне курса препаратом Аленталь ($Z=6,735$; $p<0,0001$).

За время длительной терапии препаратом Аленталь жалобы на диспепсию появились у 4 больных, повышение АлАТ, АсАТ развилось у 6 больных, однако оно было клинически незначимым и не требовало отмены

проводимого лечения. У одного больного в начале терапии было повышение АД, которое нормализовалось в течение 3-х суток и не сказывалось на общем самочувствии. Ни у одного больного не наблюдалось появления отеков, не отмечалось жалоб на нарушение ритма сердца и повышение уровня креатинина.

Обсуждение:

Недифференцированный артрит как воспалительное поражение суставов, не соответствующее классификационным критериям определенных нозологических форм, в среднем устанавливается у 33-36% больных от всех пациентов с впервые развившимся артритом [3,5,6]. Этот «рабочий» диагноз может использоваться у пациента с симптомами артрита на период уточнения диагноза в течение довольно длительного времени [2], но до 33-50% случаев НДА эволюционирует в РА [7,3], у трети больных с НДА может развиваться спонтанная ремиссия заболевания [6]. Использование современных критериев диагностики ранних форм ревматических заболеваний, выделение прогностически неблагоприятных симптомов, позволяет сузить диагностический поиск и инициировать адекватную клинической картине терапию на ранних этапах заболевания.

НПВП в лечении НДА по-прежнему играют важную роль и, по рекомендациям EULAR, при наличии симптомов артрита должны быть включены в терапевтическую схему после оценки состояния ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и почек пациента [15,20]. К выбору группы НПВП, лекарственной формы и конкретного препарата следует подходить персонализированно, учитывая выраженность боли, системного воспаления у пациента, факторы риска развития неблагоприятных эффектов, профиль безопасности препарата, нельзя забывать и о фармако-экономических аспектах назначаемой терапии [10,16,19,22].

НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 – Ацеклофенак может применяться в широком спектре клинических случаев у большинства больных НдА. По результатам нашего исследования, препарат Аленталь (ацеклофенак, АО «Вертекс», Россия) обладает хорошей эффективностью, переносимостью и безопасностью как в отношении ЖКТ, так и ССС и почек. Согласно полученным в ходе нашего исследования данным через 3 недели терапии наблюдалась достоверная динамика уровня боли по ВАШ. У больных моно- и олигоартритом отмечался наилучший ответ: снижение ВАШ на 69,3 мм ($Z=3,4$; $p=0,00065$); и на 47,5 мм ($Z=4,62$; $p<0,0001$), соответственно. Меньшая эффективность терапии отмечалась у пациентов с полиартритом – снижение ВАШ на 30 мм ($Z=3,62$; $p=0,00029$).

Наибольшая удовлетворенность терапией наблюдалась также в группе больных моноартритом, где 80% больных и в 93% случаев врачи отметили её эффективность на 5 баллов. В группе с олигоартритом 53% больных и в 39% случаев врачи отметили её эффективность на уровне удовлетворительной, а у 42% больных - хорошей. Наименьшая эффективность лечения была выявлена в группе больных полиартритом, где удовлетворены результатами терапии были 74% больных и в 64% случаев врачи, а 24% больных и в 29% случаев врачи указали на неудовлетворительный эффект терапии. Мы предполагаем, что различия в эффективности ацеклофенака могут быть обусловлены тем, что в группе больных с моно- и олигоартритом преобладали пациенты с начальными формами серонегативных спондилоартропатий, при которых эффективность НПВП традиционно более высокая; в группе с полиартритом НдА вероятно являлся дебютом РА.

Также наблюдалась значительная статистически значимая положительная динамика качества жизни по индексу EQ-5D-5L на фоне лечения: от 0,616 (95% ДИ: 0,545-0,688) до 0,829 (95% ДИ: 0,804-0,853)

($Z=6,735$; $p<0,0001$). Большинство пациентов отмечали повышение мобильности, способности к самообслуживанию, ежедневной активности, круглосуточный контроль за болевым синдромом и хорошее самочувствие как в дневное, так и в ночное время.

На фоне терапии отмечались нежелательные явления со стороны ЖКТ и ССС: у 4 больных - жалобы на диспепсию, у 6 пациентов - повышение АЛАТ, у 1 больного на начальном этапе наблюдалось повышение АД, однако эти симптомы были выражены клинически незначимо и не требовали отмены проводимой терапии.

Таким образом, современные диагностические критерии позволяют стандартизировать подходы к дифференциальной диагностике НДА, индивидуализировать лечебную тактику в каждом конкретном клиническом случае и обосновать максимально раннее назначение необходимой терапии. Для лечения НДА могут быть использованы НПВП с учетом их профиля безопасности. Наибольшая эффективность НПВП отмечается в группе больных с моно- и олигоартритами. По результатам нашего исследования, препарат Аленталь (ацеклофенак, АО «Вертекс», Россия) обладает хорошей эффективностью, переносимостью и безопасностью в отношении ЖКТ, ССС, почек и может быть рекомендован к применению для больных с НДА.

Конфликт интересов: Исследование не имело спонсорской поддержки. Публикация статьи поддержана фармацевтической фирмой АО «Вертекс», Россия. Представлена информация в рамках только зарегистрированных в РФ показаний. ~~Не рекомендуется применять препараты способами, отличными от описанных в инструкции по применению.~~ Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Рисунки.

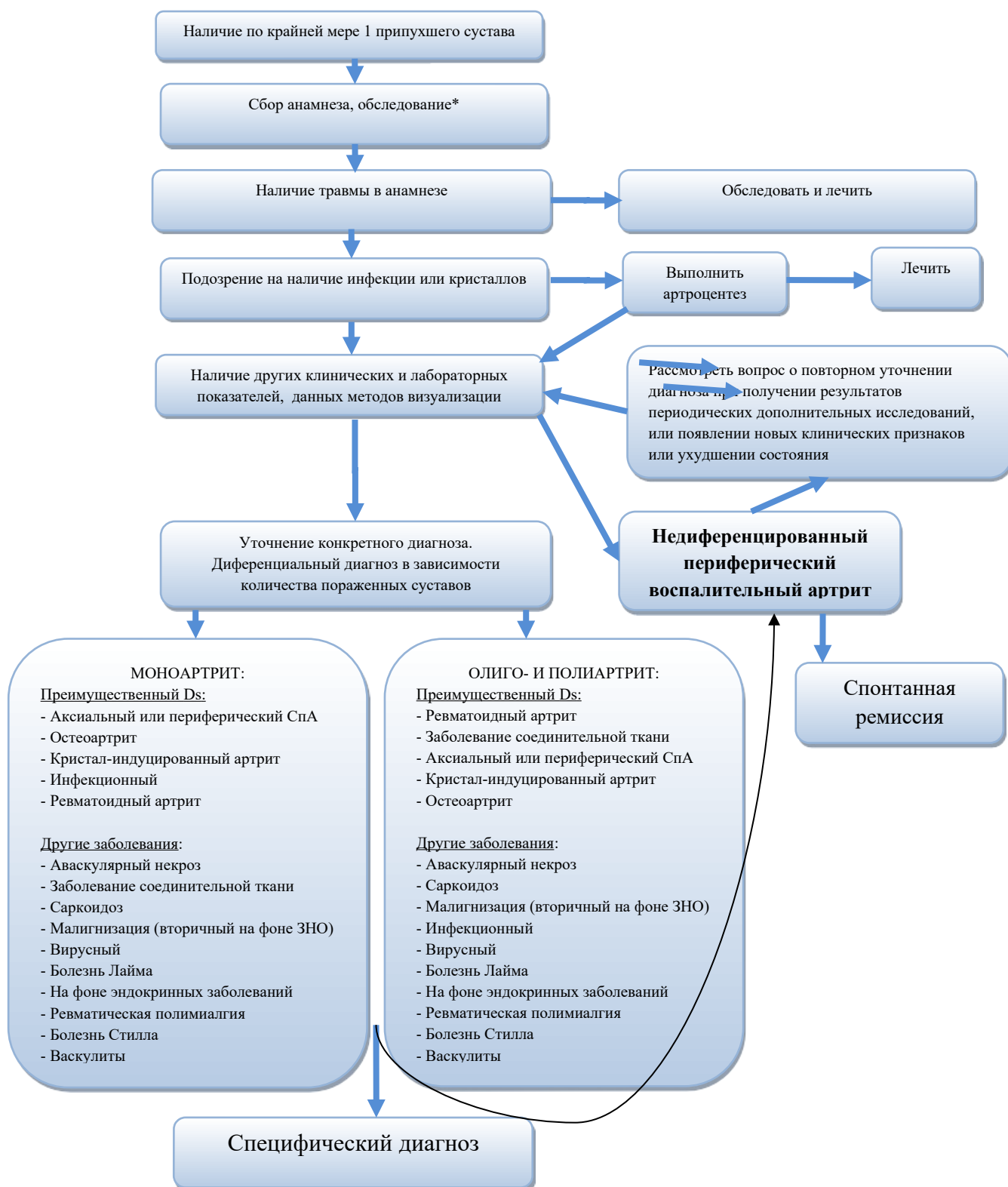


Рисунок 1. Алгоритм выявления недифференцированного периферического воспалительного артрита (адаптировано из Hazlewood G. G. et al., 2011 г.) [1]

Примечание: * Рекомендуемые минимальные исследования у всех пациентов: ревматоидный фактор и / или антитела против антитрюллинированного пептида, скорость оседания эритроцитов и/или С-реактивный белок, полный анализ крови и рентгенограммы пораженных суставов (кистей, запястий, ступней, особенно если есть подозрение на РА). СПА - спондилоартрит.

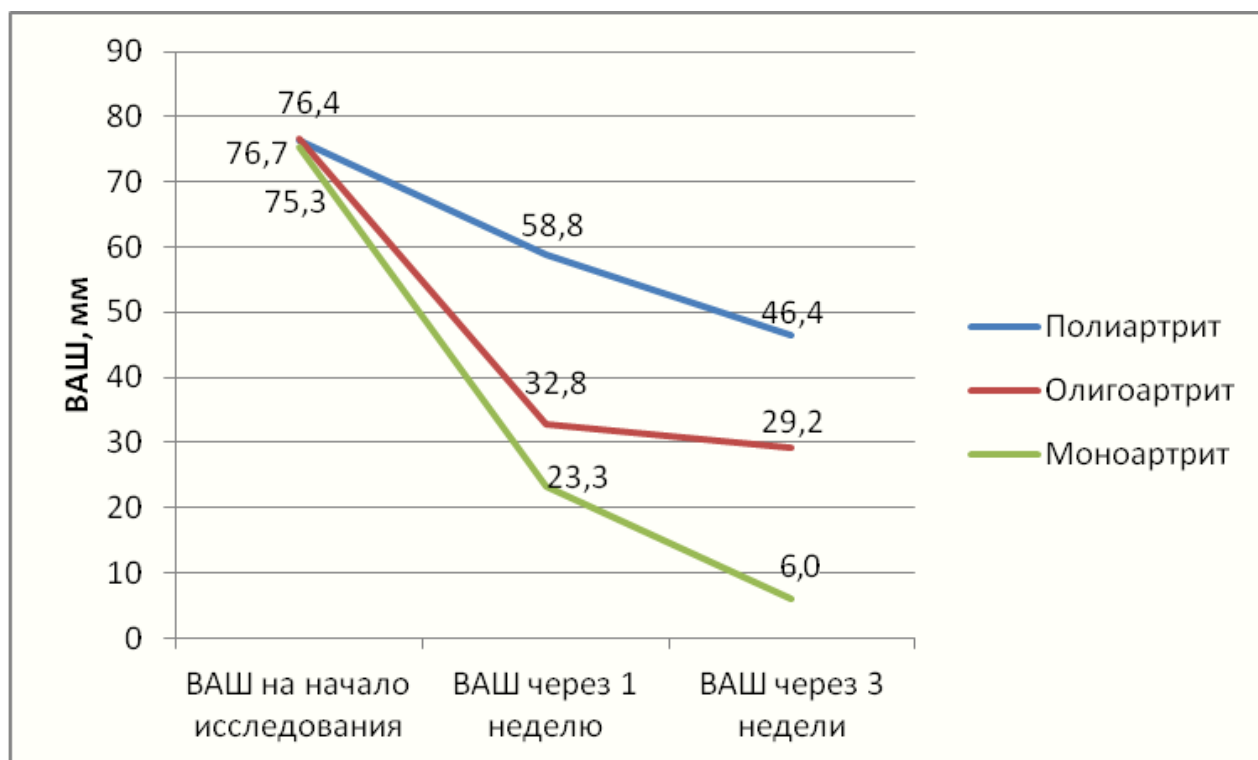


Рисунок 2. Динамика болевого синдрома на фоне постоянного приема препарата Аленталь (по ВАС).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Таблицы.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Параметры	Абсолютное количество больных, n	%
Возраст, лет (M±st.dev.)	50,2±14,4	
Длительность заболевания, мес (M±st.dev.)	4,67±3,87	
Распределение пациентов по полу		
мужчины	21	35%
женщины	39	65%
Распределение пациентов по наличию ревматоидного фактора		
позитивные	33	55%
негативные	27	45
Распределение пациентов по количеству пораженных суставов		
моноартрит	15	25%
олигоартрит	28	46,6%
полиартрит	17	28,3%
Распределение пациентов по функциональному классу		
0 –	2	3,3%
1 –	12	20%
2 –	41	68,3%
3 –	5	8,3%

Таблица 2. Субъективная оценка эффективности терапии препаратом «Аленталь» врачами и пациентами

Показатель	Субъективная оценка эффективности терапии					Критерий достоверности; уровень достоверности
Оценка эффективности врачом						
	1*	2**	3***	4****	5*****	$\chi^2=55,5; p<0,0001$
Полиартрит;	0	5	11	1	0	
Олигоартрит;	0	0	11	12	5	
Моноартрит.	0	0	0	1	14	
Оценка эффективности пациентом						
	1*	2**	3***	4****	5*****	$\chi^2=60,08; p<0,0001$
Полиартрит;	0	4	13	0	0	
Олигоартрит;	0	0	15	12	1	
Моноартрит.	0	0	0	3	12	

Примечание: * - нет эффекта; ** - неудовлетворительный эффект; *** - удовлетворительный эффект; **** - хороший эффект; ***** - очень хороший эффект.

Таблица 3. Динамика показателей качества жизни EQ-5D на фоне терапии препаратом «Аленталь»

Показатель	Исходный уровень (M±std.dev.)	Через 3 недели терапии (M±std.dev.)	Критерий достоверности; уровень достоверности
Мобильность			
Полиартрит;	2,76±1,0	1,82±0,8	t=5,89; p<0,0001
Олигоартрит;	3,0±0,6	1,75±0,6	t=15,0; p<0,0001
Моноартрит	3,9±1,2	2,26±0,7	t=10,4; p<0,0001
Самообслуживание			
Полиартрит;	1,82±0,88	1,41±0,5	t=3,34; p=0,0041
Олигоартрит;	2,03±0,74	1,57±0,6	t=4,26; p=0,0002
Моноартрит	3,13±1,41	2,2±0,8	t=4,52; p=0,0004
Ежедневная активность			
Полиартрит;	2,05±0,89	1,7±0,68	t=2,95; p=0,0093
Олигоартрит;	2,39±0,87	1,75±0,75	t=5,01; p<0,0001
Моноартрит	3,4±1,54	2,2±1,04	t=5,87; p<0,0001
Боль/дискомфорт			
Полиартрит;	3,64±0,6	2,82±0,72	t=4,66; p=0,00025
Олигоартрит;	3,71±0,5	1,92±0,26	t=16,63; p<0,0001
Моноартрит	3,66±0,6	1,06±0,25	t=15,92; p<0,0001
Тревога/депрессия			
Полиартрит;	1,23±0,43	1,23±0,43	No dif.
Олигоартрит;	1,14±0,44	1,107±0,314	t=1; p=0,32
Моноартрит	1,73±0,79	1,66±0,72	t=1; p=0,33

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hazlewood G., Aletaha D., Carmona L. et al. Algorithm for Identification of Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis: A Multinational Collaboration Through the 3e Initiative // *The Journal of Rheumatology* 2011; 38 Suppl 87; <https://doi.org/10.3899/jrheum.101076>
2. Нехайчик Т.А., Рудой А.С., Бова А.А. Современные аспекты диагностики, тактика ведения пациентов с недифференцированным артритом // *Евразийский журнал внутренней медицины. Рекомендации и мнения экспертов*. 2014. № 1 С. 24 – 28, перевод статьи на англ. С. 21 – 24. [Nekhaychik T.A., Rudoi A.S., Bova A.A. Modern aspects of diagnosis, management tactics for patients with undifferentiated arthritis // *Evrazijskij zhurnal vnutrennej mediciny. Rekomendacii i mnenija jekspertov. = Eurasian Journal of Internal Medicine. Recommendations and expert opinions*. 2014. No. 1 S. 24 - 28, translation of the article into English. S. 21 - 24. (In Russ.)] <https://euat.ru/magazine/number-1-year-2014-book-0/sovremennyye-aspekty-diagnostiki-taktika-vedeniya-pacientov-s-nedifferencirovannym-artritom>
3. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Новиков А.А. и соавт. Прогнозирование развития ревматоидного артрита у больных с ранним недифференцированным артритом. *Науч.-практич. ревматол.* 2009; 2: 31-37. [Luchikhina E.L., Karateev D.E., Novikov A.A. et al. Prediction of the development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;2: 31-37. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-razvitiya-revmatoidnogo-artrita-u-bolnyh-s-rannim-nedifferentsirovannym-artritom>
4. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тогизбаев Г. Современные принципы ведения больных ранним артритом // «РМЖ» №24, 29.10.2008 стр.

- 1610; [Karateev D.E., Luchikhina E.L. , Togizbaev G. Modern principles of management of patients with early arthritis // *Russkij medicinskij zhurnal* = Russian medical journal. 2008;24:1610. (In Russ.)] https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_principyu_vedeniya_bolynyh_rannim_artritom/#ixzz67W7cGz7m
5. Jansen LM, van Schaardenburg D., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans BA. One year outcome of undifferentiated polyarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 8,700-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117675>
 6. Quinn M.A., Green M.J., Marzo-Ortega H. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum.* 2003, 48, 11,3039-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14613264>
 7. Bizzaro N, Bartoloni E, Morozzi G, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:16. <https://doi.org/10.1186/ar4148>
 8. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016 // *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(2):138–150. Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):138-150 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-138-150>
 9. Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>

10. Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина» // Современная ревматология Том 7, № 2 (2013). [Karateev A.E. Aceclofenac in rheumatology: the "golden mean" // *Sovremennaja revmatologija = Modern rheumatology*. 2013;7(2):88-94. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2389>
11. Verschueren P, de Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:27-34. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205489>
12. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy («COBRA-light») compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1071-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202818>
13. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1331-9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204788>
14. Duran J, Bockorny M, Dalasl D, et al. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systemic review. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1595-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209383>
15. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). // *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, vol. 66, No. 1, p. 34–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16396980>

16. Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В. и др. Доказательства целесообразности применения эторикоксиба в терапии остеоартроза у пациентов старших возрастных групп. *Успехи геронтологии*. 2016;29(2):286-290 [Sivordova L.E., Zavadovskij B.V., Poljakova Yu.V. et al. Evidence of the feasibility of using etorikoksib in the therapy of osteoarthritis in patients of older age groups. *Uspekhi Gerontologii = Advanced Gerontology*. 2016;29(2):286-290 (In Russ.)]. <https://con-med.ru/includes/filedownload.php?file=225464>
17. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4857>
18. Bhalra N., Emberson J., Merhi A. et. al. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-779. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)
19. Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. Кардиоваскулярная безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при хронических воспалительных ревматических заболеваниях // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 8. С. 101-106. [Zavadovsky BV, Sivordova L.E. Cardiovascular safety of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic inflammatory rheumatic diseases // *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(8):101-106. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/terarkh2018908101-106>
20. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Лиля А.М. и др. Резолюция Совещания Экспертов по теме: «Вопросы повышения доступности инновационных методов для пациентов со спондилоартритами». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):457-460 [Nasonov

- E.L., Mazurov V.I., Lila A.M. Et al. Resolution of the Meeting of Experts on the topic: "Issues of increasing the availability of innovative methods for patients with spondylitis". *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):457-460 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-457-459>
21. Arboleya L.R.1, de la Figuera E., Soledad García M. Management pattern for patients with osteoarthritis treated with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs in Spain prior to introduction of Coxibs / *Curr Med Res Opin*. 2003; 19(4): 278-87. <https://doi.org/10.1185/030079903125001712>
22. Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность эторикоксиба и мелоксикама в лечении больных гонартрозом. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):78-81 [Zavodovskij B.V., Sivordova L.E., Poljakova Yu.V. et al. Comparative efficacy and safety of etorikoksib and meloxicam in the treatment of patients with gonarthrosis. *Terapevticheskij Arhiv*. 2016; 88(12):78-81 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881278-81>
23. Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain // *Curr Med Res Opin*. 2002;18(3):146-53. <https://doi.org/10.1185/030079902125000507>