

Амтолметин гуацил – новый нестероидный противовоспалительный препарат в лечении боли в суставах

Г.И. Лысенко, В.И. Ткаченко

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье представлены современные данные о новом нестероидном противовоспалительном препарате – амтолметине гуациле, о его переносимости и безопасности его применения.

Ключевые слова: амтолметин гуацил, новый нестероидный противовоспалительный препарат, лечение боли в суставах.

Скелетно-мышечные заболевания, сопровождающиеся хронической болью, широко распространены среди населения, и частота их в настоящее время возрастает, особенно в развитых странах. Наиболее часто встречается патология нижних конечностей и позвоночника. Доля лиц с такого рода нарушениями особенно велика среди людей пожилого возраста, ведущих малоподвижный образ жизни, с избыточной массой тела и с различными хроническими заболеваниями. Почти у половины людей в возрасте старше 65 лет диагностируют какие-либо заболевания опорно-двигательного аппарата. Ожидается, что в последующие два десятилетия доля лиц со скелетно-мышечной патологией может достигнуть трети от общей популяции [1]. Поэтому проблема боли, связанной с ревматическими заболеваниями, очень актуальна для общества и является предметом серьезного изучения. Ревматическая боль ранее рассматривалась как ноцицептивная, поскольку она тесно связана с воспалением и структурным повреждением тканей. В противоположность ей – боль, индуцированная изменениями нервных образований, классифицировалась как нейропатическая. На сегодняшний день провести такую четкую границу между ноцицептивной и нейропатической болью уже не представляется возможным, поскольку результаты научных исследований позволяют говорить об активном участии нейрогенных механизмов в формировании ревматической боли [1, 2].

Центральное место в лечении пациентов с ревматической болью занимает обезболивающая терапия, особенно у пациентов с дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата и патологией околосуставных мягких тканей. При хронических воспалительных заболеваниях суставов ведущую роль играют патогенетические средства, способные эффективно сдерживать прогрессирование патологического процесса. Однако зачастую они не позволяют в должной мере контролировать боль, поэтому медикаменты, направленные на устранение болевых ощущений, широко применяют в комплексном лечении подавляющего большинства ревматических заболеваний.

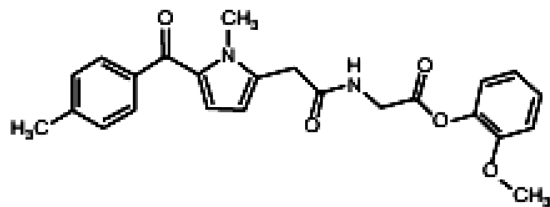
Таким образом, в фармакотерапии хронической ревматической боли центральное место традиционно занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), они относятся к числу наиболее широко применяемых лекарственных средств во всем мире, используются в качестве многоцелевого анальгетика, отпускаемого без рецепта. Частота применения НПВП увеличивается с возрастом, и от 10% до 40% людей старше 65 лет ежедневно получают эти лекарства [3, 30–31].

Хотя НПВП являются весьма эффективными средствами, их применение сопряжено с широким спектром побочных реакций, затрагивающих пищеварительный тракт (ПТ), печень, почки, кожу [4, 5]. Наиболее распространенными побочными реакциями при применении НПВП являются реакции со стороны ПТ [6–10]. Спектр таких побочных реакций весьма широк – от слабо выраженных, включающих такие симптомы, как диспепсия, изжога, неприятные ощущения в животе, до более серьезных реакций, таких, как пептическая язва с ее осложнениями, которые могут представлять угрозу для жизни (кровотечение, перфорация). НПВП оказывают неблагоприятное воздействие на многие компоненты защитной системы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [11, 33–34].

Повреждающее воздействие НПВП на слизистую оболочку ПТ реализуется посредством двух основных механизмов: физико-химическое разрушение слизистой оболочки и системное ингибирование защитной функции слизистой оболочки ПТ посредством ингибирования активности циклооксигеназы (простагландин эндопероксид G/H синтазы, ЦОГ). Результатом дефицита простагландинов (ПГ), синтез которых ингибируется НПВП, является снижение синтеза слизи и бикарбоната, нарушение кровотока в слизистой оболочке и повышение секреции соляной кислоты. Продемонстрированы и другие механизмы повреждающего действия НПВП, к которым относят разобщение окислительного фосфорилирования, снижение пролиферации клеток слизистой оболочки и синтеза ДНК в них, активацию нейтрофильных гранулоцитов [12].

После открытия двух изоформ ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) было установлено, что доминирующей изоформой ЦОГ, выполняющей физиологическую роль в защите слизистой оболочки, является ЦОГ-1, и в связи с этим были разработаны так называемые селективные ингибиторы ЦОГ-2, которые позволили существенно улучшить соотношение риск/польза [13–16]. Но следует отметить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие, как целекоксиб и рофекоксиб, не оказывают местное раздражающее действие на слизистую оболочку, поскольку эти вещества не являются кислотными по своей природе. Они также не повышают проницаемость слизистой оболочки ПТ и не вызывают воспаления. Благодаря именно этому данные соединения обладают хорошей переносимостью в плане побочных реакций со стороны ПТ [17–23].

Амтолметин гуацил (2-метоксифенил-1-метил-5-п-метилбензоил-пиррол-2-ацетамид ацетат, АМГ) представляет собой новый НПВП [24], который недавно появился на фармацевтическом рынке Украины и разрешен к применению при ревматоидном артрите, остеоартрите, а также при болевом синдроме после травм. Амтолметин гуацил (на рынке Украины – Найзилат, производитель Д-р Редди'с Лабораторис Лтд) влияет как на ЦОГ-1, так и на ЦОГ-2; соотношение селективности ЦОГ-2/ЦОГ-1 составляет 4,4 (Vane и соавт.).



Структура амтолметина гуацила

Этот препарат оказывает выраженное противовоспалительное действие подобно ЦОГ-2-селективным соединениям, однако он переносится гораздо лучше с меньшей частотой осложнений со стороны ПТ. При этом амтолметин гуацил также обладает антитромбоцитарной активностью [25, 26].

Амтолметин гуацил (рисунок), получен химическим путем в результате конденсации толметина, гваякола и глицина. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* на животных показано, что он не вызывает заметных повреждений слизистой оболочки [29, 34].

В результате структуры амтолметина гуацила при его применении внутрь повышается уровень антиоксидантных ферментов в слизистой оболочке желудка – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона, в то же время уменьшается уровень супероксид-анионов, пероксинитрита или пероксихлорида и малонового диальдегида, который наблюдается преимущественно в условиях перекисного окисления липидов. В результате стимуляции рецепторов капсаицина происходит высвобождение пептида, родственного пептиду, продуцируемому геном кальцитонина (CGRP) с последующим увеличением продукции оксида азота (NO), что противодействует неблагоприятным эффектам, связанным с нехваткой ПГ вследствие ингибирования ЦОГ [34]. Активация рецепторов капсаицина происходит посредством прямого контакта молекул препарата со слизистой оболочкой желудка. Следовательно, этот эффект максимален при приеме препарата натощак [37].

Результаты фармакологических исследований, проведенных на различных экспериментальных моделях, свидетельствуют, что амтолметин гуацил не только не оказывает повреждающего действия на слизистую оболочку желудка, а также проявляет защитный эффект в отношении слизистой оболочки желудка [26] и кишечника [32]. Эти свойства амтолметина гуацила были подтверждены и в клинических исследованиях, в которых было установлено, что амтолметин гуацил защищает слизистую оболочку кишечника от повреждения, вызванного этиловым спиртом, причем эффективность защитного действия сопоставима с таковым мизопростолом [33]. Защитное действие в отношении слизистой оболочки ПТ, вероятно, обусловлено наличием ванилиновой группы в молекуле амтолметина гуацила.

В ходе клинических исследований установлено, что противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие амтолметина гуацила (Найзилат) сопоставимо по эффективности с таковым препаратов сравнения из группы НПВП [27–29]. В двух работах был проведен мета-анализ данных исследований амтолметина гуацила. Было выявлено, что при применении амтолметина гуацила частота побочных явлений со стороны ПТ существенно снижается в сравнении с таковой при применении традиционных НПВП (7,2% в сравнении с 28,3%). При этом ниже была и частота эндоскопически выявляемых поражений слизистой оболочки желудка (соотношение шансов составило 0,3 при 95% доверительном интервале 0,1–0,7 для слабовыраженных и умеренных поражений слизистой оболочки и 0,1 при 95% доверительном интервале 0,1–0,4 для серьезных поражений) [30]. Рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование влияния амтолметина гуацила и пироксикама на

эндоскопическую картину слизистой оболочки желудка у здоровых добровольцев также выявило достоверно лучшее состояние слизистой оболочки ПТ при применении амтолметина гуацила по сравнению с пироксикамом. Авторами был сделан вывод что данный препарат может стать альтернативой настоящего лечения у пациентов с высоким риском поражения ПТ, особенно у пациентов с ревматоидным артритом, применяющих глюкокортикостероиды [36].

В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании применения амтолметина гуацила и пироксикама у пациентов с остеоартритом (где пациенты были рандомизированы на 2 группы: 49 получали 600 мг амтолметина гуацила натощак и 50 пациентов получали 20 мг пироксикама после еды один раз в день в течение 30 дней) было отмечено, что клинические показатели суставного синдрома значительно улучшились при применении обоих препаратов, амтолметин гуацил столь же эффективен, как пироксикам в контроле симптомов остеоартрита ($P < 0,01$), хотя по оценке пациентами клинический эффект в группе, получавшей амтолметин гуацил, был незначительно выше. Однако переносимость, оцениваемая пациентами и врачами, была достоверно лучше в группе, получавшей амтолметин гуацил ($P < 0,05$). В группе пациентов, получавших пироксикам, 9 из 50 были исключены из-за появления побочных эффектов со стороны ПТ, 3 из которых были серьезными – перфорация, язва и кровотечение. В то время как в группе амтолметина гуацила только у 2 пациентов были зарегистрированы тошнота и головная боль, что классифицировано как несерьезные побочные явления [29].

Недавно проведенное многоцентровое рандомизированное двойное слепое двухфазное 24-недельное исследование в параллельных группах по изучению сравнительной эффективности и безопасности применения амтолметина гуацила 600 мг два раза в день и целекоксиба 200 мг два раза в день у больных ревматоидным артритом показало, что амтолметин гуацил и целекоксиб в равной степени эффективны в отношении лечения симптомов ревматоидного артрита. Обладая равной терапевтической эффективностью, эти два препарата имеют одинаковый профиль безопасности в отношении побочных явлений со стороны ПТ, что подтверждает результаты предшествующих исследований, в которых амтолметин гуацил сравнивали с традиционными НПВП [27, 28, 38]. Однако количество больных с нормальной эндоскопической картиной двенадцатиперстной кишки несколько увеличилось в группе, получавшей амтолметин гуацил, в то время как в группе, получавшей целекоксиб, оно несколько снизилось. По окончании лечения количество больных с аномалиями эндоскопической картины составило 3 в группе, получавшей амтолметин гуацил, и 6 – в группе, получавшей целекоксиб. Таким образом, несмотря на ингибирование ЦОГ и дефицит простаноидов, амтолметин гуацил не только не поражае слизистую ПТ, но и проявлял определенный защитный эффект в отношении неблагоприятных раздражающих факторов. Защита слизистой оболочки достигалась за счет ингибирования секреции кислоты, повышения продукции бикарбоната и стимулирования кровотока в слизистой оболочке, что было следствием повышения продукции CGRP и NO [26, 39–41].

В отношении других побочных действий НПВП во многих исследованиях было установлено преходящее снижение экскреции натрия почками с началом терапии как традиционными НПВП, так и селективными ингибиторами ЦОГ-2. Таким образом, селективные ингибиторы ЦОГ-2 не обладают преимуществом перед неселективными ингибиторами в плане побочных явлений со стороны почек [38, 44]. В противоположность этому, амтолметин гуацил не оказывает отрицательного воздействия на функцию почек, о чем свидетельствуют результаты соответствующих клинических и биохимических исследований.

мических исследований [45]. Очевидно, и в этом случае важную роль играет поддержание почечного кровотока за счет NO, выделяемого при действии амтолметина гуацила.

С другой стороны, недостаточно выяснен вопрос о роли этих селективных ингибиторов ЦОГ-2 в развитии ишемической болезни сердца или обострения предрасположенной сердечно-сосудистой патологии. В ходе клинических исследований выявлено, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут вызвать гипертензию или усугубить предрасположенную сердечно-сосудистую патологию примерно с такой же частотой, что и неселективные препараты [46]. Ингибиторы ЦОГ-2 могут усугубить эндотелиальную дисфункцию, что служит показателем ишемии сердца [47]. Ряд авторов полагают, что такие изменения могут привести к абсолютному увеличению количества побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы [48]. Эти эффекты приобретают особое значение как факторы риска у больных ревматоидным артритом, поскольку у них и без того повышена частота ишемической болезни сердца [49]. Вскоре после появления на фармацевтическом рынке препаратов целекоксиб и рофекоксиб были опубликованы работы, в которых было отмечено, что оба препарата подавляют образование простагландина I₂ (PGI₂) у здоровых добровольцев [50]. Ранее было установлено, что PGI₂ является доминирующим продуктом ЦОГ в эндотелии, ингибирующим агрегацию тромбоцитов, вызывающим расширение сосудов и предотвращающим пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов *in vitro* [51]. Однако было высказано предположение, что PGI₂ является главным образом продуктом ЦОГ-1, единственной изоформы ЦОГ с конститутивной экспрессией в клетках эндотелия. Позже это предположение не подтвердилось, поскольку в экспериментальных исследованиях на мышах и в клинических исследованиях с участием людей оказалось, что доминирующим ферментом для продукции PGI₂ является ЦОГ-2 [52, 53]. Вазкулярные эффекты PGI₂ *in vitro* отличаются от таковых тромбоксана A₂ (TXA₂), основного продукта ЦОГ-1 в тромбоцитах, вызывающего агрегацию тромбоцитов, сужение сосудов и пролиферацию сосудов [54]. В то время как традиционные НПВП ингибируют продукцию и TXA₂, и PGI₂, препараты группы коксибов не влияют на продукцию TXA₂, что отражает отсутствие ЦОГ-2 в тромбоцитах. Поэтому они повышают риск развития тромботических явлений, вызывая развитие инсультов и инфарктов [64]. В серии эпидемиологических исследований [55, 56] также был под-

нят вопрос по поводу безопасности препаратов группы коксибов в отношении сердечно-сосудистой системы. О риске сердечно-сосудистых побочных явлений при применении этих препаратов заявили такие организации, как Управление по контролю лекарственных препаратов и продуктов питания США, Европейское агентство по оценке лекарственных средств [57, 58], а также Управление по контролю лекарственных препаратов Италии [59].

В отличие от ЦОГ-2-селективных НПВП, не влияющих на агрегацию тромбоцитов [60–62], амтолметин гуацил обладает антитромбоцитарной активностью *in vitro* и *ex vivo*, сопоставимой с таковой аспирина [25]. Таким образом, амтолметин гуацил в большей степени подходит для больных группы риска по склонности к развитию сердечно-сосудистых явлений, нежели селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Резюмируя изложенное выше можно сделать вывод, что амтолметин гуацил (Найзилат) является эффективным противовоспалительным препаратом с приемлемым профилем безопасности в отношении ПТ, мочевыделительной и сердечно-сосудистой системы. Благодаря своим свойствам и особенностям механизма действия, амтолметин гуацил (Найзилат) представляется особенно приемлемым для длительного применения, особенно у лиц пожилого возраста и лиц с нарушениями функции почек и заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Амтолметин гуацил – новый нестероидный протизапальный препарат у лікуванні болю в суглобах

Г.І. Лисенко, В.І. Ткаченко

У статті наведені сучасні дані про новий нестероїдний протизапальний препарат – амтолметин гуацил, про його переносимість та безпечність застосування.

Ключові слова: амтолметин гуацил, новий нестероїдний протизапальний препарат, лікування болю у суглобах.

Amtolmetin guacil – the new non-steroidal anti-inflammatory drug for treatment of joint pain

G. Lysenko, V. Tkachenko

The article presents the current data about the new non-steroidal anti-inflammatory drug – amtolmetin guacil, its tolerability and safety.

Key words: amtolmetin guacil, non-steroidal anti-inflammatory drug, treatment of joint pain.

Сведения об авторах

Лысенко Григорий Иванович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Ткаченко Виктория Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: wtk@ukr.net.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Олюнин Ю.А. Хроническая ревматическая боль. Особенности развития и принципы лечения // РМЖ. Ревматология. – 2013. – № 6. – С. 304.
- Лысенко Г.И., Ткаченко В.И. Проблема боли в общей врачебной практике (учебно-методическое пособие для семейных врачей). – К.: Медкнига, 2007. – 196 с.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). – М.: Анко, 2000. – С. 142.
- Henry DA. Side effects of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Bailliere's Clin Rheumatol.* – 1988; 2: 425–54.
- Brater DC. Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum.* – 2002; 32 (Suppl. 1): 33–42.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Eng J Med* 1999; 340: 1888–99.
- Macdonald TM, Morant SV, Robinson GC et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. – *BMJ.* – 1997; 315: 1333–7.
- Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* – 1994; 343: 1075–8.
- Haslock I. Review of induced upper gastrointestinal morbidity and mortality. *InCHELI R (Ed.): Treatment and Prevention of NSAID-Induced Gastropathy.* Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series. – 1989; 147: 3–10.
- Garcia-Rodriguez LA, Jick H: Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* – 1994; 343: 769–72.
- Scarpignato C, Pelosini I. Prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-duodenal damage: rationale for the use of antisecretory compounds. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* – 1999; 31 (Suppl. 1): S63–72.
- Scarpignato C. Non steroidal anti-inflammatory drugs: how do they damage gastroduodenal mucosa? *Dig Dis.* – 1995; 13 (Suppl. 1): 9–39.
- Redfern JS, Feldman M. Role of prostaglandins in preventing gastrointestinal ulceration: Induction of ulcers by antibodies to prostaglandins.

- Gastroenterology. — 1989; 96: 596–605.
14. Halter F, Tarnawski AS, Schmassmann A, Peskar BM. Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosa integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. *Gut*. — 2001; 49: 443–53.
 15. Wallace JL, Devchand PR. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defence. *Br J Pharmacol*. — 2005; 145: 275–82.
 16. Wu CY, Wu MS, Chen CJ, Li MC, Lin JT, Chen GH. The interaction of *H. pylori* infection and NSAIDs in cyclooxygenase-2 mRNA expression in gastric antral, corpus mucosa, and gastric ulcer. *J Clin Gastroenterol*. — 2005; 39: 50–5.
 17. Scarpignato C, Bjarnason I, Bretagne J-F et al. Working Team Report: Towards a GI Safer Antiinflammatory Therapy. *Gastroenterology Int*. — 1999; 12: 186–215.
 18. Bensen WG, Fiechtner JJ, Mcmillen JI et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor: a randomized, controlled trial. *Mayo Clin Proc*. — 1999; 74: 1095–105.
 19. Emery P, Zeidler H, Kwien T et al. Celecoxib versus diclofenac in long term management of rheumatoid arthritis: randomized, double blind comparison. *Lancet*. — 1999; 354: 2106–11.
 20. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized, controlled trial. *JAMA*. — 2000; 284 (10): 1247–55.
 21. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. — 2000; 343: 1520–8.
 22. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. — 2002; 325: 619–24.
 23. Watson DJ, Yu Q, Bolognese JA, Reicin AS, Simon TJ. The upper gastrointestinal safety of rofecoxib vs. NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. — 2004; 20: 1539–48.
 24. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM, Ruco L, Stopacciaro A. Studies on the gastric tolerability of the new non steroidal anti-inflammatory drug amlolmetin guacyl. *Arzneim Forsch/Drug Res*. — 1995; 45: 1298–302.
 25. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amlolmetin Guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug. *Arzneim Forsch/Drug Res*. — 2001, 51: 737–42.
 26. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM. The mechanism of action of amlolmetin guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Pharmacol*. — 2000; 387: 233–44.
 27. Bianchi Porro G, Montrone F, Lazza Roni M, Manzianna G, Caruso I. Clinical and gastroscopic evaluation of amlolmetin guacyl versus diclofenac in patients with rheumatoid arthritis. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. — 1999; 3: 378–85.
 28. Tavella G, Ursini G. Studio clinico sull'attività antinfiammatoria e sulla tollerabilità gastroenterica di amlolmetin guacyl, un nuovo FANS, in confronto a diclofenac, supazienti anziani con patologie osteoarticolari. *Clin Ter*. — 1997; 148: 543–8.
 29. Montrone F., Santandrea S., Caruso I, Gerli R, Cesarotti M.E.F., Frediani P.V., Bassani R. Amlolmetin Guacyl versus Piroxicam in Patients with Osteoarthritis. // *The Journal of International Medical Research*. — 2000. — № 28. — P. 99–100.
 30. Marcolongo R, Frediani B, Biasi G, Minari C, Barreca C. A meta-analysis of the tolerability of amlolmetin guacyl, a novel, effective nonsteroidal anti-inflammatory drug, compared with established agents // *Clinical Drug Investigation*. — 1999. — № 17 (2). — P. 89–96.
 31. De Pretis G, Tasini E. Tollerabilità gastrica dell'antiinfiammatorio Amlolmetina Guacyl: meta-analisi dei trials terapeutici. *Medicina Terapica*. — 2002.
 32. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM, Bettelli E. Impact on the bowel of amlolmetin guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Pharmacol Safety and efficacy of amlolmetin guacyl and celecoxib / Z. Jajic' et al*. — 2003; 467: 173–83.
 33. Jajic Z., Malaise M., Nekom K., E. Koo, K. Danko, Kovacs M., Scarpignato C. Gastrointestinal safety of amlolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2005. — № 23. — P. 809–818.
 34. Coruzzi G., Bertaccini G. Gastric Effects of the Novel Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Amlolmetin Guacyl // *Nutrition*. — 1999. — № 4, Vol. 15. — P. 325–326.
 35. Niccoli L., Bellino S., Cantini F. Renal tolerability of three commonly employed non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with osteoarthritis // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2002. — № 20. — P. 201–207.
 36. Lazzaroni M., Anderloni A., Bianchi Porro G. The effects on gastroduodenal mucosa of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug, amlolmetin-guacyl, versus piroxicam in healthy volunteers: a short-term, double-blind, endoscopically controlled study // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. — 2001. — № 7, Vol. 13. — P. 833–839.
 37. Yuan-Hai Li, Jun Li, Yan Huang, Xiong-Wen L. Yong Jin Gastroprotective effect and mechanism of amlolmetin guacyl in mice // *World J Gastroenterol*. — 2004; 10(24): 3616–3620.
 38. Schlondorff D. Renal complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int*. — 1993; 44: 643–53.
 39. Coruzzi G, Coppelli G, Spaggiari S et al. Gastroprotective effects of amlolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible gastric nitric oxide synthase. *Dig Liv Dis*. — 2002; 34: 403–10.
 40. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ et al. Gastroprotective and ulcer healing effects of nitric oxide releasing non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Liv Dis*. — 2000; 32: 583–94.
 41. Teppermann BL, Soper BD. Nitric oxide synthase induction and cytoprotection of rat gastric mucosa from injury by ethanol. *Can J Physiol Pharmacol*. — 1994; 72: 1308–12.
 42. Lopez-Belmonte J, Whittle BJR, Moncada S. The actions of nitric oxide donors in the prevention or induction of injury to the rat gastric mucosa. *Br J Pharmacol*. — 1993; 108: 73–8.
 43. Morini G, Guaiata E, Lazzaretti M, Grandi D, Coruzzi G. Morphological features of rat gastric mucosa after acute and chronic treatment with amlolmetin guacyl: comparison with non-selective and COX2 selective NSAIDs. *Digestion*. — 2003; 68: 124–132.
 44. Schnitzer TJ. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors: are they safe? *Am J Med*. — 2001; 110 (1A): 46S–49S.
 45. Niccoli L, Bellino S, Cantini F. Renal tolerability of three commonly employed non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. — 2002; 20: 201–7.
 46. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Metaanalysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. — 2005; 165: 490–6.
 47. Justice E, Carruthers DM. Cardiovascular risk and COX-2 inhibition in rheumatology practice. *J Hum Hypertens*. — 2005; 19: 1–5.
 48. Wong D, Wang M, Cheng Y, Fitzgerald GA. Cardiovascular hazard and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Pharmacol*. — 2005; 5: 204–10.
 49. Wallberg-Jonsson S, Cederfelt M, Rantapaa Dahlqvist S. Hemostatic factors and cardiovascular disease in active rheumatoid arthritis: an 8-year follow-up study. *J Rheumatol*. — 2000; 27: 71–5.
 50. Fitzgerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov*. — 2003; 2: 879–99.
 51. Schror K, Weber AA. Roles of vasodilatory prostaglandins in mitogenesis of vascular smooth muscle cells. *Agents Actions*. — 1997; 48 (Suppl.): 63–91.
 52. Egan KM, Lawson JA, Fries S et al.: Cyclooxygenase-2-derived prostacyclin confers atheroprotection on female mice. *Obstet Gynecol Surv*. — 2005; 60: 309–10.
 53. Mccadam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, Fitzgerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX. *Proc Natl Acad Sci USA*. — 1999; 96: 272–7.
 54. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Eng J Med*. — 2004; 351: 1709–11.
 55. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ: Risk of cardiovascular events associated with selective Cox-2 inhibitors. *JAMA*. — 2001; 286, 954–9.
 56. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet*. — 2002; 360: 1071–3.
 57. EMEA/62838/2005 Public statement. European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors [http://www.emea.eu.int/hmtms/htmpress/d6275705.htm].
 58. FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm].
 59. AIFA: Comunicato n. 5 del 17 febbraio 2005. COX 2, AIFA adotta misure a tutela salute cittadini [http://www.agenziafarmaco.it/com_n5_17_02_2005.html].
 60. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol*. — 2000; 40: 124–32.
 61. Wilner KD, Rushing M, Walden C et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. — 2002; 42: 1027–30.
 62. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. — 2001; 345: 1809–17.

Статья поступила в редакцию 16.09.2013