

А.Е. КАРАТЕЕВ, д.м.н., ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ

МОЖНО ЛИ СОЗДАТЬ УЛУЧШЕННЫЙ НПВП?

НПВП – важнейший инструмент лечения острой и контроля хронической боли. Однако НПВП могут вызывать серьезные осложнения со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Фармакологи неоднократно предпринимали попытки создать «улучшенные» НПВП, не оказывающие повреждающего действия на ЖКТ. К таким препаратам относятся коксибы, НПВП в комбинации с гастропротекторами (мизопростол, H₂-блокаторы, ИПП), ЦОГ-2/ЛОГ-2 ингибиторы, CINOD. Все эти препараты имеют свои недостатки, некоторые из них используются в практике, другие остались на уровне научных разработок или уже вышли из клинической практики. Амтолметин гуацил – новый «улучшенный» НПВП, созданный на основе неселективного НПВП толметина и обладающий комплексом гастропротективных свойств. Главным из них является повышение концентрации NO в слизистой ЖКТ. В статье рассмотрен механизм действия нового препарата, представлены данные его лабораторных и клинических испытаний.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, доноры оксида азота, толметин, амтолметин гуацил, гастропротективный эффект

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – действенный и надежный инструмент аналгетической терапии, широко используемый врачами самых разных медицинских специальностей. Комбинация обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего эффектов определяет преимущество НПВП в сравнении с другими аналгетиками, такими как парацетамол и опиоиды, и делает их средством выбора для купирования боли, связанной с травмами, острыми и хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата. К сожалению, НПВП могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), что существенно ограничивает их терапевтический потенциал [1, 2].

Хорошо известно, что побочные эффекты НПВП являются класс-специфическими, характерными для всех представителей этой лекарственной группы, и определяются их основным фармакологическим действием – блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП связано с подавлением функции «индуцируемой» формы данного фермента ЦОГ-2, который отвечает за гиперпродукцию простагландинов (ПГ) – важнейших медиаторов боли и воспаления – в зоне патологического процесса. Однако при этом НПВП могут блокировать изофермент циклооксигеназы – ЦОГ-1; синтезируемые при помощи этого фермента ПГ играют важную физиологическую роль во многих органах и тканях, в частности ЖКТ. Таким образом, НПВП существенно снижают защитный потенциал слизистой оболочки (СО) ЖКТ и провоцируют ее повреждение под влиянием внешних факторов агрессии – соляной кислоты и пепсина в желудке и двенадцатиперстной кишке, условно патогенной микрофлоры в более дистальных отделах пищеварительной трубки [1, 2].

С другой стороны, регулярный прием НПВП может нарушать баланс между ЦОГ-1 зависимым синтезом тромбоксана А₂ и образованием простагличина (синтез которого при наличии атеросклероза сосудов определяется активностью ЦОГ-2); это может приводить к повышению риска развития сосудистого тромбоза и, следовательно, кардиоваскулярных катастроф [1–4].

Фармакологи в течение длительного времени предпринимали попытки создать «улучшенный» НПВП, обладающий эффективностью традиционных представителей этой лекарственной группы, но при этом лишенный их специфических недостатков (табл. 1). Однако ни одно из предложенных на сегодняшний день решений проблемы безопасности НПВП не оказалось идеальным [5].

Большие надежды были связаны с созданием высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов, т. н. коксибов. Предполагалось, что эти препараты, обладающие минимальным действием на «хороший» фермент ЦОГ-1, не должны вызвать повреждения СО ЖКТ. Хотя в целом это положение подтверждено, результаты ряда клинических испытаний и опыт реальной работы показывают, что коксибы не являются окончательным решением проблемы ЖКТ-осложнений НПВП. Так, наиболее селективным НПВП на сегодняшний день является эторикоксиб, для которого соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 приближается к 100. Ярким подтверждением его преимущества стали два масштабных 12-недельных исследования, в которых безопасность эторикоксиба в дозе 120 мг сравнивалась с напроксеном, ибупрофеном и плацебо (суммарно 1 422 больных) на основании результатов динамического эндоскопического контроля ЖКТ. Число язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), возникших на фоне приема лекарств, составило 7,4% против 25,3% в группах эторикоксиба и напроксена и 8,1% против 17,0% в группах эторикоксиба и ибупрофена, т. е. коксиб вызывал серьезные осложнения соответственно 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 – явно меньше, чем в группах эторикоксиба [6].

Как оказалось, активность ЦОГ-2 не всегда связана с развитием патологии; в ряде случаев работа этого фермента необходима как раз для восстановления поврежденной ткани. Поэтому высокая концентрация этого фермента определяется в СО, окружающей эрозии и язвы желудка, ведь синтезируемые благодаря ЦОГ-2 ПГ и простаглицлины необходимы для их нормального заживления. Парадоксально, но коксиды, блокируя ЦОГ-2, способны замедлять процессы репарации и тем самым способствовать развитию серьезных ЖКТ-осложнений. Возможно, именно с этим патогенетическим механизмом связано выявление язв ЖКТ у большего числа больных, получавших эторикоксиб, в сравнении с плацебо.

Главным ударом по репутации коксидов стали результаты самого большого на сегодняшний день исследования безопасности НПВП – программы MEDAL. В ходе этой работы 34 700 больных с РА и ОА в течение не менее 1,5 лет получали эторикоксиб 60 или 90 мг, а в качестве контроля – диклофенак в дозе 150 мг/сут. Конечно, общее число побочных эффектов со стороны ЖКТ у больных, получавших эторикоксиб, оказалось значительно меньшим. Но серьезные осложнения, такие как кровотечения, были отмечены у равного числа больных, получавших «безопасный» ЦОГ-2 ингибитор и неселективный препарат: 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет [7].

Другим недостатком коксидов является негативное влияние на ССС. Следует напомнить, что именно «благодаря» одному из представителей этой лекарственной группы, рофекоксибу (использование которого было запрещено из-за опасности развития инфаркта миокарда), стало ясно, что кардиоваскулярные осложнения НПВП являются глобальной проблемой здравоохранения. Хотя сегодня доказано, что все НПВП способны повышать риск кардиоваскулярных катастроф, причем некоторые неселективные НПВП (диклофенак) даже в большей степени, чем коксиды, последние традиционно воспринимаются многими врачами как лекарства, небезопасные для ССС [1–4].

В качестве другого метода «улучшения» НПВП стало создание комбинаций традиционных НПВП и гастропротективных средств. В 1990-х гг. широкое распространение получил комбинированный препарат, содержащий диклофенак и синтетический аналог ПГ мизопростол (Артротек®). Следует отметить, что мизопростол доказал свою высокую эффективность в качестве средства для профилактики развития НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ [8, 9]. Однако он имеет серьезный недостаток – его использование нередко сопровождается неприятными побочными эффектами, прежде всего гастралгиями и диареей. После широкого внедрения в клиническую практику селективных НПВП и ингибиторов протонной помпы (ИПП), Артротек утратил свое значение и в настоящее время практически не используется.

Таблица 1. «Улучшенные» НПВП: достоинства и недостатки

Группа	Механизм гастропротекции	Препарат	Достоинства	Недостатки	Использование в практике
Селективные ЦОГ-2 ингибиторы	Отсутствие влияния на ЦОГ-1 («физиологический» фермент), не подавляют синтез ПГ в СО желудка	Целекоксиб Эторикоксиб	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не полностью предотвращают риск ЖКТ-осложнений Повышают риск кардиоваскулярных осложнений (больше для эторикоксиба)	Да
Комбинация НПВП + мизопростол	Мизопростол – гастропротектор, аналог ПГ	Артротек®*	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Плохая переносимость (гастралгии, диарея)	Ограниченное
Комбинация НПВП+ИПП	ИПП – гастропротектор, антисекреторное средство	Аксорид®* Вимово™	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии; побочные эффекты, связанные с ИПП	Да
Комбинация НПВП+ фамотидин	Фамотидин в высокой дозе – гастропротектор, антисекреторное средство	Дуэксис®*	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии; уступает по безопасности НПВП+ИПП	Да
ЦОГ-2/ЛОГ-2 ингибиторы	Снижение синтеза лейкотриенов в СО	Ликофелон	Снижение частоты ЖКТ-осложнений; «базисное» действие при ОА	Недостаточно изучены	Нет
CINOD	Содержат NO-группу, обладают гастропротективными свойствами	Напроксинод	Снижение частоты ЖКТ и кардиоваскулярных осложнений	Гастропротективный эффект не доказан	Нет
АМГ	Комплекс гастропротективных свойств, в т. ч. повышение концентрации NO в СО	Найзилат®	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Недостаточное число крупных РКИ, подтверждающих безопасность	Да

* Отсутствуют в России

Значительно 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 (Вимово™), а также кетопрофен и омепразол (Аксорид®). Кроме этого, в США зарегистрировано лекарство, содержащее ибупрофен и H₂-блокатор фамотидин (Дуэксис®); при условии 3-кратного приема доза последнего составляет 80 мг/сут, что позволяет добиться удовлетворительного гастропротективного эффекта [10–12].

Клинические испытания показали хорошую переносимость комбинации НПВП и антисекреторных средств, тем не менее эти препараты не лишены недостатков. Так, ИПП и H₂-блокаторы защищают лишь верхние отделы ЖКТ, но не предохраняют от повреждения нижележащие отделы; в то же время хорошо известно, что НПВП могут вызывать осложнения со стороны тонкой кишки (т. н. НПВП-энтеропатия), клиническое значение которых очень существенно. Кроме этого, антисекреторные средства сами могут вызывать серьезные побочные эффекты – длительный прием ИПП ассоциируется с повышением риска развития кишечных инфекций (включая псевдомембранозный колит), прогрессированием остеопороза, негативным фармакологическим взаимодействием с рядом важных лекарств и др.

Иной подход к повышению безопасности НПВП был реализован при создании ликофелона. Этот своеобразный представитель НПВП обладает способностью блокировать не только ЦОГ-2, но и 5-липоксигеназу – фермент, отвечающий за синтез лейкотриенов, которые играют важную роль в развитии воспаления и повреждении слизистой ЖКТ. Некоторые эксперты считают, что ликофелон обладает заметным преимуществом по переносимости в сравнении с традиционными НПВП – прежде всего в отношении ЖКТ [13]. Однако ограниченный опыт применения этого препарата и отсутствие крупных клинических исследований его безопасности определяют необходимость дальнейшей оценки его реальных достоинств.

Еще одним направлением по улучшению НПВП стало создание молекул действующих веществ, содержащих NO-группу (т. н. CINOD) [14, 15].

NO (окись азота) является одним из важнейших «передатчиков» биологических сигналов, который принимает участие 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, неонеиогенез и др. Подобно простагландинам, 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 кон-

ститутивными (эндотелиальная, eNOS, и нейрональная, nNOS); синтез же NO в области патологического процесса определяется индуцируемой изоформой данного фермента, iNOS [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. При этом основное количество этого вещества образуется при участии iNOS, которая экспрессируется в ответ на повреждение эпителиальных клеток, вызванное различными факторами агрессии, такими как *H. pylori*, НПВП и соляная кислота [14, 15].

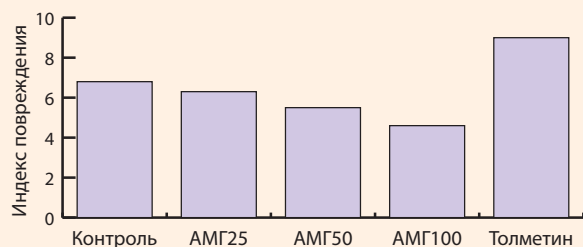
Таким образом, насыщение СО ЖКТ окисью азота «извне» может оказаться удачным способом повысить устойчивость слизистой к повреждению. Имеются весьма любопытные популяционные данные, подтверждающие это предположение. Так, испанские исследователи Lanas A. и соотр. провели анализ влияния НПВП и различных гастропротективных препаратов на риск развития ЖКТ-кровотечений; исследуемой группой стали 2 777 больных, у которых наблюдалось данное осложнение, а 5 532 человека, не имевших подобных проблем, составили группу контроля. Прием НПВП сам по себе резко повышал опасность кровотечения – соотношение шансов (ОШ) составило 5,6. В то же время сопутствующий прием ИПП и H₂-блокаторов снижал данный риск: ОШ 0,33 и 0,65 соответственно. Такое же уменьшение риска осложнений со стороны ЖКТ отмечалось, если больные регулярно использовали нитропрепараты (для лечения заболеваний ССС): ОШ составило 0,48 [16].

В начале XXI в. был разработан напроксинод, представлявший собой напроксен с донором NO-группы. Его создавали надеялись добиться существенного повышения безопасности препарата – причем как ЖКТ, так и сердечно-сосудистой. К сожалению, эти надежды в полной мере не оправдались. В 2000 г. были опубликованы результаты 6-месячного РКИ, в котором проводилось сравнение напроксинода 1 500 мг/сут и обычного напроксена 1 000 мг/сут у 970 больных ОА. Число язв верхних отделов ЖКТ, возникших на фоне приема напроксинода, было несколько меньшим, чем в контрольной группе – 9,7% и 13,7%, однако различие это оказалось статистически незначимым [17]. Поскольку результаты клинических испытаний не показали явного преимущества напроксинода, эта перспективная разработка так и не вошла в широкую терапевтическую практику.

Однако препараты класса CINOD (доноры оксида азота), наиболее известным представителем которых был напроксинод – не единственный подход к использованию протективных свойств NO для повышения безопасности НПВП. В настоящее время на фармакологический рынок России выходит новый «защищенный» НПВП, амтолметин гуацил, АМГ (Найзилат®), фармакологические преимущества которого определяются повышением активности NO в слизистой ЖКТ.

Новый препарат создан на основе хорошо известного на Западе традиционного НПВП толметина, используемого в клинической практике более 40 лет. Это проверенный време-

Рисунок 1. АМГ снижает индекс повреждения слизистой желудка, вызванного индометацином: дозозависимый гастропротективный эффект (экспериментальные данные) [20]



нем, эффективный анальгетик с выраженными противовоспалительными свойствами, доказавший хороший терапевтический эффект как для купирования острой боли, так и лечения хронических ревматических заболеваний. Любопытно, что в США толметин может использоваться в педиатрической практике у детей с 2-летнего возраста [18, 19].

АМГ получен путем добавления к молекуле толметина аминокислоты ванилина, что привело к существенному изменению его фармакологических свойств. В отличие от своего предшественника он приобрел отчетливые гастропротективные свойства, связанные в первую очередь с подавлением активности ингибиторов iNOS, что приводит к существенному повышению концентрации NO в СО ЖКТ [20, 21]. В работе Coruzzi G. и сотр. было показано многократное нарастание активности iNOS в СО лабораторных животных, получавших АМГ; ни плацебо, ни толметин такого эффекта не оказывали [20].

Кроме того, новый препарат стимулирует рецепторы капсаицина, усиливает синтез кальцитонин-ген-связанного пептида, подавляет перекисное окисление липидов, что приводит к снижению секреции соляной кислоты и ускорению репарации эпителиоцитов [20, 21].

Лабораторные исследования четко подтвердили гастропротективный потенциал АМГ. Так, в работе Tubaro E. и сотр. для этого препарата было показано дозозависимое подавление стимулированной желудочной секреции, т. е. по сути он оказался достаточно эффективным антисекреторным средством (рис. 1). Помимо этого, АМГ отчетливо усиливал секрецию бикарбоната, являющегося основой щелочного буфера СО желудка. Самое интересное, что АМГ снижал повреждающее действие других НПВП. Так, в сравнении с плацебо или толметином, на фоне введения АМГ у лабораторных животных было выявлено достоверное дозозависимое уменьшение выраженности ulcerации, вызванной приемом индометацина [21].

Любопытные данные были получены Morini G. и сотр., изучавшими морфологическую картину СО желудка крыс, получавших АМГ, толметин и целекоксиб. Оказалось, что в группе животных, получавших АМГ, не было отмечено повреждения эндотелиальных клеток и провоспалительных изменений в стенке желудка, в отличие от препаратов сравнения; особенно интересно, что элементы воспаления возникали

даже при использовании целекоксиба, считающегося на сегодняшний день одним из наиболее безопасных НПВП [22].

У здоровых добровольцев, получивших в качестве индуктора ЖКТ-осложнений 40–80 мг чистого этилового спирта, прием АМГ устранял функциональные расстройства пищеварения. В этом плане он оказался столь же эффективен, как 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 сравнивалась эффективность и безопасность АМГ и ряда других НПВП, включая целекоксиб.

Так, Tavella A. и Ursini G. сравнили эффективность нового препарата и диклофенака у 50 больных с выраженной мышечно-скелетной болью. Выраженность боли оценивалась 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 составила в исследуемых группах 0,5 и 1,2, 0,7 и 0,8, 0,4 и 1,1 баллов соответственно [24].

В 1999 г. был опубликован метаанализ серии 18 РКИ (n = 780) продолжительностью от 4 нед. до 6 мес., в которых изучалась частота развития побочных эффектов при использовании АМГ и традиционных НПВП (диклофенак, толметин, пироксикам, индометацин). Какие-либо осложнения на фоне приема нового препарата возникали гораздо реже, чем в контрольных группах – ОШ для их развития составило 0,2 (0,1–0,3); риск появления осложнений со стороны ЖКТ был меньше более чем в 3 раза – ОШ 0,3 (0,1–0,7). В трех РКИ (суммарно 92 больных) безопасность АМГ оценивалась по результатам оценки эндоскопической картины верхних отделов ЖКТ. Препаратами сравнения здесь были индометацин, толметин и диклофенак (рис. 2). Как видно, 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 участников исследований [25].

Серьезной проверкой АМГ стало его сравнение с целекоксибом, который, как было отмечено выше, среди всех современных НПВП по праву считается наиболее безопасным для

Рисунок 2. Число больных с эрозивно-язвенными изменениями верхних отделов ЖКТ после приема АМГ и н-НПВП (результаты 3-х РКИ) [25]

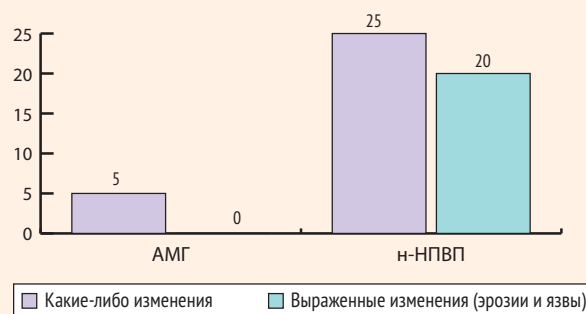
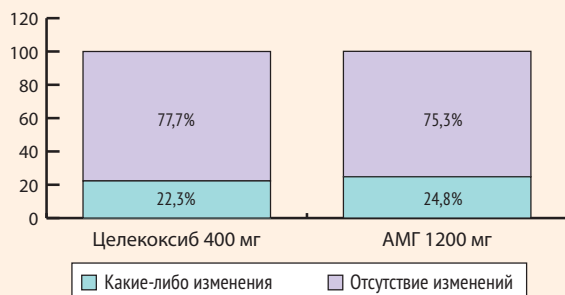


Рисунок 3. Сравнение безопасности АМГ и целекоксиба (180 больных, 6 мес.): эндоскопическая картина [26]



ЖКТ. Это исследование было проведено группой хорватских ученых, причем продолжительность его составила 6 мес., а исследуемая группа – 180 больных РА. Пациенты получали АМГ в дозе 1 200 мг или целекоксиб в дозе 400 мг, причем всем до и после курса лечения проводилось эндоскопическое исследование ЖКТ. Результаты работы показаны на *рисунке 3*. Как видно, у подавляющего большинства пациентов не было отмечено развития каких-либо изменений СО на фоне терапии, причем АМГ по уровню ЖКТ-переносимости несколько не уступал целекоксибу [26].

Важным доказательством преимуществ АМГ стала работа Belisari A. и Mantovani L., сравнивших финансовые затраты на лечение этим препаратом и популярными, традиционными НПВП. Как известно, стоимость лекарственной терапии определяется не только номинальной ценой препарата; она включает оплату диагностических и лечебных мероприятий, связанных с предупреждением и терапией возможных побочных эффектов. Исходя из этого, суммарные экономические потери от применения НПВП могут в десятки раз превышать

затраты на покупку препарата. Как показали проведенные расчеты, АМГ суммарно обходился значительно дешевле, чем традиционные НПВП, которые гораздо чаще вызывали те или иные осложнения. Так, лечение пироксикамом (на 100 человек/лет) оказалось дороже на 150–1 077 €, диклофенаком 380–1 705 €, толметином на 410–2 190 €, а индометацином – 1 046–3 132 € [27].

Таким образом, терапевтический арсенал российских врачей пополнился оригинальным представителем группы НПВП, который обладает серьезными преимуществами – по крайней мере, по сравнению с неселективными НПВП. Толметин, ставший основой для создания нового препарата, хорошо известен западным врачам как эффективное обезболивающее и противовоспалительное средство; АМГ несколько не уступает по терапевтическому потенциалу своему предшественнику, что было доказано в ходе серии клинических испытаний. АМГ обладает собственными гастропротективными свойствами, повышая концентрацию NO в слизистой оболочке ЖКТ. Имеются доказательства большей безопасности АМГ для ЖКТ, в сравнении со многими неселективными НПВП, в частности диклофенаком. По данным одного РКИ, АМГ не уступает целекоксибу по своей переносимости и низкой ulcerогенности. Следует, правда, отметить, что масштабы исследований, подтверждающих преимущества АМГ, относительно невелики и не все параметры его безопасности – в частности влияние на сердечно-сосудистую систему, изучены достаточно глубоко. Несомненно, требуются дальнейшие исследования достоинств этого интересного препарата. Тем не менее данные, которыми мы располагаем на сегодняшний день, позволяют рекомендовать АМГ как удачную альтернативу традиционным НПВП для купирования острой и контроля хронической боли, связанной с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.



ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой // Клини. фармакол. и терапия. 2003. №12(1). С. 64–69.
- Боль (практическое руководство для врачей) / под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2012.
- Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis // Curr. Rheumatol. Rep. 2013. №15(1). P. 300.
- van de Laar M, Pergolizzi J., Mellinghoff H. et al. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs // The Open Rheumatology Journal. 2012. №6. P. 320–330.
- Fiorucci S., Distrutti E. COXIBs, CINODs and H₂S-releasing NSAIDs: current perspectives in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs // Curr. Med. Chem. 2011. №18(23). P. 3494–3505.
- 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). P. 1725–1733.
- Laine L., Curtis S.P., 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. P. 465–473.
- Silverstein F. New strategies for the prevention of serious upper GI complication from NSAIDs: lessons from the MUCOSA trial // New stand. Arth. Care. 1996. №5. P. 2–6.
- 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. P. 19–24.
- Roberts D., Miner P. Safety aspects and rational use of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease // Drug. Healthc. And Patient. Saf. 2011. №3. P. 1–8.
- 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). P. 221–233.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.