

# На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил

Каратеев А.Е.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – основное средство симптоматической терапии при ревматических заболеваниях, их использование позволяет уменьшить выраженность наиболее неприятных проявлений болезни и улучшить качество жизни пациентов. К сожалению, возможности терапии НПВП ограничивает риск развития опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. До настоящего времени во всем мире продолжается работа по созданию новых, более безопасных представителей этой лекарственной группы. К таким препаратам можно отнести коксибы (высокоселективные ингибиторы циклооксигеназы – ЦОГ – 2), комбинированные препараты, содержащие НПВП и гастропротекторы (мизопростол, H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы), ингибиторы ЦОГ2/ЛОГ2 (липооксигеназы 2), а также донаторы оксида азота – NO (CINOD). Однако все эти препараты, как оказалось, имеют серьезные недостатки. Часть из них активно применяются, продвижение некоторых остановлено на уровне клинических испытаний, другие перестали использоваться из-за неудачного соотношения эффективности и переносимости.

Новый представитель «улучшенных» НПВП амтолметин гуацил (АМГ) синтезирован на основе неселективного НПВП толметина; от своего предшественника он отличается комплексом гастропротективных свойств, главным из которых является повышение концентрации NO в слизистой оболочке ЖКТ. Рассматриваются фармакологические особенности АМГ, представлены данные его лабораторных и клинических испытаний.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты; желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые осложнения; амтолметин гуацил.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

**Для ссылки:** Каратеев АЕ. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил. Современная ревматология. 2014;(2):83–89.

## *On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amtolmetin guacil*

*Karateev A.E.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia  
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the main component of symptomatic treatment of patients with rheumatic disorders. The use of these drugs reduces the intensity of the most unpleasant symptoms and improves patients' quality of life. Unfortunately, NSAID therapy is limited by the risk of dangerous gastric and cardiovascular complications. Researchers all over the world are involved in designing new drugs belonging to this family that would be characterized by increased safety. These drugs include coxibs (selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors), combination drugs containing NSAIDs and gastroprotector agents (misoprostol, H<sub>2</sub> blockers, proton pump inhibitors), COX2/LOG2 (lipoxigenase 2) inhibitors, and COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs). However, all these drugs proved to have serious drawbacks. Some of them are being actively used; launching of other drugs has been stopped at the stage of clinical trials; while the others were abandoned because of inadequate efficacy/tolerability ratio.

A new representative of improved NSAIDs, amtolmetin guacil (AMG), was synthesized from tolmetin, a nonselective NSAID. As opposed to tolmetin, AMG has a number of gastroprotective properties. The most important one is that it increases NO concentration in the mucous membrane of the gastrointestinal tract. The pharmacological features of AMG are discussed; the data obtained during pre-clinical and clinical trials are reported.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; gastric and cardiovascular complications; amtolmetin guacil.

**Contacts:** Andrey E. Karateev; [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

**Reference:** Karateev AE. On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amtolmetin guacil. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):83–89. (In Russ.)

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-83-89>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) были и остаются надежным помощником ревматолога. Несмотря на революционные достижения медицинской науки, в частности разработку целенаправленной патогенетической терапии наиболее тяжелых ревматических заболеваний, «старые добрые» НПВП вовсе не утратили своего значения. Они прочно сохраняют позиции важнейшего средства, позволяющего успешно контролировать основные симптомы ревматической патологии, прежде всего хроническую боль.

Уникальное сочетание обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия выделяют НПВП среди других анальгетиков (парацетамола и опиоидов), делая их средством «первой линии» для купирования боли, связанной с острыми и хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Однако применение НПВП ассоциируется с риском развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), что существенно ограничивает их терапевтический потенциал [1, 2]. Такие осложнения считаются «класс-специфическими», характерными для всех представителей данной лекарственной группы, и определяются основным фармакологическим действием НПВП – блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП связано с подавлением функции ЦОГ2 – «индуцируемой» формы данного фермента, отвечающей за гиперпродукцию простагландинов (ПГ), важнейших медиаторов боли и воспаления в области патологического процесса. Но при этом НПВП могут блокировать и ЦОГ1 – «физиологическую» разновидность ЦОГ. Образующиеся при помощи этого фермента ПГ играют важную роль естественного регулятора функции многих метаболических процессов. В частности, ПГ поддерживают высокий репаративный потенциал и устойчивость слизистой оболочки (СО) ЖКТ к повреждающему действию соляной кислоты и пепсина. НПВП существенно снижают естественную защиту СО ЖКТ, провоцируя ее повреждение под влиянием агрессивного желудочного сока в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК) [1, 2].

Другой проблемой, связанной с приемом НПВП, является нарушение баланса между ЦОГ1-зависимым синтезом тромбосана А<sub>2</sub> и образованием простаглицина (синтез которого при наличии атеросклероза сосудов определяется активностью ЦОГ2); это может приводить к прокоагулянтным сдвигам в свертывающей системе крови и повышению риска угрожающих жизни кардиоваскулярных осложнений [1–4].

Длительное время предпринимаются попытки создать «улучшенный» НПВП, обладающий анальгетическим потенциалом традиционных представителей этой лекарственной группы, но при этом лишенный их специфических недостатков (см. таблицу). К сожалению, пока не удалось в полной мере решить проблему НПВП-ассоциированных осложнений [5].

Серьезные надежды возлагались на создание высокоселективных ЦОГ2-ингибиторов, так называемых коксибов. Предполагалось, что эти препараты, оказывающие минимальное действие на физиологический фермент ЦОГ1, не должны вызывать повреждения СО ЖКТ. Хотя в целом эта гипотеза получила подтверждение, результаты ряда клинических исследований и опыт реальной работы показали, что коксибы все же не стали решением проблемы ЖКТ-осложнений НПВП.

В этом плане весьма показательна история продвижения эторикоксиба – самого селективного на сегодняшний день НПВП: соотношение ингибирующих концентраций для ЦОГ1 и ЦОГ2 приближается у этого препарата к 100. Подтверждением его преимуществ стали два масштабных 12-недельных исследования, в которых безопасность эторикоксиба в дозе 120 мг сравнивали с таковой напроксена, ибупрофена и плацебо (суммарно 1422 больных) на основании результатов динамического эндоскопического контроля ЖКТ. Число язв желудка и ДПК, возникших на фоне приема лекарств, составило 7,4% против 25,3% и 8,1% против 17,0% соответственно, т. е. коксиб вызывал серьезные осложнения в 3 и 2 раза реже, чем традиционные НПВП. Такой результат мог бы считаться идеальным, но в группах плацебо язвы возникли лишь у 1,9 и 1,4% больных, что явно меньше, чем у пациентов, получавших эторикоксиб [6].

Хорошо известно, что активность ЦОГ2 не всегда связана с развитием патологии и в ряде случаев необходима как раз для восстановления поврежденной ткани. Поэтому высокая концентрация этого фермента определяется в СО, окружающей эрозии и язвы желудка, ведь синтезируемые благодаря ЦОГ2 ПГ и простаглицин необходимы для их нормального заживления. Как это ни парадоксально, но коксибы, подавляя ЦОГ2, способны замедлять процессы репарации и способствовать развитию серьезных ЖКТ-осложнений. Возможно, именно с этим патогенетическим механизмом связано выявление язв ЖКТ у большего числа больных, получавших эторикоксиб, по сравнению с плацебо.

Самым неприятным событием для репутации коксибов оказались результаты программы MEDAL – крупнейшего на сегодняшний день исследования безопасности НПВП. В ходе этой работы 34 700 больных РА и остеоартрозом (ОА) не менее 1,5 лет получали эторикоксиб в дозе 60 или 90 мг, а в качестве контроля – диклофенак в дозе 150 мг/сут. Конечно, общее число побочных эффектов со стороны ЖКТ у больных, леченных эторикоксибом, оказалось значительно меньшим. В то же время такие угрожающие жизни ЖКТ-осложнения, как кровотечения, зафиксированы практически у равного числа пациентов, получавших «безопасный» ЦОГ2-ингибитор и неселективный препарат: 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет [7].

Другой минус высокоселективных ЦОГ2-ингибиторов – негативное влияние на ССС. Хочется напомнить, что именно «благодаря» рофекоксибу, печально известному представителю коксибов, использование которого было запрещено из-за опасности развития инфаркта миокарда, мировое сообщество рассматривает кардиоваскулярные осложнения, связанные с НПВП, как глобальную проблему здравоохранения. И хотя сегодня доказано, что риск кардиоваскулярных катастроф способны повышать все НПВП, причем некоторые неселективные НПВП (н-НПВП), например диклофенак, даже в большей степени, чем коксибы, последние традиционно воспринимались многими врачами как лекарства, небезопасные для ССС [1–4].

Иной подход к повышению безопасности НПВП был реализован при создании фиксированных комбинаций традиционных НПВП и гастропротекторов. В конце прошлого века широкое распространение получил комбинированный препарат, содержащий диклофенак и синтетический аналог ПГ мизопропрост (Артротек®). Как известно, мизопропрост высокоэффективен в качестве средства для профилактики

О Б З О Р Ы

Новая генерация НПВП: фокус на снижение негативного действия на ЖКТ

Группа НПВП	Что определяет снижение риска ЖКТ-осложнений	Препарат	Достоинства	Недостатки	Использование в практике
Селективные ЦОГ2-ингибиторы	Ограниченное влияние на «физиологическую» ЦОГ1, не снижают синтез ПГ в СО желудка	Целекоксиб Эторикоксиб	Достоверное уменьшение частоты ЖКТ-осложнений	Риск развития ЖКТ-осложнений все же остается; имеется опасность кардио-васкулярных осложнений (больше для эторикоксиба)	Да
НПВП+мизопропростол	Мизопропростол – гастропротектор, аналог ПП	Артротек**	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Плохая переносимость: гастралгии, диарея	Ограниченное
Комбинация НПВП с ИПП	ИПП – эффективное противоязвенное средство	Аксорид®, * Вимово™	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Остается риск развития НПВП-энтеропатии; могут быть побочные эффекты, связанные с ИПП	Да
Комбинация НПВП с фамотидином	Фамотидин в высокой дозе – гастропротектор, антисекреторное средство	Дуэксис**	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Остается риск развития НПВП-энтеропатии; вероятно, уступает по безопасности комбинации НПВП с ИПП	Да
ЦОГ2-/ЛОГ2-ингибиторы	Снижение синтеза лейкотриенов в СО ЖКТ	Ликофелон	Снижение частоты ЖКТ-осложнений; «базисное» действие при ОА	Недостаточно изучен	Нет
CINOD	Содержат NO-группу, обладают гастропротективными свойствами	Напроксинод	Снижение частоты ЖКТ-и кардиоваскулярных осложнений	Гастропротективный эффект не доказан	Нет
АМГ	Комплекс гастропротективного влияния, в том числе повышение концентрации NO в СО	Найзилат®	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Относительно немного крупных РКИ, подтверждающих безопасность	Да

**Примечание.** \* – не зарегистрированы в России.

развития НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ [8, 9]. Но его использование нередко сопровождается неприятными побочными эффектами, прежде всего гастралгиями и диареей, что существенно снижает терапевтическую ценность препарата. После появления селективных НПВП и широкого внедрения в практику ингибиторов протонной помпы (ИПП) мизопропростол утратил свое значение и практически не используется.

Существенно больший интерес в качестве гастропротективного компонента комбинированных лекарств могут представлять антисекреторные противоязвенные средства, прежде всего ИПП: они весьма эффективны для защиты верхних отделов ЖКТ и в целом хорошо переносятся. Так, в настоящее время появились препараты, содержащие напроксен и эзомепразол\*, а также кетопрофен и омепразол\*\*. Кроме того, в США зарегистрировано лекарство, содержащее ибупрофен и H<sub>2</sub>-блокатор фамотидин\*\*\*; при условии 3-кратного приема, доза последнего составляет 80 мг/сут, что позволяет добиться удовлетворительного гастропротективного эффекта [10–12].

В целом клинические испытания показали высокий уровень безопасности и хорошую переносимость комбинации НПВП и антисекреторных средств. Тем не менее комбинированные препараты не лишены недостатков. Например, ИПП и H<sub>2</sub>-блокаторы защищают только верхние отделы ЖКТ и не предохраняют от повреждения нижележащие. Однако хорошо известно, что НПВП могут вызывать осложнения со стороны тонкой кишки, так называемую НПВП-энтеропатию, клиническое значение которой очень существенно. Нужно помнить и о том, что антисекреторные средства сами могут вызывать серьезные побочные эффекты. Так, длительный прием ИПП ассоциируется с повышением риска развития кишечных инфекций (включая псевдомембранозный колит), прогрес-

\* – Вимово™.  
\*\* – Аксорид®.  
\*\*\* – Дуэксис®.

сированием остеопороза, негативным взаимодействием с рядом лекарств и др.

Другой путь повышения безопасности НПВП был реализован при создании еще одного «улучшенного» препарата — ликофелона. Это интересное лекарство обладает способностью блокировать не только ЦОГ2, но и 5-липоксигеназу (ЛОГ) — фермент, отвечающий за синтез лейкотриенов. Последние являются важной биологически активной субстанцией, участвующей в развитии воспаления и повреждения СО ЖКТ. Некоторые эксперты считают, что ликофелон обладает заметно лучшей переносимостью, чем традиционные НПВП, прежде всего в отношении ЖКТ [13]. Однако ограниченный опыт применения и отсутствие крупных клинических исследований безопасности определяют необходимость дальнейшей оценки реальных достоинств этого препарата.

Отдельным направлением улучшения НПВП стало создание молекул действующих веществ, содержащих NO-группу (CINOD) [14, 15]. NO (окись азота) является одним из важнейших «передатчиков» биологических сигналов, который участвует в регуляции разнообразных физиологических функций. С действием NO связывают такие процессы, как замедление агрегации тромбоцитов и миграции нейтрофилов через сосудистую стенку, расслабление гладкомышечных клеток интимы сосудов, неоангиогенез, неонейрогенез и др. Подобно ПГ, в области воспаления и повреждения ткани NO способен выступать в «негативной» роли медиатора боли, вызывающего сенситизацию и прямую стимуляцию ноцицепторов. Синтез этой маленькой молекулы происходит при помощи фермента NO-синтазы (NOS), которая отщепляет NO от аминокислоты L-аргинина с образованием L-цитруллина. Известны несколько NOS: одни из них являются конституциональными (эндотелиальная — e-NOS и нейрональная — n-NOS); синтез же NO в области патологического процесса определяется индуцируемой изоформой данного фермента — i-NOS [14, 15].

В слизистой ЖКТ NO выполняет защитную функцию, усиливая кровоток, репарацию эпителиоцитов, препятствуя развитию воспаления (во многом благодаря подавлению хемотаксиса нейтрофилов) и блокируя свободнорадикальные процессы. Основное количество этой субстанции образуется при участии i-NOS, экспрессируемой в ответ на повреждение эпителиальных клеток, вызванное различными факторами агрессии, такими как *H. pylori*, НПВП и соляная кислота [14, 15].

Экзогенное введение NO в СО ЖКТ, таким образом, может повысить ее устойчивость к повреждению. Имеются весьма любопытные популяционные данные, подтверждающие это предположение. Так, испанские исследователи А. Lanas и соавт. [16] проанализировали влияние НПВП и различных гастропротекторов на риск развития ЖКТ-кровотечений; исследуемую группу составили 2777 больных с данным осложнением, а контрольную группу — 5532 пациента, не имевших ЖКТ-кровотечения. Прием НПВП сам по себе резко повышал опасность ЖКТ-кровотечения — отношение шансов (ОШ) составило 5,6. В то же время сопутствующий прием ИПП и H<sub>2</sub>-блокаторов снижал риск данного осложнения: ОШ 0,33 и 0,65 соответственно. Такое же уменьшение риска осложнений со стороны ЖКТ отмеча-

лось, если больные регулярно использовали нитраты для лечения заболеваний ССС (ОШ 0,48).

Гипотеза о гастропротективной роли NO стала основой для создания напроксина — комбинации напроксена с донатором NO-группы. Его разработчики надеялись на существенное повышение как ЖКТ-, так и сердечнососудистой безопасности препарата. К сожалению, эти надежды в полной мере не оправдались. В 2005 г. были опубликованы результаты 6-месячного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в котором сравнивали напроксин 1500 мг/сут и обычный напроксен 1000 мг/сут у 970 больных ОА. Число язв верхних отделов ЖКТ, возникших на фоне приема напроксина, было несколько меньше, чем в контрольной группе: 9,7 и 13,7%, однако различие это оказалось статистически незначимым [17]. Поскольку результаты клинических испытаний не продемонстрировали явного преимущества напроксина, он так и не вошел в реальную клиническую практику.

Однако CINOD (самым известным представителем которых был напроксин) — не единственный подход к использованию защитных свойств NO с целью повышения безопасности НПВП. В настоящее время в России появился новый «защищенный» НПВП — амтолметин гуацил (АМГ)\*, преимущества которого определяются повышением активности NO в слизистой ЖКТ.

Препарат разработан на основе хорошо известного на Западе традиционного НПВП толметина. Толметин используется в клинической практике более 40 лет; это эффективный анальгетик с выраженными противовоспалительными свойствами и хорошим терапевтическим потенциалом как для купирования острой боли, так и для лечения хронических ревматических заболеваний. Интересно, что в США толметин разрешен для использования у детей с 2 лет [18, 19].

АМГ получен путем добавления к молекуле толметина аминокислоты ванилина, что привело к существенному изменению его фармакологических свойств. В отличие от своего «прародителя» он приобрел отчетливые гастропротективные свойства, связанные в первую очередь с подавлением активности ингибиторов i-NOS, что приводит к существенному повышению концентрации NO в СО ЖКТ [20, 21]. G. Coruzzi и соавт. [20] показано многократное нарастание активности i-NOS в СО у лабораторных животных, получавших АМГ; ни плацебо, ни толметин такого действия не проявляли.

Имеются данные о том, что новый препарат стимулирует рецепторы капсаицина, усиливает синтез кальцитонинген-связанного пептида, подавляет перикисное окисление липидов, что приводит к снижению секреции соляной кислоты и ускорению репарации эпителиоцитов [20, 21].

Лабораторные исследования отчетливо подтвердили гастропротективный потенциал АМГ. Так, E. Tubago и соавт. [21] при использовании препарата наблюдали дозозависимое подавление стимулированной желудочной секреции, т. е. по сути АМГ оказался эффективным антисекреторным средством (рис. 1). Кроме того, препарат отчетливо усиливал секрецию бикарбоната, являющегося основой щелочного «буфера» СО желудка. Самое интересное, что АМГ, будучи НПВП, уменьшал повреждающее действие других НПВП. Так, в сравнении с плацебо или толметином на фоне введения АМГ у лабораторных животных выявлено достоверное

\* — Найзилат® (ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»).

ОБЗОРЫ

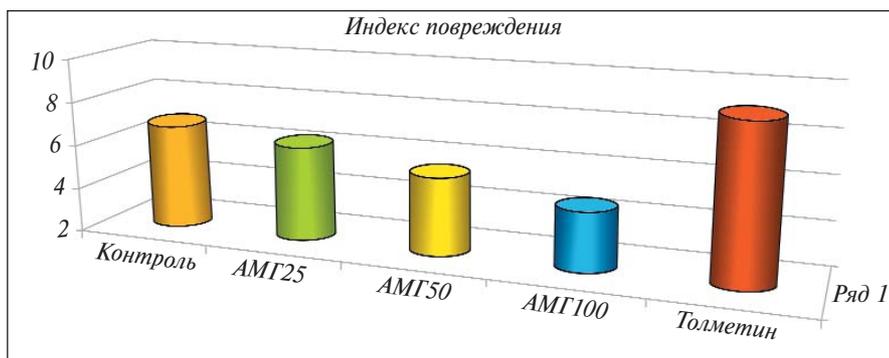


Рис. 1. АМГ снижает индекс повреждения СО желудка, вызванного индометацином: дозозависимый гастропротективный эффект (экспериментальные данные)

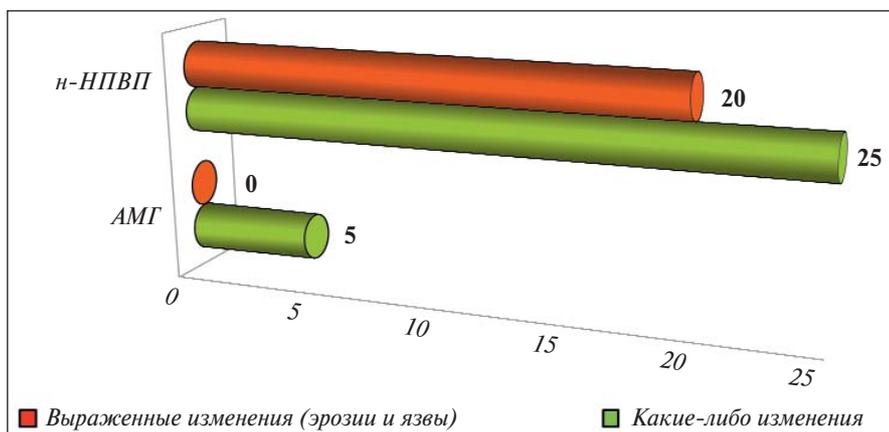


Рис. 2. Число больных с эрозивно-язвенными изменениями верхних отделов ЖКТ после приема АМГ и n-НПВП (результаты 3 РКИ)

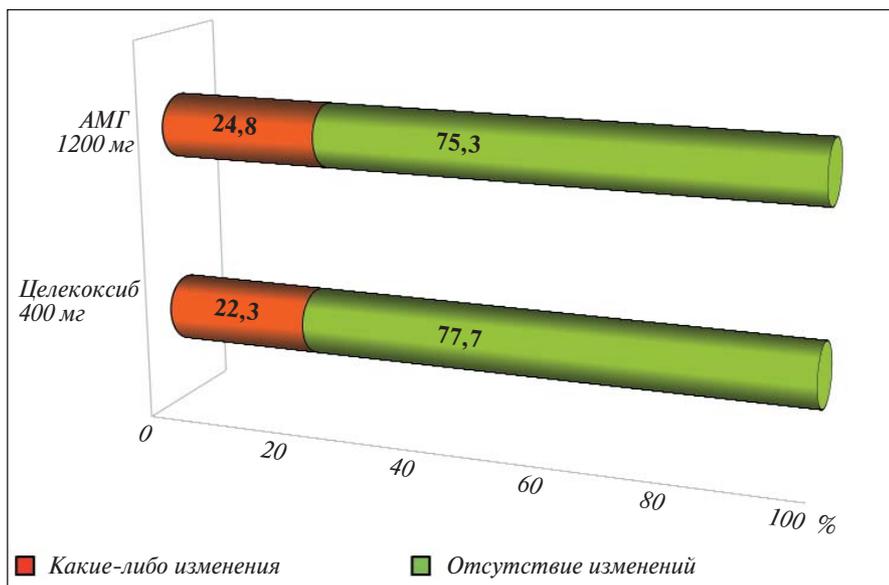


Рис. 3. Сравнение безопасности АМГ и целекоксиба (180 больных, 6 мес.): эндоскопическая картина

лось, что в группе животных, получавших АМГ, не наблюдалось повреждения эндотелиальных клеток и провоспалительных изменений в стенке желудка в отличие от крыс, у которых использовали препараты сравнения. Особенно интересно, что элементы воспаления возникали даже при применении целекоксиба, считающегося сегодня одним из наиболее безопасных НПВП.

У здоровых добровольцев, получавших в качестве «провокатора» ЖКТ-осложнений 40–80 мг чистого этилового спирта, прием АМГ устранял функциональные расстройства пищеварения. В этом плане он оказался столь же эффективен, как и известный гастропротектор мизопростол. В то же время прием диклофенака и плацебо однозначно усиливал расстройства ЖКТ, связанные с приемом алкоголя [23].

Было проведено несколько хорошо организованных РКИ, в которых сравнивали эффективность и безопасность АМГ и ряда других НПВП, включая целекоксиб. Так, A. Tavella и G. Ursini [24] сопоставляли эффективность нового препарата и диклофенака у 50 больных с выраженной мышечно-скелетной болью. Выраженность боли оценивали по 5-балльной шкале (от 0 до 4). Оказалось, что АМГ не уступал, а по ряду параметров даже превосходил препарат контроля. Так, боль в покое, при движении и выраженность нарушения функции через 4 нед терапии составили в исследуемых группах 0,5 и 1,2; 0,7 и 0,8; 0,4 и 1,1 балла соответственно.

Метаанализ 18 РКИ (n=780), продолжительностью от 4 нед до 6 мес, в которых изучали частоту развития побочных эффектов при использовании АМГ и традиционных НПВП (диклофенак, толметин, пироксикам, индометацин), показал, что какие-либо осложнения на фоне приема нового препарата возникали гораздо реже, чем в контрольных группах (ОШ 0,2, ДИ 0,1–0,3); риск ЖКТ-осложнений был меньше более чем в 3 раза (ОШ 0,3, ДИ 0,1–0,7). В 3 РКИ (суммарно 92 больных) безопасность АМГ оценивали по данным эн-

дозозависимое уменьшение выраженности ulcerации, вызванной приемом индометацина.

Любопытные данные представили G. Morini и соавт. [22], изучавшие морфологическую картину СО желудка у крыс, получавших АМГ, толметин и целекоксиб. Оказа-

доскопической картины верхних отделов ЖКТ. Препаратами сравнения были индометацин, толметин и диклофенак (рис.2). Лишь у нескольких больных, получавших АМГ, развились небольшие изменения СО – единичные геморрагии или эрозии, в то время как прием обычных

НПВП вызвал появление эрозий и язв почти у половины обследованных [25].

Важным этапом изучения АМГ стало его сравнение с цецекоксибом, который, как было отмечено выше, по праву считается наиболее безопасным для ЖКТ. Сравнительное исследование АМГ и цецекоксиба проведено группой хорватских ученых: 180 больных РА в течение 6 мес получали АМГ в дозе 1200 мг или цецекоксиб в дозе 400 мг, причем всем пациентам до и после курса лечения проводили эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (рис. 3). У подавляющего большинства пациентов не отмечено изменений СО, причем АМГ по уровню ЖКТ-переносимости не уступал цецекоксибу [26].

Еще одним свидетельством в пользу АМГ стало исследование А. Belisari и L. Mantovani [27], сравнивавших затраты на лечение этим препаратом и популярными традиционными НПВП. Как известно, стоимость терапии определяется не только номинальной ценой препарата, она включает оплату диагностических и лечебных мероприятий, связанных с предупреждением и лечением возможных побочных эффектов. Поэтому суммарные экономические потери при применении НПВП могут в десятки раз превышать затраты на покупку препарата. Как показали расчеты, лечение АМГ обходилось значительно дешевле, чем традиционными НПВП, которые гораздо чаще вызывали те или иные осложнения. Так, лечение пироксика-

мом (на 100 пациентов/лет) оказалось дороже на 150–1077 евро, диклофенаком – на 380–1705 евро, толметином – на 410–2190 евро, а индометацином – на 1046–3132 евро.

В заключение можно отметить, что появление АМГ расширяет возможности симптоматической терапии. Новый препарат создан на основе хорошо известного толметина, действенного анальгетика с высоким противовоспалительным потенциалом. АМГ не уступает своему предшественнику по эффективности, что подтверждено рядом клинических исследований. Он обладает собственным гастропротективным эффектом, о чем свидетельствует прежде всего повышение концентрации NO в СО ЖКТ. Для АМГ подтверждена меньшая частота осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с другими н-НПВП, в частности диклофенаком. По данным клинических испытаний, АМГ по переносимости и низкой ulcerогенности не уступал селективному ЦОГ2-ингибитору цецекоксибу. Однако исследования, подтверждающие преимущества АМГ, не были крупными, не все параметры его безопасности (в частности, влияние на ССС) изучены достаточно полно. Необходимы дальнейшие исследования достоинств этого интересного препарата. В то же время имеющаяся на сегодня информация позволяют рассматривать АМГ как альтернативу традиционным НПВП для лечения острой и контроля хронической боли у пациентов с ревматическим заболеваниями.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сицилией и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия. 2003;12(1):64–9. [Nasonov EL. Analgetic therapy in rheumatology: travel between Stsilla and Haribda. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2003;12(1):64–9. (In Russ.)]
2. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bo' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guidance for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
3. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(1):300. DOI: 10.1007/s11926-012-0300-4.
4. Van de Laar M, Pergolizzi J, Mellinghoff H, et al. Pain treatment in arthritis-related pain: beyond NSAIDs. *Open Rheumatology J*. 2012;6:320–30. DOI: 10.2174/1874312901206010320. Epub 2012 Dec 13.
5. Fiorucci S, Distrutti E. COXIBs, CINODs and H<sup>2</sup>S-releasing NSAIDs: current perspectives in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Med Chem*. 2011;18(23):3494–505. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/092986711796642508>.
6. Hunt R, Harper S, Watson D, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1725–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07598.x>.
7. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007;369(9560):465–73. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60234-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60234-7).
8. Silverstein F. New strategies for the prevention of serious upper GI complication from NSAIDs: lessons from the MUCOSA trial. New stand. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 1996;(5):2–6.
9. Acevedo E, Castaneda O, Ugaz M, et al. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(1):19–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/030097401750065274>.
10. Roberts D, Miner P. Safety aspects and rational use of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease. *Drug Healthc Patient Saf*. 2011;3:1–8. DOI: 10.2147/DHPS.S7329. Epub 2011 Mar 3.
11. Gigante A, Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. *Clin Drug Investig*. 2012;32(4):221–33. DOI: 10.2165/11596670-000000000-00000.
12. Bello A. DUEXIS® (ibuprofen 800 mg, famotidine 26.6 mg): a new approach to gastroprotection for patients with chronic pain and inflammation who require treatment with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(5):327–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X12444710>.
13. Kulkarni SK, Singh VP. Licofelone: the answer to unmet needs in osteoarthritis therapy? *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Jan;10(1):43–8.
14. Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Res Ther*. 2008;10 Suppl 2:S4. DOI: 10.1186/ar2465.
15. Keeble J, Moore P. Pharmacology and potential therapeutic applications of nitric oxide-releasing non-steroidal anti-inflammatory and related nitric oxide-donating drugs. *Br J Pharmacol*. 2002;137(7):295–310.
16. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):507–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01062.x>.
17. Lohmander LS, McKeith D, Svensson O, et al. A randomised, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):449–56. DOI:

## О Б З О Р Ы

- <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.023572>. Epub 2004 Sep 2.
18. Cordrey LJ. Tolmetin sodium, a new anti-arthritis drug: double-blind and long-term studies. *J Am Geriatr Soc*. 1976;24(10):440–6.
19. McEvoy GK, editor. AHFS Drug Information 2007. Tolmetin. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2007. P. 2118–22.
20. Coruzzi G, Coppelli G, Spaggiari S, et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible gastric nitric oxide synthase. *Dig Liver Dis*. 2002;34(6):403–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(02\)80037-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(02)80037-8).
21. 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(2):233–44. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00791-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00791-8).
22. 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: <http://dx.doi.org/10.1159/000074726>.
23. Riezzo G, Chiloiro M, Montanaro S. Protective effect of amtolmetin guacyl versus placebo diclofenac and misoprostol in healthy volunteers evaluated as gastric electrical activity in alcohol-induced stomach damage. *Dig Dis Sci*. 2001;46(8):1797–804. DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1010686411837>.
24. Tavella A, Ursini G. A clinical study on the anti-inflammatory activity and gastrointestinal tolerability of amtolmetin guacyl, a new NSAID, compared with diclofenac in aged patients with osteoarticular diseases. *Clin Ter*. 1997 Nov;148(11):543–8.
25. Marcolongo R, Frediani B, Biasi G, et al. A meta-analysis of the tolerability of amtolmetin guacyl, a novel, effective nonsteroidal anti-inflammatory drug, compared with established agents. *Clin Drug Invest*. 1999;17(2):89–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-199917020-00002>.
26. 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.
27. Belisari A, Mantovani L. Cost-Benefit Analysis of Amtolmetin-Guacyl. *Clin Drug Invest*. 2001;21(1):47–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200121010-00007>.