

Оценка эффективности и безопасности длительного использования амтолметин гуацила при ревматических заболеваниях: результаты 9-месячного наблюдательного исследования АВРОРА (Амтолметин гуацил: Всероссийский Регистр при Остеоартрите, Ревматоидном артрите и Анкилозирующем спондилите)

Каратеев А.Е.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}, Глухова С.И.¹, Баракат А.А.³, Гибадуллина Л.Р.⁴, Агарева Е.А.⁴, Федорова О.С.⁵, Тимофеева Т.С.⁶, Михайлова Г.Р.⁷, Насонова А.Е.⁸

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ³БУЗ «Городская клиническая больница №68» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ⁴БУЗ УР «Республиканский клиничко-диагностический центр», Ижевск, Россия; ⁵КГБУЗ «Красноярская межрайонная поликлиника №1», Красноярск, Россия; ⁶ГУЗ «Городская поликлиника №11», Саратов, Россия; ⁷ГАЗУ ПК «Городская клиническая больница №3», Пермь, Россия; ⁸ООО «Доктор Редди'с Лабораторис», Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³109263, Москва, ул. Шкулева, 4; ⁴426009, Ижевск, ул. Ленина, 87Б; ⁵660003, Красноярск, ул. Академика Павлова, 4, стр.7; ⁶410010, Саратов, ул. Безымянная, 6; ⁷614025, Пермь, ул. Серпуховская, 11А; ⁸115035, Москва, Овчинниковская набережная, 20, стр.1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia,

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для лечения ревматических заболеваний (РЗ). В ряде случаев целесообразно их длительное применение: НПВП замедляют прогрессирование спондилоартритов, являются важным элементом контроля хронической боли при остеоартрите (ОА) и ревматоидном артрите (РА). Однако следует учитывать риск развития серьезных неблагоприятных реакций (НР). Удачным выбором для длительной терапии может быть амтолметин гуацил (АМГ), при применении которого отмечается низкая частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Цель исследования — оценить эффект и безопасность длительного применения АМГ при РЗ.

Материал и методы. Проведено открытое наблюдательное исследование, в ходе которого АМГ (Найзилат®) был назначен 442 больным ОА (средний возраст 60,6±10,2 года, женщин 88,7%), 126 пациентам с РА (55,0±14,0 года, женщин 84,2%) и 73 — с анкилозирующим спондилитом (АС, 47,0±12,0 года, женщин 30,0%). Доза АМГ зависела от клинической ситуации и определялась лечащим врачом: от 1800 до 600 мг/сут. Основным критерием эффекта была динамика боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), дополнительными для ОА — боль по WOMAC и HAQ, для РА — DAS28, для АС — BASDAI, BASFI и ASDAS-СРБ. Результат лечения оценивался во время трех последовательных визитов через каждые 3 мес (всего 9 мес наблюдения).

Результаты и обсуждение. На момент завершения наблюдения АМГ продолжали принимать 65,2% больных ОА, 75,3% больных РА и 82,2% больных АС. Причинами прерывания лечения были значительное уменьшение или отсутствие боли (70,3%), решение пациента (26,6%) или НР (3,1%). На фоне терапии в конце наблюдения отмечалось значимое уменьшение интенсивности боли по сравнению с исходной: при ОА медиана боли уменьшалась с 5,6 [4,1; 6,9] до 3,4 [1,7; 5,1], при РА с 5,8 [4,0; 7,5] до 3,4 [2,0; 4,8], при АС с 5,8 [4,2; 7,5] до 3,1 [1,5; 5,0] см ЧРШ, разница достоверна во всех группах (p<0,001). При ОА медиана боли по WOMAC снизилась со 127 [24; 159] до 13,7 [14; 40] (p<0,001), среднее значение HAQ с 0,54±0,44 до 0,34±0,26 (p<0,001). При РА среднее значение DAS28 снизилось с 4,81±1,18 до 4,30±1,24 (p<0,05). Также достоверно снизилось число болезненных и припухших суставов, показатели СОЭ и уровень С-реактивного белка. При АС медиана индекса BASDAI снизилась с 4,5 [1,0; 8,0] до 3,0 [0; 8,0] (p<0,001). Число больных АС с высокой активностью по индексу ASDAS-СРБ (>3,5) снизилось с 76,9 до 25,8% (p<0,001). Индекс BASFI не изменился. Были удовлетворены результатами лечения АМГ 77,9% больных ОА, 77,0% больных РА и 74,5% больных АС.

Переносимость АМГ была хорошей. У 15–25% пациентов отмечалась слабо выраженная диспепсия. НР, ставшие причиной отмены терапии, были отмечены лишь у 6 (0,93%) больных. Развития или ухудшения артериальной гипертензии, а также других кардиоваскулярных осложнений не было отмечено.

Заключение. АМГ является эффективным НПВП с хорошей переносимостью, который целесообразно использовать для длительного лечения РЗ.

Ограничениями являются открытый характер исследования и отсутствие контрольной группы.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; амтолметин гуацил; остеоартрит; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; регистр; эффективность; безопасность.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Глухова С.И и др. Оценка эффективности и безопасности длительного использования амтолметин гуацила при ревматических заболеваниях: результаты 9-месячного наблюдательного исследования АВРОРА (Амтолметин гуацил: Всероссийский Регистр при Остеоартрите, Ревматоидном артрите и Анкилозирующем спондилите). Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):66–74.

EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF LONG-TERM USE OF AMTOLMETIN GUACIL IN RHEUMATIC DISEASES: RESULTS OF A 9-MONTH OBSERVATIONAL AURORA STUDY (AMTOLMETIN GUACIL: ALL-RUSSIAN REGISTER FOR OSTEOARTHRITIS, RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS)

Karateev A.E.¹, Nasonov E.L.^{1,2}, Glukhova S.I.¹, Barakat A.A.³, Gibadullina R.L.⁴, Ageeva E.A.⁴, Fedorova O.S.⁵, Timofeeva T.S.⁶, Mikhailova G.R.⁷, Nasonova A.E.⁸

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used for the treatment of rheumatic diseases (RD). In some cases, their long-term use is advisable: NSAIDs slow the progression of spondylarthritis, are an important ele-

Moscow, Russia; ³City Clinical Hospital №68, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia; ⁴Republican Clinical Diagnostic Center, Izhevsk, Russia; ⁵Krasnoyarsk Interdistrict Hospital №1, Krasnoyarsk, Russia; ⁶City Hospital №11, Saratov, Russia; ⁷City Clinical Hospital №3, Perm, Russia; ⁸Dr. Reddy's Laboratories, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³4, Shkuleva St., Moscow 109263; ⁴87B, Lenin St., Izhevsk 426009; ⁵4, Build. 7, Akademika Pavlova St., Krasnoyarsk 660003; ⁶6, Bezmyannaya St., Saratov 410010; ⁷11A, Serpukhovskaya St., Perm 614025; ⁸20 Build. 1, Ovchinnikovskaya embankment, Moscow, 115035

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aeakar@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev;
aeakar@yandex.ru

Поступила 15.12.18

ment in the control of chronic pain in osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA). However, the risk of serious adverse events (AE) should be considered. A good choice for long-term therapy may be amtolmetin guacil (AMG), which rarely induce gastrointestinal AE.

The aim of the study was to assess the effect and safety of long-term use of AMG in RD.

Material and methods. An open observational study was conducted in which AMG (Nayzilat) was assigned to 442 patients with OA (mean age 60.6±10.2 years, women 88.7%), 126 patients with RA (55.0±14.0 years, women 84.2%) and 73 with ankylosing spondylitis (AS, 47.0±12.0 years, women 30.0%). The dose of AMG depended on the clinical situation and was determined by the attending physician: from 1800 to 600 mg/day. The main criterion of the effect was the changes of pain by numeric rating scale (NRS), additional measures of efficacy were pain on the WOMAC and HAQ for OA, DAS28 for RA, BASDAI, BASFI and ASDAS-CRP for AS. The result of treatment was evaluated during three consecutive visits every 3 months (9 months of follow-up).

Results and discussion. At the end of follow-up 65.2% of patients with OA, 75.3% of patients with RA and 82.2% of patients with AS continued treatment with AMG. The reasons for discontinuation of treatment were significant reduction or absence of pain (70.3%), the patient's decision (26.6%) or AE (3.1%). At the end of follow-up, there was a significant decrease in pain intensity compared to the baseline: in OA, the median pain decreased from 5.6 [4.1; 6.9] to 3.4 [1.7; 5.1], in RA from 5.8 [4.0; 7.5] to 3.4 [2.0; 4.8], in AS from 5.8 [4.2; 7.5] to 3.1 [1.5; 5.0] according to NRS, the difference was significant in all groups ($p<0.001$). In OA, the median WOMAC pain decreased from 127 [24; 159] to 13.7 [14; 40] ($p<0.001$), the average HAQ value – from 0.54±0.44 to 0.34±0.26 ($p<0.001$). In RA, the average value of DAS28 decreased from 4.81±1.18 to 4.30±1.24 ($p<0.05$). The number of painful and swollen joints, ESR and C-reactive protein also significantly decreased. In AS, the median BASDAI index decreased from 4.5 [1.0; 8.0] to 3.0 [0; 8.0] ($p<0.001$). The number of patients with high activity according to ASDAS-CRP (>3.5) decreased from 76.9 to 25.8% ($p<0.001$). The BASFI index did not change. 77.9% of patients with OA, 77.0% with RA and 74.5% with AS were satisfied with the results of AMG treatment. AMG tolerance was good. Mild dyspepsia was observed in 15–25% of patients. AE, which caused the discontinuation of therapy, were observed only in 6 (0.93%) patients. There was no development or deterioration of hypertension, as well as other cardiovascular complications.

Conclusion. AMG is an effective NSAID with good tolerability, which is advisable to use for long-term treatment of RD. Limitations are the open nature of the study and the absence of a control group.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; amtolmetin guacil; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; ankylosing spondylitis; register; efficacy; safety.

For reference: Karateev AE, Nasonov EL, Glukhova SI, et al. Evaluation of efficacy and safety of long-term use of amtolmetin guacil in rheumatic diseases: results of a 9-month observational AURORA study (Amolmetin guacil: all-Russian Register for Osteoarthritis, Rheumatoid arthritis and Ankylosing spondylitis). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):66-74 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-66-74

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – один из основных классов фармакологических средств, используемых для лечения ревматических заболеваний (РЗ). Прежде всего НПВП рассматриваются как средство для терапии боли и локального воспаления, сопровождающих поражение суставов, позвоночника и околоуставных мягких тканей. Однако область применения НПВП при РЗ не ограничивается только кратковременным облегчением неприятных симптомов [1].

Механизм действия НПВП связан с блокадой фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и подавлением синтеза простагландина (ПГ) E2, который является одним из главных медиаторов, вызывающих сенситизацию периферических болевых рецепторов и центральных структур ноцицептивной системы. Кроме этого, НПВП оказывают существенное влияние на развитие воспалительной реакции, снижая экспрессию гена ЦОГ2 и опосредованно влияя на экспрессию генов ряда интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ1, ИЛ6, фактора некроза опухоли α , синтез факторов роста, активацию клеток макрофагального ряда, в том числе остеокластов. Способность этих препаратов оказывать локальное и системное противовоспалительное действие, замедлять развитие неоваскуляризации, гетеротопической оссификации и рост остеофицитов (процессов, определяющих необратимые структурные изменения суставов и позвоночника), позволяет рассматривать длительное использование НПВП как рациональный подход для патогенетической терапии определенных нозологических форм и субтипов РЗ [1, 2–5].

Так, согласно российским и международным рекомендациям, НПВП являются препаратами «первой линии» при лечении спондилоартритов (СпА). При этом макси-

мальный эффект терапии – в отношении не только симптомов СпА, но, прежде всего, прогрессирования поражения аксиального скелета – достигается лишь при постоянном непрерывном использовании НПВП в противовоспалительных дозах [1, 6, 7].

Применение НПВП при ревматоидном артрите (РА) позволяет успешно контролировать суставную боль [1, 8, 9]. Имеются данные, что назначение высоких доз НПВП повышает эффективность комбинированной терапии РА, включающей генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [10].

НПВП были и остаются одним из главных средств для купирования острого подагрического артрита. Кроме того, длительное использование НПВП показано в качестве средства профилактики рецидивов подагры на фоне гипурикемической терапии [1, 11].

НПВП занимают важную позицию среди фармакологических средств, используемых для лечения наиболее распространенного хронического заболевания суставов – остеоартрита (ОА) [1, 12, 13]. Большое число рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и соответствующий метаанализ подтверждают способность НПВП значительно уменьшать боль и связанные с ней функциональные нарушения, которые возникают при ОА [14]. Этот эффект сохраняется на фоне продолжительного (многочесного) использования НПВП. По данным нескольких РКИ, регулярный прием НПВП предотвращает рецидивы ОА [15, 16]. Согласно недавно опубликованным рекомендациям по ведению больных ОА коленного сустава, разработанным международной группой экспертов ESCEO, НПВП следует использовать при неэффективности парацетамола и медленно действующих

противовоспалительных средств (МДПВС) прерывисто или постоянно продолжительными курсами [12].

Однако НПВП могут вызывать различные неблагоприятные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек, представляющие угрозу для здоровья и жизни больных, особенно людей пожилого возраста с серьезной коморбидной патологией. Это определяет необходимость тщательного анализа факторов риска НР и индивидуального подхода при выборе НПВП с учетом особенностей пациента и клинической ситуации [1, 17].

Основным методом профилактики НПВП-индуцированных осложнений является применение более безопасных представителей данной лекарственной группы. В этом плане значительный интерес представляет амтолметин гуацил (АМГ), который обладает собственным гастропротективным потенциалом за счет ряда фармакологических эффектов: способности повышать концентрацию окиси азота (NO) в слизистой оболочке ЖКТ, стимулировать рецепторы капсаицина, усиливать синтез кальцитонин-ген-связанного пептида, подавлять перекисное окисление липидов и др. Серия РКИ и соответствующий метаанализ подтверждают хороший анальгетический и противовоспалительный потенциал АМГ, а также его преимущество в сравнении с другими популярными НПВП (в частности, диклофенаком) в отношении низкой частоты НР со стороны ЖКТ [18–21].

Представляется, что преимущества АМГ определяют целесообразность выбора этого препарата в тех случаях, когда требуется длительная терапия НПВП. Однако в настоящее время имеются лишь ограниченные данные об эффективности и безопасности АМГ при продолжительном использовании.

Для изучения данного вопроса было проведено российское многоцентровое наблюдательное исследование АВРОРА (Амтолметин гуацил: Всероссийский Регистр при Остеоартрите, Ревматоидном артрите и Анкилозирующем спондилите).

Материал и методы

Исследуемую группу составили 442 пациента с ОА, 126 – с РА и 73 – с АС, включенных в регистр АВРОРА на протяжении до 9 мес. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1–4.

Критерии включения в исследование:

- наличие выраженной боли (≥ 4 по ЧРШ, включающей 11 пунктов от 0 до 10);
- потребность в длительном приеме НПВП по решению лечащего врача;
- назначение АМГ (Найзилат®) по решению лечащего врача в соответствии с общими показаниями для использования НПВП.

Критериями исключения являлись противопоказания для назначения НПВП, а также тяжелые функциональные нарушения и коморбидные заболевания, делающие невозможным регулярный осмотр пациента.

В ходе данного исследования проводился анализ информации, внесенной лечащими врачами в первичную медицинскую документацию при регулярном наблюдении пациентов каждые 3 мес (всего 4 визита).

Основным критерием эффективности терапии являлась динамика боли по ЧРШ. Дополнительными критери-

Таблица 1 Клиническая характеристика больных ОА (n=442)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, %	11,3/88,7
Возраст, годы, М±σ	60,6±10,2
Длительность заболевания, годы, М±σ	5,7±5
Обострения за последние 3 мес, анамнез, М±σ	1,1±0,9
Клинические формы ОА, %:	
генерализованный ОА	47,7
ОА тазобедренного сустава	13,2
ОА коленного сустава	35,3
ОА других суставов	3,8
Индекс массы тела, кг/м ² , М±σ	30,1±6
Выраженность боли при движении (ЧРШ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [4,1; 6,9]
Индекс WOMAC (боль), Ме [25-й; 75-й перцентили]	127 [24; 159]
НАQ, М±σ	0,54±0,44
Прием МДПВС, %	44,1
Прием ИПП, %	8,5

Примечание. ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Таблица 2 Клиническая характеристика больных РА (n=126)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, %	15,8/84,2
Возраст, годы, М±σ	55,0±14,0
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [1; 10]
Позитивность по РФ/АЦЦП, %	79,5/90,5
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [2; 10]
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [0; 6]
DAS28, М±σ	4,81±1,18
Выраженность боли (ЧРШ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [4,1; 7,5]
Общее самочувствие пациента (ЧРШ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [5; 7]
БПВП, %	91,1
ГК, %	39,6
ИПП, %	24,8

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ЧРШ – числовая рейтинговая шкала, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, в основном метотрексат и лефлуномид, ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 3 Клиническая характеристика больных АС (n=73)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, %	70,0/30,0
Возраст, годы, М±σ	47,0±12,0
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [1; 11]
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [4; 6]
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [3; 5]
ASDAS-CPB >3,5 (высокая активность), %	76,9
Выраженность боли (ЧРШ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [4; 7,5]
ГИБП, %	18,2
ГК, %	9,1
ИПП, %	34,9

ями, которые использовались для анализа результатов лечения, были:

- для ОА: опросник WOMAC, оценка функционального статуса по HAQ;
- для РА: индекс DAS28, длительность утренней скованности, ЧБС и ЧПС;
- для АС: индексы BASDAI, BASFI и ASDAS-СРБ.

Также оценивали ряд лабораторных показателей, таких как СОЭ, уровень С-реактивного белка (СРБ), гемоглобина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и креатинина.

Критерием оценки безопасности терапии была частота и выраженность любых НР, возникших в период использования АМГ.

Сбор данных осуществлялся при помощи специально разработанной электронной индивидуальной карты пациента на платформе Quinta® (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016615129 «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа “Quinta®”», правообладатель – АО «Астон Консалтинг», Россия).

Цифровые данные приведены в виде средних значений ($M \pm \sigma$) или медианы – Me [25-го; 75-го перцентилей]. Статистическая достоверность различия количественных данных в динамике определялась с помощью парного теста Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона, качественных параметров – критерия χ^2 , с оценкой значения p .

Результаты

Оценка эффективности амтолметин гуацила при остеоартрите

При первом визите АМГ принимали все пациенты: 60,3% – в дозе 600 мг/сут и 39,7% – в дозе 1200 мг/сут. К 4-му визиту прием АМГ продолжали 65,2% больных, причем 82,4% – в дозе 600 мг/сут, 16,3% – 1200 мг/сут, 1,3% – в режиме «по требованию». Причинами прекращения приема АМГ у 154 больных ОА стали: завершение курса лечения в связи с полным или почти полным купированием боли – у 67,5%, НР – у 3,9%, самостоятельное решение пациента – у 28,6%. Общее количество АМГ (таблетки по 600 мг), использованное больными ОА между 1-м и 2-м визитами, составило 105 ± 34 , между 2-м и 3-м – 98 ± 25 , между 3-м и 4-м – 100 ± 29 таблеток соответственно.

На фоне проводимой терапии у пациентов отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли по ЧРШ (рис. 1). Так, если исходно медиана уровня боли составила 5,6 [4,1; 6,9], то при последнем визите – 3,4 [1,7; 5,1] ($p < 0,001$).

Выраженная положительная динамика боли отмечалась по WOMAC: исходно его медиана составляла 127 [24; 159], во время 2-го визита – 42,7 [16; 100], 3-го визита – 18,9 [15; 80], 4-го – 13,7 [14; 40] ($p < 0,001$).

Также отмечалось статистически значимое улучшение функционального статуса пациентов: если исходно значение индекса HAQ составило в среднем $0,54 \pm 0,44$, то во время 4-го визита – $0,34 \pm 0,26$ ($p < 0,001$).

У 79,3% больных за последние 3 мес наблюдения не отмечалось обострений ОА (эпизодов усиления боли). В целом по группе выраженное обострение ОА, сопровож-

давшееся развитием синовита и необходимостью проведения внутрисуставного введения ГК, было отмечено лишь у 1,4% больных.

Результатами лечения АМГ было удовлетворено подавляющее большинство пациентов с ОА – 77,9% (рис. 2).

Оценка эффективности амтолметин гуацила при ревматоидном артрите

При первом визите АМГ получали все больные РА, из них 70,3% принимали 600 мг/сут, 21,8% – 1200 мг/сут и 7,9% – 1800 мг/сут. К 4-му визиту прием АМГ продолжили 75,3% больных, из которых 50,5% использовали дозу 600 мг/сут, 37,6% – 1200 мг/сут, 11,9% – 1800 мг/сут. Причиной прекращения приема АМГ у 25 больных стало:

Таблица 4 Коморбидные заболевания, %

Коморбидные заболевания	ОА	РА	АС
Артериальная гипертензия	52,9	44,6	24,2
Ишемическая болезнь сердца	9,6	5,0	1,5
Инфаркт миокарда	3,3	4,0	0
Инсульт	0,3	2,0	0
Сердечная недостаточность	8,5	11,9	4,6
Сахарный диабет 2-го типа	14,3	10,9	4,6
Гастралгии/диспепсия	38,8	47,5	51,5
Язва желудка в анамнезе	9,6	11,9	18,2
Кровотечение из ЖКТ	0,3	0	0
Вирусный гепатит В, С	3,0	2,0	9,1
Хроническая болезнь почек	2,8	5,0	7,6
Бронхиальная астма	1,9	6,0	6,1
Лекарственная аллергия	1,1	6,9	7,6

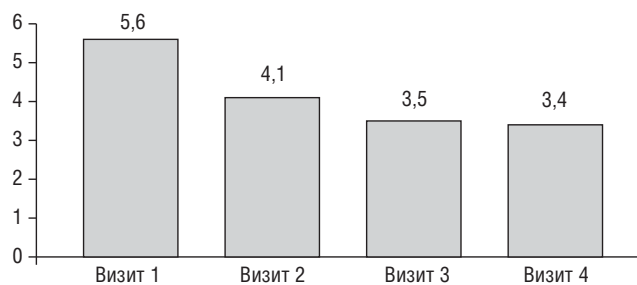


Рис. 1. Динамика боли у пациентов с ОА на фоне лечения АМГ (ЧРШ)

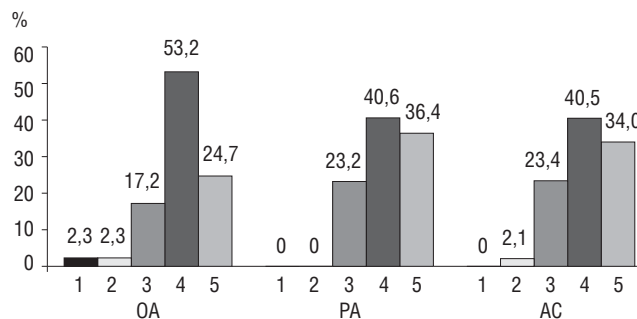


Рис. 2. Удовлетворенность больных лечением (шкала 0–4), %: 0 – ухудшение, 1 – нет улучшения, 2 – частичное улучшение, 3 – существенное улучшение, 4 – хороший или превосходный эффект

существенное уменьшение боли – у 88%, самостоятельное решение пациента – у 12%. Общее количество АМГ (таблетки по 600 мг), использованное больными РА между 1-м и 2-м визитами, составило в среднем 137 ± 47 , между 2-м

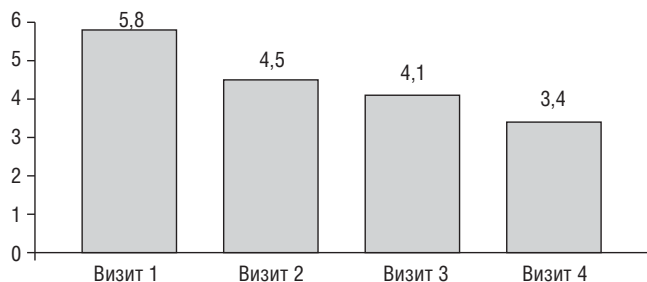


Рис. 3. Динамика боли у пациентов с РА на фоне лечения АМГ (ЧРШ)

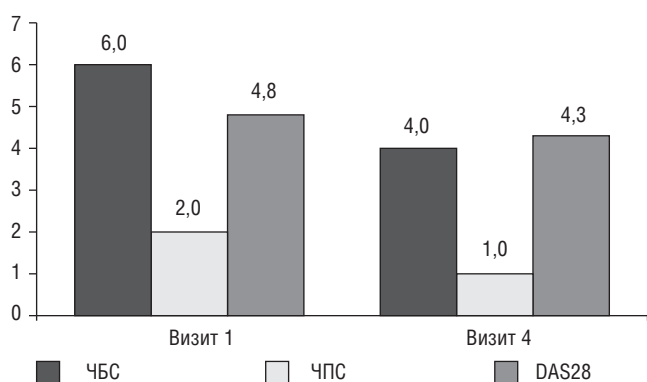


Рис. 4. Динамика показателей активности у пациентов с РА на фоне лечения АМГ

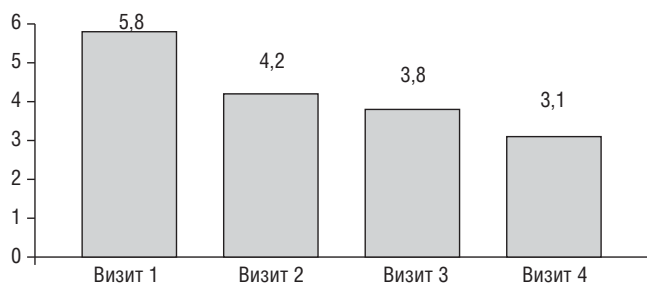


Рис. 5. Динамика боли у пациентов с АС на фоне лечения АМГ (ЧРШ)

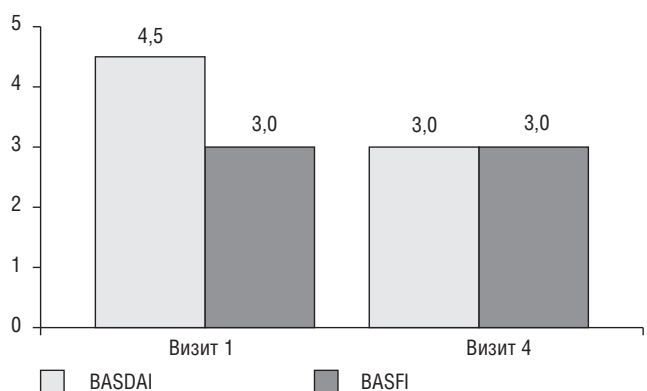


Рис. 6. Динамика индексов BASDAI и BASFI у пациентов с АС

и 3-м – 121 ± 43 , между 3-м и 4-м – 120 ± 43 таблетки соответственно.

На фоне приема АМГ у больных РА отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли по ЧРШ (рис. 3). Исходно медиана ее выраженности составила 5,8 [4,0; 7,5], на момент окончания наблюдения – 3,4 [2,0; 4,8] ($p < 0,001$).

В процессе наблюдения было отмечено существенное клиническое улучшение по ряду параметров: статистически значимое снижение ЧБС и ЧПС, а также индекса DAS28 ($p < 0,001$; рис. 4). Кроме этого, было отмечено уменьшение длительности утренней скованности, медиана которой составила во время 1-го визита 45 [16; 120] мин, 4-го – 30 [10; 44] мин ($p < 0,001$). Также снизились СОЭ – с 32,0 [23,0; 40,0] до 22,0 [18,0; 27,0] мм/ч и уровень СРБ – с 12,0 [4,0; 24,0] до 2,8 [0; 10,0] мг/л. Для обоих показателей динамика была статистически значимой ($p < 0,001$).

Подавляющее большинство пациентов с РА (77,0%) были удовлетворены результатами применения АМГ (см. рис. 2).

Оценка эффективности амтолметин гуацила при анкилозирующем спондилите

На момент начала наблюдения АМГ получали все пациенты с АС, причем 13,6% – в дозе 600 мг/сут, 80,3% – 1200 мг/сут, 7,9% – 1800 мг/сут. К моменту окончания наблюдения АМГ продолжали принимать 82,2% больных, из них 53,0% – в дозе 600 мг/сут, 43,9% – 1200 мг/сут, 1,5% – 1800 мг/сут и 1,5% – «по требованию». Причинами прекращения лечения АМГ у 13 больных АС стали: значительное уменьшение или прекращение боли – у 69,2%, самостоятельное решение пациентов – у 30,8%. Общее количество АМГ (таблетки по 600 мг), которое использовали пациенты с АС между 1-м и 2-м визитами в среднем составило 117 ± 49 , между 2-м и 3-м – 108 ± 36 , между 3-м и 4-м – 125 ± 44 таблетки соответственно.

Использование АМГ обеспечило статистически значимое уменьшение интенсивности боли по ЧРШ, (рис. 5). Так, во время первого визита ее медиана составляла 5,8 [4,2; 7,5], а во время четвертого – 3,1 [1,5; 5,0] ($p < 0,001$).

Отмечалось существенное снижение активности заболевания: к 4-му визиту медиана индекса BASDAI снизилась с 4,5 [1,0; 8,0] до 3,0 [0; 8,0] ($p < 0,001$; рис. 6.) Доля больных АС с высокой активностью по индексу ASDAS-СРБ ($> 3,5$) снизилась с 76,9 до 25,8% ($p < 0,001$). В то же время медиана индекса BASFI не изменилась (см. рис. 6).

В ходе исследования у пациентов с АС было отмечено значительное уменьшение длительности утренней скованности, медиана которой составила во время 1-го визита 40 [20; 60] мин, 4-го – 20 [5; 30] мин ($p < 0,001$). Положительная динамика отмечалась в отношении СОЭ – ее среднее значение снизилось с $34,0 \pm 16$ до $22,0 \pm 10,0$ мм/ч, а также СРБ, медиана концентрации которого уменьшилась с 10,0 [4,0; 24,0] до 2,0 [0; 4,0] мг/л. В обоих случаях динамика была статистически значимой ($p < 0,001$).

Как и в группах ОА и РА, большинство пациентов с АС (74,5%) сообщили об удовлетворенности лечением АМГ (см. рис. 2).

Переносимость терапии амтолметин гуацилом

Основными НР на фоне лечения АМГ были слабо выраженная диспепсия и нарушения функции кишечника, которые были отмечены примерно у 15–25% больных (табл. 5). Выраженные гастралгии стали причиной прерывания терапии у 4 больных ОА, причем при проведении эндоскопического исследования у этих пациентов были выявлены эрозии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. В одном случае у больной ОА было отмечено появление признаков желудочно-кишечного кровотечения. Еще в одном случае у больной ОА развилась кожная аллергическая реакция, потребовавшая отмены АМГ. Не было отмечено развития новых случаев или выраженной дестабилизации артериальной гипертензии, а также появления новых симптомов, свидетельствующих о патологии ССС (таких как одышка, эпизоды сердцебиения и приступы стенокардии). В ходе исследования не отмечалось выраженной отрицательной динамики лабораторных показателей: снижения содержания гемоглобина, повышения уровней АЛТ, АСТ и креатинина (табл. 6).

Обсуждение

Полученные данные демонстрируют эффективность и хорошую переносимость АМГ при длительном использовании у больных ОА, РА и АС. Конечно, значимость результатов регистра АВРОРА в определенной степени снижают открытый характер исследования и отсутствие контрольной группы. Тем не менее позитивная динамика многих клинических параметров, отмеченная во всех исследуемых группах, и низкая частота НР свидетельствуют о хорошем терапевтическом потенциале и благоприятном профиле безопасности АМГ.

Так, у пациентов с ОА выраженность боли прогрессивно снижалась с 1-го по 4-й визит, при этом суммарное улучшение составило 39,3% от исходного уровня. Полученные нами данные подтверждают тот факт, что длительное использование НПВП позволяет успешно контролировать боль при ОА. Аналогичные данные были получены в серии РКИ, в которых изучалось лечебное действие продолжительного приема различных НПВП (от 3 мес до 2,5 года) при этом заболевании [22–25]. В частности, в 138-недельном РКИ, проведенном J. Reginster и соавт. [25] (сравнение напроксена и эторикоксиба у 997 больных ОА), среднее уменьшение боли на протяжении периода наблюдения составляло порядка 30 мм (по визуальной аналоговой шкале – ВАШ) от исходного уровня.

Важно отметить, что длительный прием АМГ снижал частоту обострений ОА: за последние 3 мес наблюдения они отмечались лишь у 20% больных. Это соответствует данным 6-месячного РКИ V. Strand и соавт. [16], которые показали, что регулярный прием НПВП значительно эффективнее в отношении предупреждения рецидивов боли при ОА, чем использование НПВП «по требованию».

Помимо уменьшения боли, прием АМГ достоверно улучшал функциональный статус пациентов с ОА (оценка по индексу НАQ). Эффективность АМГ также подтверждается оценкой больных: подавляющее большинство из них были удовлетворены проводимым лечением.

Полученные нами данные также подтверждают целесообразность длительного применения НПВП при РА. Использование АМГ не только позволяло успешно контролировать боль, но и способствовало снижению активности болезни, на что указывает уменьшение ЧБС и ЧПС, СОЭ и уровня СРБ. Также отмечалось снижение индекса DAS28: число больных с умеренной и низкой активностью к 4-му визиту было существенно меньше, чем в начале наблюдения. Конечно, следует учитывать, что больные получали БПВП; тем не менее постоянный прием НПВП также мог оказать определенное влияние на активность РА.

Имеется достаточно большое количество РКИ, в которых оценивалась эффективность продолжительного приема различных НПВП при этом заболевании. Результаты этих работ демонстрировали успешный контроль боли и снижение активности РА [26–28]. Весьма показательны результаты работы A. Matsumoto и соавт. [29], в которой 816 больных РА в течение 121 нед получали эторикоксиб или напроксен. Снижение общей оценки активности болезни больным ко 2-й неделе терапии НПВП составило 25–30 мм по 100-миллиметровой ВАШ и сохранялось на этом уровне в течение всего периода наблюдения у большинства пациентов. Также отмечалось достоверное уменьшение ЧБС и ЧПС и улучшение общего самочувствия пациентов. Важные данные были получены в исследовании T. Kvien и соавт. [10], в ходе которого 761 больному РА, получавшему БПВП (у 23% из них использовались ГИБП), был назначен эторикоксиб 90 мг, 60 мг или плацебо. Через 12 нед после начала терапии лучшей «ответ» был зафиксирован у больных РА, получавших максимальную дозу НПВП: снижение боли на

Таблица 5 НР со стороны ЖКТ на фоне терапии АМГ, %

НР	ОА		РА		АС	
	слабые	умеренные/выраженные	слабые	умеренные/выраженные	слабые	умеренные/выраженные
Гастралгии	14,6	0,4	25,8	0	24,3	0
Изжога	14,0	0	32,7	1,0	18,2	0
Отрыжка	13,2	0,6	14,9	0	9,1	0
Тошнота	9,6	0,6	11,9	0	10,6	1,5
Чувство тяжести	17,6	5,2	27,7	1,0	18,2	1,5
Диарея	0,8	0,3	9,9	1,0	4,6	3,0
Запоры	15,4	7,7	11,8	5,0	16,7	0
Метеоризм	13,2	3,0	14,8	5,0	18,2	4,5

Таблица 6 Динамика лабораторных показателей на фоне приема АМГ, М±σ

НР	ОА		РА		АС	
	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит
Гемоглобин, г/л	133,0±13,0	134,0±12,0	123,0±13,0	122,0±10,0	128,0±12,0	127,0±9,0
АЛТ, Ед/л	22,0±7,8	20,4±5,8	27,3±10,2	27,6±7,7	30,6±14,8	25,6±7,0
АСТ, Ед/л	24,0±5,9	22±5,2	27,5±9,2	28,0±8,1	28,8±10,8	25,8±6,1
Креатинин, мкмоль/л	75,7±17,8	71,7±13,7	80,0±13,5	78,8±13,1	80,8±10,2	79,0±9,3

30,9 мм по ВАШ. У получавших меньшую дозу НПВП или плацебо динамика боли оказалась достоверно меньше: 19,0 и 11,5 мм по ВАШ соответственно.

Полученные нами результаты подтверждают возможность успешного применения АМГ для длительного лечения АС. Как было отмечено выше, в настоящее время НПВП рассматриваются как важнейший класс препаратов для патогенетической терапии СпА. НПВП при длительном использовании в противовоспалительных дозах не только успешно контролируют основные симптомы этой группы РЗ, но и замедляют их прогрессирование, подавляя процессы оссификации связок и энтезисов [1, 6, 7, 30, 31].

Исследование АВРОРА носило наблюдательный характер и было слишком кратковременным для того, чтобы оценивать прогрессирование АС. Поэтому мы не можем подтвердить положительное влияние 9-месячного приема АМГ на развитие структурных изменений позвоночника при АС. Тем не менее полученные нами данные однозначно указывают на снижение активности этого заболевания по таким параметрам, как индексы BASDAI и ASDAS-СРБ, а также по положительной динамике СОЭ и концентрации СРБ.

Наши данные подтверждают результаты И.З. Гайдуковой и соавт. [32], которые провели открытое 12-недельное исследование эффективности и безопасности АМГ у 60 больных АС. В ходе этой работы на фоне приема АМГ было показано значимое уменьшение симптомов АС – боли, скованности и нарушения функции позвоночника.

Ценным результатом настоящего исследования стало подтверждение возможности дифференцированного дозирования АМГ в зависимости от клинической ситуации и достигнутого в ходе лечения терапевтического результата. Так, значительная часть больных ОА и АС перешли к 3–4-му визиту на поддерживающую дозу АМГ (600 мг/сут), причем эта доза препарата позволяла успешно контролировать боль, связанную с поражением суставов и позвоночника. Этот факт оправдывает активную тактику использования АМГ, когда в дебюте лечения (при наличии выраженной боли) назначается максимальная доза – 1800 мг/сут, а затем, после достижения существенного улучшения, доза снижается до средней терапевтической – 1200 мг/сут, а затем поддерживающей – 600 мг/сут. Продолжение приема поддерживающей дозы НПВП следует рассматривать как важный компонент лечения хронических заболеваний суставов и позвоночника – как компонент контроля активности воспалительного процесса и профилактики рецидивов («прорывов») боли.

Регистр АВРОРА подтвердил хорошую переносимость АМГ и низкий риск серьезных НР при его использовании. Выраженная диспепсия, которая потребовала отмены препарата, возникла лишь у четырех больных. Желудочно-кишечное кровотечение – характерное для всех НПВП опасное осложнение – было отмечено лишь в одном случае. Несмотря на то что существенная часть больных имели коморбидную патологию ССС, не было отмечено эпизодов тромбоэмболических осложнений, явного ухудшения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Полученные нами данные соответствуют результатам И.З. Гайдуковой и соавт. [32], которые также показали отсутствие дестабилизации арте-

риальной гипертензии у 41 больного АС, в течение 12 нед получавших АМГ.

Очень важно, что на фоне приема АМГ не было отмечено отрицательной динамики лабораторных показателей. Так, сохранение постоянных уровней гемоглобина косвенно указывает на отсутствие эрозивно-язвенных изменений ЖКТ, которые могли бы стать источником хронической кровопотери и развития железодефицитной анемии. Не наблюдалось повышения уровней АЛТ и АСТ, что свидетельствует об отсутствии связанных с АМГ гепатотоксических реакций. Тот факт, что уровень креатинина при динамическом наблюдении не увеличивался (хотя многие пациенты имели артериальную гипертензию, а 2,8–7,6% – хроническую болезнь почек), показывает отсутствие негативного влияния АМГ на функцию почек [1].

Полученные нами данные о безопасности АМГ подтверждают международные и российские исследования. Так, эффективность и переносимость АМГ оценивались в метаанализе 18 РКИ продолжительностью от 4 нед до 6 мес, в которых этот препарат сравнивался с другими популярными НПВП, такими как диклофенак, толметин, пироксикам, индометацин, ибупрофен и флурбипрофен. Какие-либо осложнения на фоне приема АМГ были отмечены гораздо реже, чем при использовании других НПВП, – отношение шансов (ОШ) для развития НР составило 0,2 (95% доверительный интервал, ДИ, 0,1–0,3); риск появления осложнений со стороны ЖКТ был меньше более чем в 3 раза – ОШ 0,3 (95% ДИ 0,1–0,7). В трех РКИ (суммарно 92 больных) оценивалась динамика эндоскопической картины верхних отделов ЖКТ на фоне приема АМГ, индометацина, толметина и диклофенака. Согласно полученным данным, множественные эрозии и язвы были выявлены у 20,0% больных, леченных препаратами сравнения, и ни у кого из пациентов, принимавших АМГ [33].

В более позднем метаанализе трех РКИ (n=349), в которых АМГ сравнивался с диклофенаком, пироксикамом и целекоксибом, также было показано преимущество первого препарата в отношении меньшего риска развития серьезных НР. Так, общее число серьезных осложнений, потребовавших прерывания терапии, на фоне АМГ составило 5 случаев (3,0%), других НПВП – 15 случаев (8,5%; $p < 0,05$) [34].

Ценные данные дает сравнение АМГ и целекоксиба, который по праву считается наиболее безопасным для ЖКТ представителем НПВП. Z. Jajic и соавт. [35] оценили результаты применения АМГ 1200 мг/сут и целекоксиба 400 мг/сут у 180 больных РА. Всем пациентам до и после курса лечения проводилось эндоскопическое исследование ЖКТ. Согласно полученным данным, АМГ не уступал целекоксибу по безопасности: на фоне приема этих препаратов эрозивно-язвенные изменения были выявлены у 24,8 и 22,3% больных, причем язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки – у 4,7 и 10,5% больных соответственно ($p < 0,05$).

Недавно были опубликованы данные российского многоцентрового исследования АГАТА, проведенного Е.С. Цветковой и соавт. [36]. В ходе этой работы 220 больных ОА, исходно имевших жалобы на диспепсию (связанную с приемом других НПВП), в течение 2 нед получали АМГ 1200 мг/сут. На фоне лечения отмечались выраженные уменьшение боли и положительная динамика по WOMAC (боли, скованности, функции и общему индексу).

При этом выраженность болевых и неболевых признаков диспепсии, которые оценивались с помощью индекса SODA (Severity Of Dyspepsia Assessment – оценка выраженности диспепсии), достоверно снизилась. НР средней и легкой степени были отмечены лишь у 7,7% больных, серьезных НР не возникло.

Заключение

АМГ – эффективный и достаточно безопасный представитель группы НПВП, длительное использование которого при наиболее распространенных и социально важных РЗ позволяет успешно контролировать боль, локальную и системную воспалительную активность. Применение АМГ у больных, имеющих серьезные коморбидные заболевания, не сопровождается значительным увеличением частоты опасных НР. Это позволяет рекомендовать АМГ

(Найзилат®) для широкого использования при лечении хронических заболеваний суставов и позвоночника, в том числе при необходимости длительного применения НПВП.

Прозрачность исследования

Исследование было выполнено при спонсорской поддержке Dr. Reddy's Laboratories Ltd. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6.
2. Korotkova M, Jakobsson PJ. Persisting eicosanoid pathways in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Apr;10(4):229-41. doi: 10.1038/nrrheum.2014.1. Epub 2014 Feb 11.
3. Sala A, Proschak E, Steinhilber D, Rovati GE. Two-pronged approach to anti-inflammatory therapy through the modulation of the arachidonic acid cascade. *Biochem Pharmacol*. 2018 Dec;158:161-73. doi: 10.1016/j.bcp.2018.10.007. Epub 2018 Oct 11.
4. Lisowska B, Kosson D, Domaracka K. Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jun 21;12:1809-14. doi: 10.2147/DDDT.S164565. eCollection 2018.
5. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
6. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-84 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. 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*. 2017;55(5):474-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
7. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
8. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625-39. doi: 10.1002/acr.21641
9. Ruoff G. Rheumatoid arthritis: early treatment with corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Fam Pract*. 2014 Feb;63(2 Suppl):S27-30.
10. Kvien TK, Greenwald M, Peloso PM, et al. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 13;16:26. doi: 10.1186/s12891-015-0468-7
11. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
12. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
13. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S22-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
14. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.
15. Nakata K, Hanai T, Take Y, et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Oct;26(10):1263-73. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.021. Epub 2018 Jun 8.
16. Strand V, Simon L, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2625-34. doi: 10.3899/jrheum.110636
17. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspscCanada.org). 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F
18. Каратеев АЕ. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил. Современная ревматология. 2014;8(2):83-9 [Karateev AE. On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amtolmetin guacil. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):83-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-83-89

19. Coruzzi G, Coppelli G, Spaggiari S, et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible a astric nitric oxide svnthase. *Dig Liver Dis.* 2002;34(6):403-10. doi: 10.1016/S1590-8658(02)80037-8
20. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM. The mechanism of action of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Pharmacol.* 2000;387:233-44. doi: 10.1016/S0014-2999(99)00791-8
21. Morini G, Guaita E, Lazzaretti M, et al. Morphological features of rat gastric mucosa after acute and chronic treatment with amtolmetin guacyl: comparison with non-selective and COX-2-selective NSAIDs. *Digestion.* 2003;68(2-3):124-32. doi: 10.1159/000074726
22. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 23;160(19):2947-54. doi: 10.1001/archinte.160.19.2947
23. Kriegel W, Korff K, Ehrlich J, et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract.* 2001;55(8):510-4.
24. Lund B, Andersen RB, Fossgreen J, et al. A long-term randomised trial on tenoxicam and piroxicam in osteoarthritis of the hip or knee: a 24-month interim report focusing on the 12–24 month interval. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1987;9(2):58-67.
25. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):945-51. doi: 10.1136/ard.2006.059162
26. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet.* 1999 Dec 18-25;354(9196):2106-11. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02332-6
27. Furst DE, Kolba KS, Fleischmann R, et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol.* 2002 Mar;29(3):436-46.
28. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, et al. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 1995;13(6):305-15. doi: 10.1185/03007999509110491
29. Matsumoto A, Melian A, Shah A, Curtis SP. Etoricoxib versus naproxen in patients with rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, comparator-controlled 121-week trial. *Curr Med Res Opin.* 2007 Sep;23(9):2259-68. doi: 10.1185/030079907X219625
30. Sari I, Haroon N. Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis: From Prognostication to Disease Modification. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 Nov 8;20(12):82. doi: 10.1007/s11926-018-0795-4
31. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol.* 2016 Mar;43(3):607-17. doi: 10.3899/jrheum.150721. Epub 2016 Feb 1.
32. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Хондракян ЭВ, Апаркина АВ. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила в лечении больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева): окончательные результаты исследования КОРОНА. *Фарматека.* 2016;7(320):53-8 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Khondrakyan EV, Aparkina AV. Efficacy and cardiovascular safety of amtolmetin guacil in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (Bechterew's disease): the final results of the CORONA study. *Farmateka.* 2016;7(320):53-8 (In Russ.)].
33. Marcolongo R, Frediani B, Biasi G, et al. A Meta-Analysis of the Tolerability of Amtolmetin Guacil, a Novel, Effective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, Compared with Established Agents. *Clin Drug Invest.* 1999;17(2):89-96. doi: 10.2165/00044011-199917020-00002
34. Garg A, Shoeb A, Moodahadu LS, et al. Amtolmetin: A Reappraisal of NSAID with Gastroprotection. *Arthritis.* 2016;2016:7103705. doi: 10.1155/2016/7103705. Epub 2016 Mar 22.
35. Jajic Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(6):809-18.
36. Цветкова ЕС, Денисов ЛН, Оттева ЛН и др. Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметина гуацила у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(6):654-9 [Tsvetkova ES, Denisov LN, Otteva AN, et al. An open-label multicenter observational study of the efficacy, tolerability, and safety of the nonsteroidal anti-inflammatory drug amtolmetin guacil in patients with knee osteoarthritis and dyspepsia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):654-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-654-659