Л.Н. ДЕНИСОВ¹, Е.С. ЦВЕТКОВА¹, Э.Н. ОТТЕВА², А.Н. ДУБИКОВ³, С.П. ЯКУПОВА⁴, О.Н. ИВАНОВА⁵, Н.И. КОРШУНОВ⁶, А.Р. ВАЙСБЕРГ⁷, Р.А. АБЫШЕВ⁸, А.В. ТАРТЫНОВ⁹, Е.Л. НАСОНОВ^{1,10}

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва; ² Краевая клиническая больница №1, Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск; ³ Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток; ⁴ Казанский государственный медицинский университет Минздрава России; ⁵ Воронежская областная клиническая больница №1; ⁶ Ярославская государственная медицинская академия; ⁷ Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России; ⁸ Городская поликлиника №100 Невского района Санкт-Петербурга; ⁹ Региональный медико-диагностический центр, Новосибирск; ¹⁰ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АМТОЛМЕТИНА ГУАЦИЛА

В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА И АССОЦИИРОВАННОЙ ДИСПЕПСИИ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ – «АГАТА»

Цель. Оценить эффективность и безопасность амтолметин гуацала (АМГ) у пациентов с остеоартрозом коленных суставов (ОАКС) и ассоциированной диспепсией в реальной клинической практике.

Методы. В наблюдательное исследование были включены 220 пациентов с ОАКС с выраженным болевым синдромом в КС ≥ 40 мм по ВАШ и диспепсией. АМГ назначался в дозе 600 мг дважды в день в течение 28 дней.

Пациенты имели три визита: до начала лечения, на 14 ± 3 дня (2-й визит), на 28 ± 3 дня (заключительный визит) для оценки динамики боли (по ВАШ), скованности и функциональной активности по индексу WOMAC, общей оценки состояния здоровья (по ВАШ) и количественной оценки диспепсии (индекс SODA)

Результаты. Из 219 пациентов около 72,5% отметили снижение боли с 65 до 27 мм к концу исследования. Статистически достоверно уменьшились все показатели трех шкал индекса WOMAC ($p < 0,001$). Также наблюдалось достоверное снижение неболевых и болевых признаков диспепсии и нарастание показателя «удовлетворенность лечением» ($p < 0,001$). Переносимость АМГ была лучше, чем у принимаемых до того НПВП. **Заключение.** АМГ оказался эффективным препаратом с хорошей переносимостью и положительным влиянием на ассоциированную диспепсию.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов, амтолметин гуацал, диспепсия.

L.N. DENISOV¹, E.S. TSVETKOVA¹, E.N. OTTEVA², A.N. DUBIKOV³, S.P. YAKUPOVA⁴, O.N. IVANOVA⁵, N.I. KORSHUNOV⁶, A.P. VAISBERG⁷, R.A. ABYSHEV⁸, A.V. TARTYNOV⁹, E.L. NASONOV^{1,10}

¹ V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

² Regional Clinical Hospital No.1, Institute for Advanced Postgraduate Training of Public Health Workers, Khabarovsk

³ Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok

⁴ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

⁵ Voronezh Region Clinical Hospital No.1

⁶ Yaroslavl State Medical Academy

⁷ Nizhny Novgorod Medical University of the Ministry of Health of Russia

⁸ City Polyclinic No.100 in Nevsky District of St. Petersburg

⁹ Regional Medical Diagnostic Center, Novosibirsk

¹⁰ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

EFFICACY AND SAFETY OF AMTOLMETIN GUACIL IN THE THERAPY OF OSTEOARTHRITIS AND ASSOCIATED DYSPESIA IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE: AGATHA

Objective. To assess the efficacy and safety of amtolmetin guacil (AMG) in patients with knee joint osteoarthritis (KJOA) and associated dyspepsia in real clinical practice.

Methods. 220 patients with KJOA with severe pain syndrome in KJ ≥ 40 mm in VAS and dyspepsia were included in the observation study. AMG was administered at a dose of 600 mg twice daily for 28 days.

Patients had three visits: before starting treatment, on Day 14 ± 3 (visit 2), on Day 28 ± 3 (final visit) to assess the pain dynamics (according to VAS), stiffness and functional activity according to WOMAC index, general health assessment (according to VAS) and a quantitative assessment of dyspepsia (SODA index).

Results. Of 219 patients, about 72.5% reported pain reduction from 65 to 27 mm at the end of the study. All indicators of three scales of the WOMAC index decreased statistically significant ($p < 0,001$). There was also a significant decrease of non-pain and pain signs of dyspepsia and an increase in the "treatment satisfaction" index ($p < 0,001$). The patients showed better tolerability of AMG than that of previously taken NSAIDs. **Conclusion.** AMG proved to be an effective drug with good tolerability and positive effect on associated dyspepsia.

Keywords: knee joint osteoarthritis, amtolmetine guacil, dyspepsia.

Остеоартроз (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, околоуставных мышц [1]. Среди российского населения ОА коленных суставов (ОАКС) и/или тазобедренных суставов выявляются у 13% населения: 75% пациентов, приходящих на прием к ревматологу в амбулаторной практике, страдают ОА [2, 3].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются препаратами первой линии в терапии ОА с целью уменьшения боли и активности болезни [4, 5]. Однако негативное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и сердечно-сосудистую систему (ССС) является главной причиной, которая снижает их терапевтическую роль [6].

Нестероидные противовоспалительные препараты остаются препаратами первой линии в терапии ОА с целью уменьшения боли и активности болезни

Среди нежелательных реакций (НР) 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, чем тяжелые осложнения, обусловленные язвенно-некротическим поражением слизистой ЖКТ [7, 8]. Важно отметить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) чаще вызывают развитие диспепсии, чем неселективные НПВП, назначаемые в комбинации с ингибиторами протонной помпы [9]. Поэтому производители новых лекарственных препаратов из этой группы фокусировались на создании новых НПВП, которые обладали бы клинической эффективностью, но с наименьшими серьезными НР.

Амтолметин гуацил (АМГ, Найзилат) является одним из таких необычных НПВП с хорошим противовоспалительным и анальгезирующим эффектом, с хорошей желудочно-кишечной переносимостью. АМГ получен путем добавления к молекуле толметина аминокислоты ванилина, что привело к существенному изменению его фармакологических свойств. АМГ относится к числу неселективных НПВП с соотношением селективности к ЦОГ-2/ЦОГ-1, равным 4,4 [10, 11]. Полагают, что этот благоприятный эффект АМГ связан с наличием в структуре молекулы остатков ванилина, которые оказывают стимулирующий эффект на рецепторы капсаицина и образование пептида, связанного, в свою очередь, с геном кальцитонина, что способствует образованию оксида азота, обладающего «гастропротективной» активностью [12].

Имеются данные о том, что АМГ обладает сходной эффективностью с неселективными в отношении ЦОГ НПВП и селективными ингибиторами ЦОГ-2, но лучшей переносимостью со стороны органов ЖКТ [13, 14].

Поэтому целью данного открытого наблюдательного исследования «АГАТА» (Амтолметин Гуацил у пациентов с остеоартрозом коленных суставов) явилась оценка эффективности и переносимости АМГ у пациентов с ОАКС и признаками диспепсии по сравнению с предшествующей терапией НПВП на специально подобранной выборке пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 220 пациентов в возрасте 30–65 лет, страдающих ОА с клинически значимыми болями в КС ≥ 40 мм по ВАШ, получающих НПВП и имеющих симптомы диспепсии.

Пациенты с признаками почечной и печеночной недостаточности, а также с систолическим артериальным давлением ≥ 140 ммHg и давлением ≥ 90 ммHg были исключены из исследования.

Эффективность лечения оценивалась по следующим параметрам:

Первичная конечная точка. Оценить количество пациентов, у которых отмечалось снижение выраженности болей по шкале ВАШ $\geq 40\%$ на 3-м визите по сравнению с 1-м визитом.

Вторичные конечные точки:

1. Снижение индекса WOMAC (боли, скованности, функциональной способности суставов) $>20\%$ по сравнению с визитом 1.
2. Оценка общего состояния (шкала ВАШ).
3. Оценка общей эффективности терапии пациентами (шкала ВАШ).
4. Оценка общей эффективности терапии врачом (шкала ВАШ).
5. Наличие и выраженность диспепсии (опросник SODA).
6. Частота и выраженность других НР.

Клиническая характеристика больных ОА представлена в таблице 1.

Важно отметить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) чаще вызывают развитие диспепсии, чем неселективные НПВП, назначаемые в комбинации с ингибиторами протонной помпы

В исследуемой группе преобладали женщины среднего возраста с давностью болезни около 7 лет, длительно-стью обострения $6,8 \pm 5,9$ нед. в «целевом» КС, избыточной массой тела (средний ИМТ – $31,5 \text{ кг/м}^2$): Среди сопутствующих болезней артериальная гипертензия встречалась у 42% пациентов, хронический гастрит – у 38 (17,3%), сахарный диабет – у 13 (5,9%), а в целом коморбидные состояния диагностированы у 156 пациентов (70%). Согласно протоколу, количество визитов было три: 1-й визит – на начальной стадии, 2-й – на 14 ± 3 дня и 3-й – на 28 ± 3 дня. Длительность исследования составила для каждого пациента 28 дней. Терапия сопутствующих заболеваний в период исследования была стабильной.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	п, %
Пол:	
Мужчин	37 (17)
Женщин	182 (83)
Возраст, годы, М ± d	55,2 ± 6,9
Инвалидность	26 (12)
Длительность заболевания (годы), М ± d	7 ± 5
Курение	44 (20,7)
Масса тела, кг/м ² , М ± d	85 ± 16
Индекс массы тела, кг/м ² , М ± d	31 ± 5,3
Боль в КС:	
правом	119 (55)
левом	96 (45)
Длительность текущего обострения (нед.), М ± d	6,8 ± 5,9
Боль в других суставах:	
Мелкие суставы кистей	53 (24,8)
Тазобедренные суставы	67 (31)
Другие суставы	29 (14,3)
Коморбидные заболевания:	
Артериальная гипертензия	91 (41,4)
Хронические гастриты	38 (17,3)
Сахарный диабет	13 (5,9)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	14 (6,4)
Общее количество сопутствующих болезней	156 (70)

Перед включением в исследование пациенты получали различные НПВП: диклофенак – 92 (41,8%), мелоксикам – 78 (35,5%), нимесулид – 70 (31,8%), ацеклофенак – 35 (15,9%), кетопрофен – 31 (14,9%), ибупрофен – 13 (5,9%). Замена НПВП на АМГ происходила без периода отмыывания.

Так как исследование носило описательный характер, то при обработке полученных данных не планировалась проверка статистических гипотез, объем выборки для данного исследования был задан директивно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность. Анализ первичной эффективности АМГ (Найзилат) показал более выраженную анальгетическую эффективность, подтвержденную уменьшением боли ($\geq 40\%$), у 72,5% пациентов. Интенсивность боли (по шкале ВАШ) снизилась с 65 мм на первом визите до 27 мм на последнем ($p < 0,001$). Причем значительное уменьшение было отмечено уже через 14 дней приема АМГ. Наличие выраженного анальгетического эффекта АМГ также подтверждено снижением интенсивности боли по мнению пациентов, которые оценивали ее ежедневно по ВАШ (из дневника пациента). Отмечено статистически значимое уменьшение боли, скованности, функциональных ограничений и суммарного показателя по индексу WOMAC (табл. 2).

Целью данного открытого наблюдательного исследования «АГАТА» (Амтолметин Гуацил у пациентов с остеоАртрозом коленных суставов) явилась оценка эффективности и переносимости АМГ у пациентов с ОАКС и признаками диспепсии по сравнению с предшествующей терапией НПВП на специально подобранной выборке пациентов

Оценка общей эффективности терапии по ВАШ врачом показала статистически достоверное повышение: с 52 мм до лечения, ко 2-му визиту – до 60 мм, к 3-му – до 72 мм ($p < 0,001$).

Эффективность терапии, по мнению больного, составила ко 2-му визиту 60 мм, к 3-му – 78 мм ($p < 0,001$), а по оценке врача, 62 и 77,5 мм ($p < 0,001$) соответственно (рис.).

Переносимость. Переносимость АМГ (Найзилат) оценивалась по индексу SODA (табл. 3). Установлено досто-

Таблица 2. Динамика клинических параметров по ВАШ, мм, Ме (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	1 199 [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]

Таблица 3. Динамика показателей опросника SODA (баллы), Ме [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]

Рисунок. Оценка общей эффективности терапии по ВАШ врачом и пациентом

верное уменьшение неболевых и болевых признаков диспепсии: от 16,5 до 13 для неболевых признаков и с 24 до 16 для болевых признаков и нарастание показателя удовлетворенности лечением с 11 до 14. Полученные данные были статистически достоверными ($p < 0,001$). Снижение общей оценки диспепсии наблюдалось от 87 до 63 (табл. 3).

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» – 33%, «хорошая» – 56% и «удовлетворительная» – 11% пациентов. В целом больные переносили АМГ лучше, чем НПВП, которые они получали в прошлом.

Наши данные свидетельствуют о хорошей субъективной (опросник SODA) переносимости терапии у пациентов с ОА и диспепсией после замены стандартных НПВП на АМГ

Нежелательные реакции (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%, «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

Создание нового класса НПВП, обладающих способностью к локальному освобождению NO и оказывающих анальгетическое и противовоспалительное действие, при этом не вызывая поражения ЖКТ, обусловленного НПВП-индуцированной супрессией синтеза

Найзилат
АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ®
таблетки 600 мг, 20 таблеток в упаковке

Dr.Reddy's

ПЕРВЫЙ и ЕДИНСТВЕННЫЙ* НПВП с двойным механизмом ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА

- Выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие¹
- Гастропротективный эффект¹
- Оказывает влияние на таламические центры болевой чувствительности¹
- Безопасен для пациентов с артериальной гипертензией²
- Может применяться длительно до 6 месяцев¹

* По состоянию на сентябрь 2016 г. из сведений в gfrs.rosminzdrav.ru. Найзилат – первый и единственный НПВП с двойным механизмом защиты желудка.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Найзилат.
2. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Хондарян Э.В., Апаркина А.В. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила в лечении больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева): окончательные результаты исследования КОРОНА. Фарматека. 2016; (7): 53–58

ООО «Др. Редди'с Лабораторис», 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1. Тел.: +7 (495) 783 29 01, e-mail: inforus@drreddys.ru
С полной инструкцией по применению препарата Найзилат Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru
Реклама. Для медицинских и фармацевтических работников.

простагландинов, представляет несомненный интерес и определенные перспективы [15, 16]. Среди НР, связанных с НПВП, особое внимание привлекает диспепсия, наиболее частое патологическое состояние, которое встречается у 25% населения земного шара [17].

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 предотвращение тяжелых осложнений со стороны ЖКТ

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 предотвращение тяжелых осложнений со стороны ЖКТ. Следует обратить внимание, что

используемый в нашем исследовании опросник SODA рекомендован для оценки выраженности диспепсии у пациентов, принимающих НПВП.

Полученные нами данные подтвердили высокую эффективность и очень хорошую переносимость АМГ (Найзилат) у пациентов с ОАКС, у которых проведение эффективной анальгетической терапии затруднено из-за диспепсии.

Примечательно, что тяжелые НР, приводящие к отмене препарата, на фоне лечения АМГ развивались достоверно реже ($p < 0,05$). 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 целом полученные результаты свидетельствуют о хороших перспективах применения АМГ при ОА.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Vincent TL, Weinsans H, Carr A. Osteoarthritis. *Lancet*, 2015, 386: 376-387. doi: 10.1016/S0149-6736(14)60802-3.
- Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. *Научно-практическая ревматология* 2007, 4: 4-10. doi: 10.14412/1995-4484-2007-4-9./ Erdes ShF, Folomeeva OM. Rheumatic diseases and disability of adult population of the Russian Federation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* 2007, 4: 4-10. doi: 10.14412 / 1995-4484-2007-4-9
- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяции взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*, 2008, 46(4): 4-13. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529./ Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. The prevalence of rheumatic diseases in the adult population of Russia and the United States. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2008, 46 (4): 4-13. doi: 10.14412 / 1995-4484-2008-529.
- 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.
- 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.
- Scarpifnato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH for International NSAIS Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis -- an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Medicine*, 2015, 13: 55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
- Rabeneck L, Wristers K, Goldstein JL. 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.
- 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.
- Spiegel BMR, Farid M, Gralnek IM, Dulai GS, Kanwal F. Comparing rates of dyspepsia with coxib versus NSAID+PPI combination therapy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medicine*, 2006, 119(5): 448.e27-36.
- Jajić Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23: 809-818.
- Lazzaroni M, Anderloni A, Bianchi Porro G. The effects on gastroduodenal mucosa of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug, amolmetin-guacyl, versus piroxicam in healthy volunteers: a short-term, double blind, endoscopically controlled study. *Euro J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13: 833-39. doi: 10.1097/00042737-200107000-00012.
- Garg A, Shoeb A, Moodahadu LS et al. Amolmetin: a reappraisal of NSAID with gastroprotection. *Arthritis*, 2016, Article ID: 7103705. doi:10.1155/2016/7103705. Epub 2016 Mar 22.
- Koc E, Ku cu kgu zel SG. Medicinal chemistry and anti-inflammatory activity of nitric oxide-releasing NSAID drugs. *MedChemistry*, 2009, 9: 611-9. doi: 10.2174/138955709788167556.
- Цветкова Е.С., Денисов Л.Н., Оттева Э.Н. и др. Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности, переносимости и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметин гуацил у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54: 654-9./Tsvetkova ES, Denisov LN, Otteva EN. Open multicenter observational study of the efficacy, tolerability and safety of the nonsteroidal anti-inflammatory drug amtolmetin guacyl in patients with knee joint osteoarthritis and dyspepsia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2016, 54: 654-9.
- Nasonov EL, Denisov LN, Tsvetkova ES et al. Efficacy and safety of amtolmetin guacyl in the management of knee osteoarthritis and associated dyspepsia in routine clinic setting: AGATA study. *Orthopedic @ Muscular System: Current Research*, 2017, 6(2): 33-8.
- Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategy. *Brit J Pharmacol*, 2012, 165: 67-74. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01500.x.
- 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.