Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности, переносимости и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметина гуацила у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией

Цветкова Е.С.[1], Денисов Л.Н.[1], Оттева Э.Н.[2], Дубиков А.Н.[3], Якупова С.П.[4], Иванова О.Н.[5], Коршунов Н.И.[6], Вайсберг А.Р.[7], Абышев Р.А.[8], Тартынов А.В.[9], Насонов Е.Л.[1, 10]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева» и КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; [3]ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; [4]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; [5]ГБУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; [6]ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; [7]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; [8]СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №100 Невского района», Санкт-Петербург, Россия; [9]ООО «Региональный медико-диагностический центр», Новосибирск, Россия; [10]ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

[1]115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; [3]690002 Владивосток, проспект Острякова, 2; [4]420012 Казань, ул. Бутлерова, 49; [5]394066 Воронеж, Московский проспект, 151;

Цель – изучить эффективность и переносимость амтолметина гуацила (АМГ; Найзилат®, «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС) и признаками диспепсии по сравнению с предшествующей терапией нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Материал и методы. В открытое наблюдательное исследование включено 220 пациентов в возрасте 30–65 лет с ОА КС с интенсивной болью на фоне приема НПВП и имеющих симптомы диспепсии при отсутствии противопоказаний к приему АМГ. Среди сопутствующих болезней, которые в целом имели место у 68% пациентов, преобладали артериальная гипертензия (42%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (6,4%) и сахарный диабет (6%).

Эффективность лечения оценивали с использованием трех шкал индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), учитывали также интенсивность боли и общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале. Для количественной оценки диспепсии использовали индекс SODA (The Severity of Dyspepsia Assessment).

Результаты и обсуждение. АМГ обладает выраженным анальгетическим действием, подтвержденным уменьшением боли (на 40% и более), которое имело место у 72,5% пациентов. Высокая интенсивность обезболивающего действия АМГ достоверно подтверждена статистически ($p<0,001$) достоверным снижением индекса WOMAC (боль и скованность) и повышением функциональной активности. Установлены достоверное уменьшение неболевых и болевых признаков диспепсии, а также положительная динамика показателя «общая оценка тяжести диспепсии» ($p<0,001$) и показателя «удовлетворенность лечением». Общая оценка переносимости лечения АМГ была только положительной: «отличная» – у 33%, «хорошая» – у 56% и «удовлетворительная» – у 11% пациентов. Серьезных нежелательных реакций (НР) не выявлено. Степень тяжести НР в 8% случаев была «средней» и в 82% случаев – «легкой». НР зарегистрированы у 7,7% больных.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о хороших перспективах применения АМТ при ОА КС.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; амтолметин гуацил; диспепсия.

Для ссылки: Цветкова ЕС, Денисов ЛН, Оттева ЭН и др. Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности, переносимости и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметина гуацила у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):654-659.

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

Tsvetkova E.S.[1], Denisov L.N.[1], Otteva A.N.[2], Dubikov A.I.[3], Yakupova S.P.[4], Ivanova O.N.[5], Korshunov N.I.[6], Vaisberg A.R.[7], Abyshev R.A.[8], Tartynov A.V.[9], Nasonov E.L.[1, 10]

Objective: to investigate the efficacy and tolerability of amtolmetin guacil (AMG; Niselat®, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, India) versus previous therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with knee osteoarthritis (OA) and signs of dyspepsia.

Subjects and methods. The open-label observational study included 220 patients aged 30–65 years who suffered from knee OA and intense pain during NSAID intake and had symptoms of dyspepsia in the absence of contraindications to the use of AMG. Among the comorbidities that generally occurred in 68% of the patients, there was a preponderance of hypertension (42%), lower extremity varicose veins (6.4%), and diabetes mellitus (6%).

Treatment efficacy was evaluated using three domains of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), by also taking into account pain intensity and general health assessment on the visual analogue scale. A Severity of Dyspepsia Assessment (SODA) scale was used to rate dyspepsia.

Results and discussion. AMG had a marked analgesic effect confirmed by 40% or more pain reduction that occurred in 72.5% of the patients. The high analgesic effect of AMG was confirmed by a statistically significant ($p <0.001$) reduction in the WOMAC index (pain and stiffness) and by an increase in functional activity. There was a significant decrease in painless and painful signs of dyspepsia, as well as positive changes in the measures "overall assessment of dyspepsia severity" ($p < 0.001$) and "satisfaction with treatment". Overall assessment of

[6]150000 Ярославль, ул. Революционная, 5; [7]603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; [8]191186 Санкт-Петербург, Искровский пр., 10; [9]630089 Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 245; [10]119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Professor S.I. Sergeev Territorial Clinical Hospital One and Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; [3]Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia; [4]Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; [5]Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; [6]Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; [7]Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia; [8]City Polyclinic One Hundred, Nevsky District, Saint Petersburg, Russia; [9]OOO "Regional Medical Diagnostic Center", Novosibirsk, Russia; [10]Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009; [3]2, Ostryakov Prospect, Vladivostok 690002; [4]49, Butlerov St., Kazan 420012; [5]151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; [6]5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000; [7]10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950; [8]10, Iskrovsky Pr., Saint Petersburg 191186; [9]245, Boris Bogatkov St., Novosibirsk 630089; [10]8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Елена Сергеевна Цветкова; **tsvetkova2512@mail.ru**

Contact: Elena Tsvetkova; **tsvetkova2512@mail.ru**

Поступила 11.10.16

AMG tolerability was only positive: excellent (33%), good (56%), and satisfactory (11%). There were no serious adverse events (AE). AE were graded as moderate and mild in 8 and 82% of cases, respectively. AE were recorded in 7.7% of the patients.
Conclusion. The findings suggest that AMG offers good prospects for knee OA treatment.
Key words: knee osteoarthritis; amtolmetin guacil; dyspepsia.
For reference: 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):654-659 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-654-659

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [1]. ОА – наиболее частое заболевание суставов, поражающее 10% мужчин и 18% женщин в возрасте 60 лет и старше [2]. По данным российского эпидемиологического исследования, ОА с преимущественным поражением коленных (КС) и/или тазобедренных суставов (ТБС) выявляется у 13% населения [3, 4], а в амбулаторной практике ОА страдают 75% пациентов, приходящих на прием к ревматологу [4]. Ведущий клинический симптом ОА – боль в пораженном суставе, для уменьшения которой, согласно современным клиническим рекомендациям, наиболее эффективно использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5–9]. В то же время существенным препятствием для применения НПВП являются нежелательные реакции (НР), к наиболее частым и опасным из которых относятся язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кардиоваскулярные осложнения. Они в первую очередь связаны с основным механизмом действия НПВП – ингибицией ферментов циклооксигеназы 1 (ЦОГ1) и ЦОГ2, регулирующих синтез простагландинов, которые не только участвуют в развитии боли и воспаления, но и обладают «гастропротективной» и антитромботической активностью [10, 11]. Среди НР, возникающих на фоне приема НПВП, особое клиническое и фармакоэкономическое значение имеют симптомы диспепсии (боль в животе, вздутие в эпигастральной области, изжога, тошнота и др.), которые встречаются в 10–12 раз чаще (8–12%) [12], чем тяжелые осложнения, обусловленные язвенно-некротическим поражением слизистой оболочки ЖКТ (1–2%) [13, 14]. Примечательно, что селективные ингибиторы ЦОГ2 (коксибы) чаще вызывают развитие диспепсии, чем неселективные НПВП, назначаемые в комбинации с ингибиторами протонной помпы [15].

Одним из новых относительно безопасных НПВП является амтолметин гуацил (АМГ; Найзилат®, «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия), представляющий собой соединение НПВП толметина с гуаиколом и глицином. АМГ относится к числу неселективных НПВП с соотношением селективности к ЦОГ2/ ЦОГ1, равным 4,4 [16]. Имеются данные о том, что АМГ обладает сходной эффективностью с неселективными в отношении ЦОГ НПВП и селективным ингибитором ЦОГ2 целекоксибом, но лучшей переносимостью со стороны органов ЖКТ [16–20]. Полагают, что этот благоприятный эффект АМГ связан с наличием в структуре молекулы остатков ванилина, которые стимулируют рецепторы капсаицина и образование пептида, связанного с геном кальцитонина, что в свою очередь способствует образованию оксида азота, обладающего «гастропротективной» активностью [21, 22]. Полагают, что активация рецепторов капсаицина имеет место после прямого контакта препарата со слизистой оболочкой желудка, поэтому для реализации максимальной «гастропротективной» активности АМГ следует принимать натощак.

Тем не менее данные, касающиеся эффективности и безопасности АМГ при ревматических заболеваниях, немногочисленны, что диктует необходимость дальнейших исследований.

После перорального приема АМГ почти полностью (99%) связывается с белками плазмы. Период полувыведения у взрослых составляет около 5 ч. В течение 24 ч препарат практически полностью выводится из организма в форме глюкуронидов (с мочой – 80%, с желчью – 20%).

Целью открытого наблюдательного исследования АГАТА (**А**мтолметин **Г**уацила у пациентов остео**АрТ**розом коленных суст**А**вов), проведенного на специально подобранной выборке пациентов, является оценка эффективности и переносимости терапии АМГ у пациентов с ОА КС и признаками диспепсии по сравнению с предшествующей терапией НПВП.

Материал и методы

В исследование вошли 220 пациентов в возрасте 30–65 лет, страдающих ОА (кото-

рый проявлялся клинически значимыми болями в КС), получающих НПВП и имеющих симптомы диспепсии. Общая клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. В исследуемой группе преобладали женщины среднего возраста, с давностью болезни около 7 лет, длительным обострением (6,8±5,9 нед) в «целевом» КС, избыточной массой тела (среднее значение ИМТ – 31,5 кг/м^2), наличием ОА других групп суставов: мелких суставов кистей (24,8%), ТБС (31%). Среди сопутствующих болезней, которые в целом имели место у 68% пациентов, наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (42%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (6,4%) и сахарный диабет (6%).

Таблица 1 Клиническая характеристика больных ОА (n=220)

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
мужчины	37 (17)
женщины	182 (83)
Возраст, годы, M±δ	55,2±6,9
Инвалидность, n (%)	26 (12)
Длительность заболевания, годы, M±δ	7±5
Курение, n (%)	44 (20,7)
Масса тела, кг, M±δ	85±16
ИМТ, кг/м^2, M±δ	31±5,3
Боль в КС, n (%):	
правом	119 (55)
левом	96 (45)
Длительность текущего обострения, нед, M±δ	6,8±5,9
Боль в других суставах, n (%):	
мелкие суставы кистей	53 (24,8)
ТБС	67 (31)
другие суставы	29 (14,3)
Коморбидные заболевания, n (%):	150 (68,2)
ожирение	8 (3,6)
артериальная гипертензия	91 (41,4)
сахарный диабет	13 (5,9)
варикозная болезнь нижних конечностей	14 (6,4)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

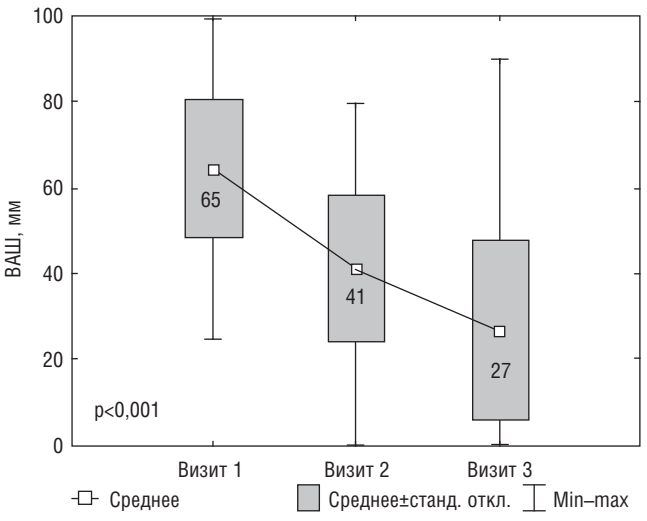

Рис. 1. Оценка выраженности боли в «целевом» КС по ВАШ (0–100 мм)

Эффективность лечения оценивали с использованием трех шкал индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), учитывались также интенсивность боли и общая оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), эффективность по мнению врача и пациента. Для оценки диспепсии использовали индекс SODA (The Severity of Dyspepsia Assessment) [23].

В соответствии с протоколом, терапия сопутствующих заболеваний в период исследования была стабильной. Перед включением в исследование пациенты получали различные НПВП: диклофенак – 92 (41,8%), кетопрофен – 31 (14,9%), ацеклофенак – 35 (15,9%), мелоксикам – 78 (35,5%), нимесулид – 70 (31,8%), ибупрофен – 13 (5,9%) больных. Замена НПВП на АМГ происходила без периода «отмывки».

Поскольку исследование носит описательный характер, при обработке полученных результатов не планировалась проверка статистических гипотез, объем выборки для данного исследования был задан директивно.

Результаты

Эффективность. Установлено, что АМГ обладает выраженным анальгетическим действием, подтвержденным уменьшением боли (⩾40%), которое имело место у 72,5% пациентов. В динамике интенсивность боли (по ВАШ) в «целевом» КС достоверно снизилась (p<0,001), причем значительное уменьшение было отмечено уже через 14 дней приема АМГ (рис. 1). Наличие выраженного анальгетического эффекта АМГ (табл. 2) подтверждено снижением интенсивности боли по мнению пациентов, которые оценивали ее ежедневно по ВАШ (дневник больного). При анализе динамики параметров WOMAC установлено статистически значимое (p<0,001) уменьшение боли, скованности, функциональных ограничений и суммарного показателя. На фоне лечения АМГ наблюдалась положительная динамика общей оценки состояния здоровья пациентов (p<0,001). В целом терапия АМГ расценивалась как эффективная, по мнению и врача, и пациента (рис. 2).

Переносимость. Переносимость АМГ со стороны ЖКТ оценивалась по индексу SODA (табл. 3). Установлено достоверное уменьшение неболевых и болевых признаков диспепсии. Кроме того, отмечена положительная динамика показателя «общая оценка тяжести диспепсии» (p<0,001) и показателя «удовлетворенность лечением».

После 14 дней приема переносимость АМГ 26% пациентов оценили как «отличную», 57% – как «хорошую», 13% – как «удовлетворительную» и только 3% – как «плохую». При этом после завершения исследования оценка переносимости лечения АМГ была только положительной: «отличная» – у 33%, «хорошая» – у 56% и «удовлетворительная» – у 11% пациентов. В целом больные переносили АМГ лучше, чем НПВП, которые они получали в прошлом (рис. 3).

НР отмечены у 7,7% пациентов. Степень тяжести НР в 18% случаев была «средней» и в 82% случаев – «легкой». Не отмечено патологических изменений уровней гемоглобина, трансаминаз, числа лейкоцитов и артериального давления. Серьезных НР не выявлено. По мнению врачей, «вероятная» связь НР с приемом АМГ имела место у 76,4%,

Таблица 2 Динамика клинических параметров, ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	До лечения	Через 14±3 дня	Через 28±3 дня
Боль, WOMAC	242 [171; 303]	170 [110; 240]	96,5 [62; 177]
Скованность, WOMAC	102,5 [69,5; 129,5]	77,5 [46; 111]	49 [30; 83,5]
Суммарный индекс, WOMAC	1199 [841; 1495]	865 [583; 1202]	549,5 [336,5; 891,5]
Интенсивность боли в «целевом» суставе	64 [52; 75]	40 [30; 52]	22,5 [10; 39]
Общая оценка состояния здоровья	52 [40; 66,5]	60 [50; 70]	72 [64; 85]
Эффективность терапии по мнению больного	–	60 [50; 69]	78 [70; 87]
Эффективность терапии по оценке врача	–	62 [50; 72]	77,5 [67; 87]

«возможная» – у 11,8% и «определенная» – у 11,8% пациентов. Досрочно прекратили терапию 11 больных, причем НР послужили причиной отмены АМГ только в 1,4% случаев. По завершении исследования подавляющее большинство (90%) больных выразили желание продолжать лечение АМГ.

Обсуждение

Имеются данные о том, что оксид азота (NO) обладает гастропротективным эффектом за счет увеличения кровотока в слизистой оболочке ЖКТ, что способствует продукции слизи, секреции бикарбонатов и снижению адгезии нейтрофилов к сосудистому эндотелию [24–26]. Это привело к созданию нового класса НПВП, обладающих способностью к локальному высвобождению NO, которые, оказывая анальгетическое и противовоспалительное действие, не вызывают поражения ЖКТ, обусловленного НПВП-индуцированной супрессией синтеза простагландинов [27, 28].

Среди НР, связанных с приемом НПВП, привлекает к себе внимание диспепсия – частое патологическое состояние, встречающееся примерно у 25% населения земного шара [29]. Она может быть связана со многими причинами, в том числе с приемом НПВП, или носит функциональный характер в отсутствие структурных изменений ЖКТ [29, 30]. Поскольку на фоне лечения НПВП диспепсия встречается значительно чаще, чем язвенно-некротическое поражение ЖКТ, полагают что с фармакоэкономической точки зрения ее профилактика имеет существенное значение, как и предотращение тяжелых осложнений со стороны ЖКТ [13]. Следует обратить внимание, что использованный в нашем исследовании опросник SODA [23] рекомендован для оценки выраженности диспепсии у пациентов, принимающих НПВП [31].

В ходе проведенного исследования подтверждены высокая эффективность и очень хорошая переносимость АМГ у пациентов с ОА КС, у которых проведение эффективной анальгетической терапии затруднено из-за диспепсии. В предыдущих исследованиях установлено, что ее частота у больных, которые получают АМГ, не отличается от таковой на фоне лечения диклофенаком [19] и целекоксибом [16] при ревматоидном артрите и пироксикамом [18] – при ОА. Однако частота язвенно-некротических поражений (язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, высокий эндоскопический счет) при использовании АМГ была не ниже, чем в случае терапии другими НПВП ($p<0,05$). Примечательно,

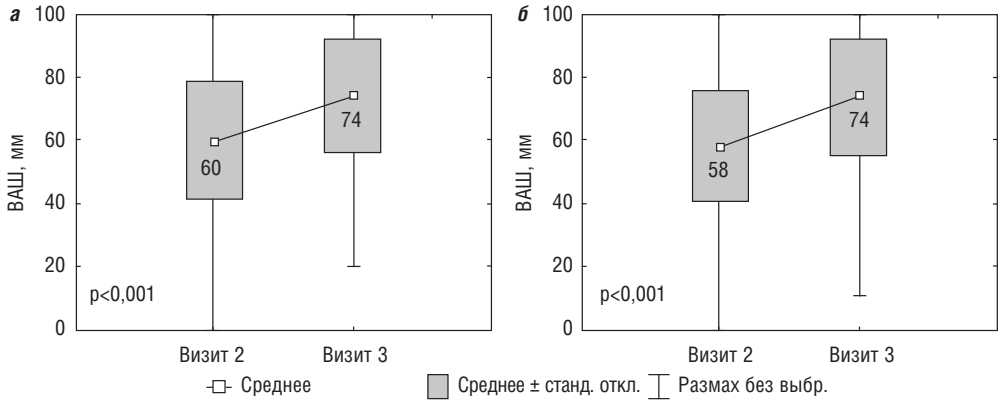

Рис. 2. Оценка общей эффективности терапии по ВАШ врачом *(а)* и пациентом *(б)*

Таблица 3 Динамика показателей опросника SODA, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	До лечения	14-й день	28-й день
Интенсивность боли	23,4 [20; 27]	21 [18; 23]	16 [12; 22]
Неболевые признаки	16,5 [14; 18]	15 [12; 17]	13 [10; 15]
Удовлетворенность лечением	11 [10; 13]	12 [11; 14]	14 [12; 17]

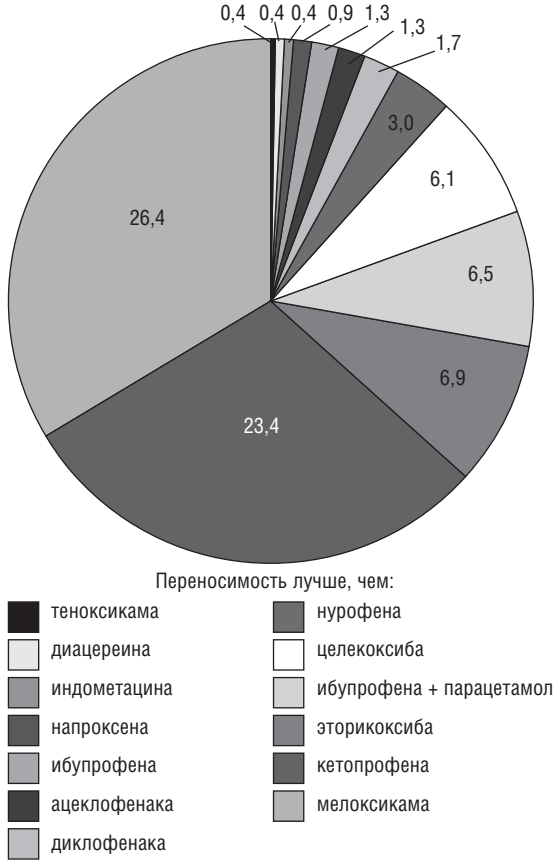

Рис. 3. Выводы о сравнительной переносимости терапии АМГ (по ответам пациентов; n=231)

что тяжелые НР, приводившие к отмене препарата, на фоне лечения АМГ развивались достоверно реже ($p<0,05$) [20]. Более того, наши данные свидетельствуют о хорошей субъективной (опросник SODA) переносимости терапии у пациентов с ОА и диспепсией после замены стандартных НПВП на АМГ. Это может иметь важное значение в отношении правильного выбора НПВП и повышения приверженности лечению. В то же время следует подчеркнуть, что наличие выраженного поражения ЖКТ не всегда сопровождается соответствующими клиническими проявлениями [32]. Так, по данным проспективного исследования, желудочное кровотечение наблюдалось в отсутствие симптомов диспепсии (или болей в эпигастральной области) более чем у 80% больных [33]. Это свидетельствует о необходимости тщательного наблюдения пациентов, имеющих высокий риск развития осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП.

Тем не менее в целом полученные результаты свидетельствуют о хороших перспективах применения АМГ при ОА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015 Jul 25;386(9991):376-87. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3
2. Woolf AD, Pfleger B. Durden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81:646-56.
3. Эрдес ШФ, Фоломеева ОМ. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):4-10 [Erdes SF, Folomeeva OM. Rheumatic diseases and disability of Russian Federation adult population. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-4-9
4. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяции взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
5. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis. Care and management in adults. NICE Clinical Guideline 177. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence. February 2014. Available from: http://www.nice.org.uk/guidance/CG177
6. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:465-74. doi: 10.1002/acr.21596
7. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
8. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003
9. Scarpifnato C, Lanas A, Blandizzi C, et al.; for International NSAIS Consensus Group. Safe rescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addresing benefits aswell as gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Medicine*. 2015;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8
10. Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51:573-86.
11. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart. *Circulation*. 2014;129:907-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004480
12. Rabeneck L, Wristers K, Goldstein JL, et al. Reliability, validity, and responsiveness of severity of dyspepsia assessment (SODA) in a randomized clinical trial of a COX-2-specific inhibitor and traditional NSAID therapy. *The Amer J Gastroenterol*. 2002;97:32-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05419.x
13. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, et al. Meta-analysis of dyspepsia and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2003;49:508-18. doi: 10.1002/art.11192

14. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol.* 1999;15 Suppl:18-24.
15. Spiegel BMR, Farid M, Dulai GS, et al. Comparing rates of dyspepsia with coxibs vs NSAID+OOI: a meta-analysis. *Amer J Med.* 2006;119, 448.e27-36. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.020
16. 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;23:809-18.
17. Lazzaroni M, Anderloni A, Bianchi Porro G. The effects on gastroduodenal mucosa of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug, amtolmetin-guacyl, versus piroxicam in healthy volunteers: a short-term, double blind, endoscopically controlled study. *Euro J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:833-9. doi: 10.1097/00042737-200107000-00012
18. Montrone F, Santandrea S, Caruso I, et al. Amtolmetin guacyl versus piroxicam in patients with osteoarthritis. *J Int Med Res.* 2000;28:91-100. doi: 10.1177/147323000002800204
19. Bianchi Porro G, Montrone F, Lazzaroni M, et al. Clinical and gastroscopic evaluation of amtolmetin guacyl versus diclofenac in patients with rheumatoid arthritis. *Italian J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31:378-85.
20. Garg A, Shoeb A, Moodahadu LS, et al. Amtolmetin: a reaprasal of NSAID with gastroprotection. *Arthritis.* 2016;2016:7103705. doi: 10.1155/2016/7103705. Epub 2016 Mar 22.
21. Pisano C, Grandi D, Morini G, et al. Gastrosparing effect of new antiinflammatory drug amtolmetin guacyl in the rat: involvement of nitric oxide. *Digestive Dis Sci.* 1999;44:713-24. doi: 10.1023/A:1026653623516
22. Coruzzi G, Coppelli G, Spaggiari A, et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates gastric nitric oxide synthase. *Dig Liv Dis.* 2002;34:403-10. doi: 10.1016/S1590-8658(02)80037-8
23. Rabeneck L, Cook KF, Wristers K, et al. SODA (severity of dyspepsia assessment): a new effective outcome measure for dyspepsia-related health. *J Clin Epid.* 2001;54:755-65. doi: 10.1016/S0895-4356(00)00365-6
24. Konturek SJ, Brzozowski T, Majka J, et al. Implications of nitric oxide in the action of cytoprotective drugs on gastric mucosa. *J Clin Gastroenter.* 1993;17 Suppl 1:S140-5. doi: 10.1097/00004836-199312001-00025
25. Szlachcic A, Krzysiek-Maczka G, Pajdo R, et al. The impact of asymmetric dimethylarginine (ADAMA), the endogenous nitric oxide (NO) synthase inhibitor, to the pathogenesis of gastric mucosal damage. *Curr Pharm Des.* 2013;19:90-7.
26. Wallace JL, Miller MJS. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way. *Gastroenterology.* 2000;119:512-20. doi: 10.1053/gast.2000.9304
27. Koc E, Kü cü kgü zel SG. Medicinal chemistry and anti-inflammatory activity of nitric oxide-releasing NSAI drugs. *Med Chemistry.* 2009;9:611-9. doi: 10.2174/138955709788167556
28. Wallace JL. NSAID gastropathy and entheropathy: distict pathogenesis likely necessistates distict prevention strategy. *Brit J Pharmacol.* 2012;165:67-74. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x
29. Enck P, Dubois D, Marquis P. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol.* 1999;231 Suppl:48-54. doi: 10.1080/003655299750025264
30. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175
31. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut.* 1999;45 Suppl 2:II37-42. doi: 10.1136/gut.45.2008.ii37
32. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Gut.* 1987;28:527-32. doi: 10.1136/gut.28.5.527
33. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoidarthritis. *Arch Intern Med.* 1996;156:1530-6. doi: 10.1001/archinte.1996.00440130066007