

Д.И. ТРУХАН, д.м.н., профессор, Е.Н. ДЕГОВЦОВ, д.м.н., ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Выбор НПВС для пациента с хроническим послеоперационным болевым синдромом на амбулаторно-поликлиническом этапе: в фокусе – амтолметин гуацил

Одной из актуальных проблем отдаленной фазы послеоперационного периода является формирование хронического послеоперационного болевого синдрома (ХПБС). На амбулаторно-поликлиническом этапе кuration пациента с ХПБС осуществляют хирург поликлиники или врач первого контакта (терапевт или врач общей практики), для которых особенно актуален вопрос выбора оптимального препарата из группы НПВП. С позиций эффективности и лекарственной безопасности перспективным препаратом из группы НПВП является амтолметин гуацил.

Ключевые слова: хронический послеоперационный болевой синдром, хирургия, нестероидные противовоспалительные препараты, лекарственная безопасность, амтолметин гуацил, Найзилат®

Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения [1]. Боль является одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике. Наиболее часто встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией периферических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного травмой, хирургическим вмешательством, воспалением, отеком или ишемией тканей, спазмом поперечно-полосатых или гладких мышц и рядом других причин [2, 3]. Боль подразделяется на острую и хроническую. Под острой (преходящей) болью понимают боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран. Хроническая (персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматичес-

ким состоянием и продолжается от 1—3 мес. до нескольких лет [3, 4]. Боль является междисциплинарной медицинской проблемой. Адекватное обезболивание — это не только оказание помощи при возникновении острой боли, но и предупреждение запуска патологического каскада для развития хронического болевого синдрома. Медицинские вмешательства, травмы, острые и хронические заболевания сопряжены с болью, требующей применения анальгетических средств [5]. Одним из наиболее перспективных и действенных патогенетических средств защиты периферических болевых рецепторов (ноцицепторов) являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [6, 7]. Основным механизмом действия НПВП — ингибирование синтеза простагландинов и тромбосанов за счет блокирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) метаболизма арахидоновой кислоты. Существуют 2 изофермента ЦОГ, ингибируемы НПВП: ЦОГ-1 кон-

тролирует выработку простагландинов, регулирует целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток; ЦОГ-2 участвует в синтезе простагландинов при воспалении. Предполагается, что противовоспалительное действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции — ингибированием ЦОГ-1 [5, 6, 8, 9]. Анальгетическое действие НПВП обусловлено подавлением активности ЦОГ и снижением продукции простагландинов E2 и F2 α , повышающих чувствительность ноцицепторов как при воспалении, так и при повреждении тканей. Более выраженным анальгетическим, чем противовоспалительным эффектом, обладают те НПВП, которые вследствие своей химической структуры нейтральны, меньше накапливаются в воспалительной ткани, быстрее проникают через гематоэнцефалический барьер и подавляют ЦОГ в центральной нервной системе, а также влияют на таламические центры болевой

чувствительности. Эти препараты выделены в отдельную группу — ненаркотические анальгетики. Наряду с центральным анальгетическим эффектом НПВП, отмечается и их периферическое действие, связанное с антиэкссудативным эффектом, который приводит к снижению накопления медиаторов боли и уменьшению механического давления на болевые рецепторы в тканях [5, 9, 10].

В хирургической практике обезболивающий эффект НПВП широко востребован в управлении послеоперационной болью. В настоящее время стратегия профилактического обезболивания с помощью НПВП признается в качестве одного из основных путей для улучшения послеоперационного контроля боли при минимизации побочных эффектов, связанных с опиоидными анальгетиками [6, 11].

В послеоперационном периоде выделяются три фазы: ранняя (первые 3—5 дней после окончания операции); поздняя (до 2—3 нед. после операции в зависимости от объема оперативного вмешательства до момента выписки из стационара) и отдаленная (с момента выписки из стационара до полного восстановления трудоспособности) [12, 13].

Адекватность управления послеоперационной болью является одним из наиболее важных факторов в лечении пациента и предотвращении осложнений заболевания и основным условием реализации программы активной послеоперационной реабилитации. В ранней и поздней фазах послеоперационного периода в настоящее время применяется широкий спектр медикаментозной и немедикаментозной анальгезии [14—19].

Одной из наиболее актуальных проблем отдаленной фазы послеоперационного периода является формирование хронического послеоперационного болевого синдрома (ХПБС). Проблема ХПБС или

синдрома CPSP (Chronic Post-Surgical Pain) активно обсуждается в специализированной литературе с конца прошлого века. К его ведущим диагностическим критериям относятся: 1) появление и развитие боли после хирургического вмешательства; 2) продолжительность боли составляет не менее 2 мес.; 3) исключены другие возможные причины боли (хроническое воспаление, новообразование и др.) [12, 20].

Распространенность CPSP-синдрома, по данным одного из первых метаанализов по этой проблеме, составляет, после торакотомии, около 45%, после мастэктомии — 35—38%, после традиционной холецистэктомии — около 25% случаев, после герниопластики генитофеморальный болевой синдром возникает в 10—12% случаев [20]. ХБПС является серьезным последствием обширных и травматичных хирургических вмешательств, который приводит к значимому снижению качества пациента [21—25]. Распространенность ХБПС сохраняется на уровне 10—50% в зависимости от хирургического вмешательства [26, 27]. Сохраняется высокая частота CPSP-синдрома после торакотомии — 57% спустя 3 мес. после операции, 47% спустя 6 мес. [28—30], на том же уровне частота генитофеморального болевого синдрома [31], около 20% пациентов испытывают хроническую послеоперационную боль после тотального эндопротезирования коленного сустава [32].

В многоцентровом проспективном исследовании, в котором участвовали пациенты из 21 клиники 11 европейских стран, было отмечено, что CPSP-синдром чаще развивается после ортопедических операций, у пациентов с наличием болевого синдрома до операции и у пациентов с наличием сильной боли в первый послеоперационный день [27]. На амбулаторно-поликлиническом этапе после хирургического вме-

шательства курацию пациента с ХПБС осуществляют, как правило, хирург поликлиники или врач первого контакта (терапевт или врач общей практики), для которых актуален вопрос выбора оптимального препарата из группы НПВП с позиций эффективности и лекарственной безопасности.

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (индометацин, диклофенак, кеторолак и др.), оказывая противовоспалительный и обезболивающий эффекты, обладают рядом нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам) несколько уступают в проявлении прямых эффектов неселективным НПВП, но в своих побочных реакциях менее агрессивны в отношении ЖКТ. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы — целекоксиб, эторикоксиб) имеют значительный риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [33—37].

Перспективным лекарственным препаратом из группы НПВП является амтолметин гуацил (АМГ), обладающий сопоставимой с традиционными НПВП эффективностью и хорошим профилем безопасности сердечно-сосудистой системы и ЖКТ [41—53].

АМГ — предшественник толметина, неселективный ингибитор ЦОГ. Препарат получен с помощью комбинированной методики химического синтеза в результате восстановления толметина аминокислотой (глицином) и гваяколом [54]. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, обладает гастропротективным эффектом. АМГ подавляет провоспалительные факторы, снижает агрегацию тромбоцитов; угнетает ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает образование ПГ

(в т. ч. в очаге воспаления), подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. АМГ уменьшает проницаемость капилляров; стабилизирует лизосомальные мембраны; тормозит синтез или инактивирует медиаторы воспаления (простагландины, гистамин, брадикинины, цитокины, факторы комплемента). Блокирует взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, восстанавливает нарушенную микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления. Влияет на таламические центры болевой чувствительности; снижает концентрацию биогенных аминов, обладающих альгогенными свойствами; увеличивает порог болевой чувствительности рецепторного аппарата. Устраняет или уменьшает интенсивность болевого синдрома, уменьшает утреннюю скованность и отеки, увеличивает объем движений в пораженных суставах через 4 дня лечения. Защитное действие АМГ на слизистую оболочку желудка реализуется путем стимуляции рецепторов капсаицина (также их называют ванилоидными рецепторами), присутствующих в стенках ЖКТ. Вследствие того, что в составе АМГ присутствует ванилиновая группа, он может стимулировать капсаициновые рецепторы, что, в свою очередь, вызывает высвобождение пептида, кодируемого геном кальцитонина (CGRP), и последующее увеличение продукции оксида азота (NO). Интерес к NO в связи с назначением НПВП обусловлен физиологическими свойствами этой небольшой молекулы, обладающей широким спектром разнообразных эффектов воздействия на органы и ткани. Для слизистой оболочки желудка NO является фундаментальным фактором защиты, дублирующим гастропротективные свойства простагландинов, и оказывает с ними синергичный эффект. NO стимулирует секрецию слизи, регу-

лирует микроциркуляцию, ингибирует адгезию нейтрофилов к эндотелию с высвобождением свободных радикалов. Стимулирующий эффект NO на секрецию слизи является важным процессом, обеспечивающим восстановление слизистой оболочки желудка при развитии повреждений ее поверхности. NO является важнейшим компонентом эндогенной системы слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки от повреждений, поддерживая целостность структуры и функции ЖКТ, повышая резистентность слизистой оболочки к повреждающим факторам посредством увеличения слизиобразования, секреции бикарбоната, кровотока и снижения провоспалительной активации клеточного состава [43, 55—60]. Из других эффектов NO немаловажное значение имеет обеспечение моторной функции ЖКТ, а также регуляции поступления желчи в кишечник; в частности, NO вызывает снижение моторики ЖКТ, расслабление сфинктера Одди и нижнего пищеводного сфинктера. В эксперименте для АМГ были продемонстрированы выраженные антиоксидантные свойства [61, 62] и гастропротективный эффект в отношении повреждающего действия других НПВП и этанола [63, 64]. В клинических исследованиях [41, 65—67] наглядно показано, что обезболивающий, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты АМГ сравнимы с неселективными НПВП (пироксикам, диклофенак). Об эффективности АМГ в сравнении с диклофенаком и другими НПВП (толметин, напроксен, индометацин, флурбипрофен, ибупрофен, дифлунизал) свидетельствует метаанализ, основанный на данных 18 клинических исследований [54]. Частота побочных эффектов, выраженность и частота повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по данным эндоскопи-

ческого исследования, а также случаи преждевременного прекращения терапии во всех 18 исследованиях были ниже в группе АМГ по сравнению с другими НПВП [54]. Отмечена хорошая переносимость АМГ пациентами при длительном применении (в течение 6 мес.). В сравнительном исследовании безопасности и эффективности АМГ у больных ревматоидным артритом в сравнении с целекоксибом, который в течение длительного времени считался стандартом гастроуденальной безопасности среди всех современных НПВП, была отмечена одинаковая эффективность и безопасность АМГ и целекоксиба [68]. Вместе с тем в отличие от селективных ЦОГ-2 НПВП, которые не влияют на агрегацию тромбоцитов [69], АМГ обладает сравнимой с действием АСК антиагрегантной активностью [70]. Благодаря наличию этого фармакологического эффекта АМГ является более подходящим, чем селективный ингибитор ЦОГ-2, для пациентов с одним или более кардиоваскулярными факторами риска. Учитывая актуальность проблемы НПВП-гастропатии и высокую частоту применения НПВП в практике врачей различных специальностей, препарат АМГ, безусловно, займет достойные позиции в терапии боли и воспаления [3, 10, 39, 43, 44, 48—51, 71—73]. АМГ на российском фармацевтическом рынке представлен препаратом Найзилат® компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.». Найзилат® (амтолметин гуацил) — первый NO-ассоциированный НПВП в России, обладающий клинически выраженным обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектами, сравнимыми с неселективными (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и селективными ЦОГ-2 НПВП, и высокой безопасностью, обусловленной в первую очередь его гастропротективными свойствами. К основным показаниям к назна-

чению препарата Найзилат® относятся: болевой синдром средней и слабой интенсивности при остеоартрозе, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, при обострении подагры, бурсите, тендовагините, артралгии, миалгии, невралгии, мигрени, зубной и головной боли, альгодисменореи, при травмах и ожогах. Рекомендуемая доза препарата Найзилат® составляет 600 мг

(1 таблетка) 2 раза в сутки. В зависимости от степени контроля симптомов заболевания поддерживающая доза может быть снижена до 600 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1 800 мг. Для сохранения гастропротективного действия Найзилат® следует принимать на голодный желудок. Уникальный двойной механизм защиты желудка и хорошая переносимость при длительных курсах тера-

пии позволяют рассматривать Найзилат® (амтолметин гуацил) с позиций эффективности и лекарственной безопасности в качестве препарата выбора из группы НПВП у пациентов с хроническим послеоперационным болевым синдромом, особенно при наличии сопутствующей гастроэнтерологической и другой соматической патологии.



ИСТОЧНИКИ

1. IASP Committee on Taxonomy, 2012 Международная ассоциация по изучению боли IASP. URL: <http://www.iasp-pain.org>.
2. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. *Региональная анестезия и лечение острой боли*, 2006, 1: 61–75.
3. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе — амтолметин гуацил. *Consilium Medicum*, 2015, 2: 27–33.
4. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: MEDpress-inform, 2001. 187 с.
5. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома. *РМЖ*, 2013, 34: 1734–6.
6. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Черниенко Л.Ю. Послеоперационная анальгезия. *РМЖ*, 2003, 12: 83–8.
7. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Выбор анальгетика в хирургической практике: внимание на кеторолак. *Consilium Medicum. Хирургия*, 2014, 2: 51–4.
8. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Черниенко Л.Ю. Послеоперационная анальгезия. *РМЖ*, 2003, 12: 83–8.
9. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные средства при лечении боли в терапевтической практике. *Справочник поликлинического врача*, 2010, 4: 3–7.
10. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. *Consilium Medicum*, 2014, 8: 14–9.
11. Осипова Н.А., Петрова В.В. Боль в хирургии. Средства и способы защиты. М.: МИА. 2013. 464 с.
12. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. *Медицина неотложных состояний*, 2011, 6. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-22650/article-22662/bibliography.html>
13. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. *Региональная анестезия и лечение острой боли*, 2015, 2: 29–39.
14. Hernandez-DTaz S, Garcia Rodriguez LA. Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. Perforation: An Overview of Epidemiologic Studies Published in the 1990s. *Arch Int Med*, 2000, 160: 2093–9.
15. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery. *Lancet*, 2003, 362: 1921–8.
16. Овечкин А.М., Федоровский Н.М. Фармакотерапия послеоперационного болевого синдрома. *РМЖ*, 2007, 6: 487–91.
17. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Нестероидные противовоспалительные средства как препараты патогенетической терапии острой послеоперационной боли. *Consilium medicum. Хирургия*, 2010, 1: 65–8.
18. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н. Пути оптимизации послеоперационного обезболивания. *РМЖ*, 2012, 18: 904–8.
19. Кудыкин М.Н. Новые возможности обезболивания послеоперационного периода. *Хирургия*, 2014, 02: 59–63.
20. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*, 2000 Oct, 93(4): 1123–33.
21. Clarke H, Katz J, Flor H et al. Genetics of chronic post-surgical pain: a crucial step toward personal pain medicine. *Can J Anaesth*, 2015 Mar, 62(3): 294–303.
22. Clarke H, Poon M, Weinrib A et al. Preventive analgesia and novel strategies for the prevention of chronic post-surgical pain. *Drugs*, 2015 Mar, 75(4): 339–51.
23. Lavand'homme P. Chronic pain after surgery: State of the art. *Presse Med*, 2015 May, 44(5): 486–91.
24. Krachete DC, Sakata RK, Lannes LO et al. Postoperative persistent chronic pain: what do we know about prevention, risk factors, and treatment. *Rev Bras Anesthesiol*, 2015 Nov 26. pii: S0034-7094(15)00103-8.
25. Reddi D. Preventing chronic postoperative pain. *Anaesthesia*, 2016 Jan, 71 Suppl 1: 64–71.
26. Richeb0 P, Julien M, Brulotte V. Potential strategies for preventing chronic postoperative pain: a practical approach: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth*, 2015 Oct 19.
27. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E et al. euCPSP group for the Clinical Trial Network group of the European Society of Anaesthesiology. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 2015 Oct, 32(10): 725–34.
28. Doan LV, Augustus J, Androphy R et al. Mitigating the impact of acute and chronic post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014 Aug, 28(4): 1048–56.
29. Bayman EO, Brennan TJ. Incidence and severity of chronic pain at 3 and 6 months after thoracotomy: meta-analysis. *J Pain*, 2014 Sep, 15(9): 887–97.
30. Elmore B, Nguyen V, Blank R et al. Pain Management Following Thoracic Surgery. *Thorac Surg Clin*, 2015 Nov, 25(4): 393–409.
31. Cesmebasi A, Yadav A, Gielecki J et al. Genitofemoral neuralgia: a review. *Clin Anat*, 2015 Jan, 28(1): 128–35.
32. Wylde V, MacKichan F, Bruce J, Gooberman-Hill R. Assessment of chronic post-surgical pain after knee replacement: development of a core outcome set. *Eur J Pain*, 2015 May, 19(5): 611–20.
33. FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). URL: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>.
34. Пиманов С.И., Дикарева Е.А., Макаренко Е.В. Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных

- противовоспалительных препаратов? *Consilium Medicum*, 2014, 2: 95–9.
35. Каратеев А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? *РМЖ*, 2013, 13: 673–80.
 36. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических болезней. СПб: СпецЛит. 2014. 159 с.
 37. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 5: 21–6.
 38. Пасечников В.Д.. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты. *Consilium Medicum*, 2013, 9: 76–80.
 39. Каратеев А.Е. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил. *Современная ревматология*, 2014, 2: 72–8.
 40. Якоб О.В. Есть ли возможность снизить риск развития НПВП-гастропатии? *Фарматека*, 2013, 6: 16–21.
 41. Тавелла А., Урсини Дж. Клиническое исследование противовоспалительной активности и переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта амтолметина гуацила (нового НПВП) по сравнению с диклофенаком у пациентов пожилого возраста с патологиями костно-суставной системы. *РМЖ*, 2013, 32. URL: http://rmj.ru/articles_9074.htm.
 42. Каратеев А.Е. Амтолметин гуацил — новое средство для купирования острой боли. *Consilium Medicum. Хирургия*, 2013, 2: 14–20.
 43. Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. *РМЖ*, 2014, 10: 772–6.
 44. Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., Едемская М.А. Нестероидный противовоспалительный препарат с гастропротективным действием — миф или реальность? *Consilium Medicum*, 2014, 12: 71–7.
 45. Вялов С.С. Противовоспалительная терапия и гастротоксичность: реальные возможности профилактики. *РМЖ*, 2014, 22: 1644–8.
 46. Пиманов С.И., Дикарева Е.А., Макаренко Е.В.. Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов? *Consilium Medicum*, 2014, 2: 95–9.
 47. Есин Р.Г. Современные принципы лечения боли: 10 постулатов, или как избежать ошибок. *Consilium Medicum*, 2014, 9: 94–9.
 48. Шавловская О.А. Амтолметин гуацил: опыт применения в клинической практике. *Справочник поликлинического врача*, 2014, 7: 54–8.
 49. Пахомова И.Г., Апэрэче Б.С. Перспективы использования оксид азота-ассоциированного нестероидного противовоспалительного препарата — амтолметин гуацила. *Consilium Medicum*, 2014, 9: 89–94.
 50. Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., Едемская М.А. Нестероидный противовоспалительный препарат с гастропротективным действием — миф или реальность? *Consilium Medicum*, 2014, 12: 72–4.
 51. Сологова С.С., Максимов М.Л. Эффективность и гастропротективные свойства нового противовоспалительного препарата: амтолметин гуацил в лечении болевого синдрома. *РМЖ*, 2014, 18: 1367.
 52. Максимов М.Л. Актуальные вопросы эффективности и безопасности современных нестероидных противовоспалительных препаратов. *РМЖ*, 2014, 28: 2015–21.
 53. Цурко В.В., Шавловская О.А., Фокина Н.М. НПВП — что изменилось за последние 10 лет? *РМЖ*, 2014, 27: 1980–5.
 54. Marcolongo R, Frediani B, Biasi G et al. Metanalysis of the tolerability of amtolmetin guacyl, a new, efficacious, non-steroidal anti-inflammatory drug, compared with traditional NSAIDs. *Clin. Drug Invest.*, 1999, 17: 89–96.
 55. Ham M, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24: 665–73.
 56. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*, 2008, 135: 41–60.
 57. Nayeb-Hashemi H, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense. *Curr Opin Gastroenterol*, 2009, 25: 537–43.
 58. Tulassay Z, Herszenyi L. Gastric mucosal defense and cytoprotection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2010, 24: 99–108.
 59. Palileo C, Kaunitz JD. Gastrointestinal defense mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, 27: 543–8.
 60. Al-Jiboury H, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28: 594–601.
 61. Kirkova M, Kesiova M, Konstantinova S et al. In vivo effects of amtolmetin guacyl on lipid peroxidation and antioxidant defense systems in different models of gastrointestinal injury. *Autonomic & Autacoid Pharmacology*, 2007, 27: 63–70.
 62. Rong Z, Xu Y, Zhang C et al. Evaluation of intestinal absorption of amtolmetin guacyl in rats: breast cancer resistant protein as a primary barrier of oral bioavailability. *Life Sci*, 2013, 92(3): 245–51.
 63. Pisano C, Grandi D, Morini G et al. Gastroprotective effect of new antiinflammatory drug amtolmetin guacyl in the rat. *Involvement of nitric oxide. Dig. Dis. Sci.*, 1999, 44: 713–24.
 64. Li YH, Li J, Huang Y et al. Gastroprotective effect and mechanism of amtolmetin guacyl in mice. *World J Gastroenterol*, 2004, Dec 15, 10 (24): 3616–20.
 65. Bianchi PG, Montrone F, Lazzaroni M et al. Clinical and gastroscopic evaluation of amtolmetin guacyl versus diclofenac in patients with rheumatoid arthritis. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, 3: 378–85.
 66. Tavella G, Ursini G. Studio clinico sull'attività antinfiammatoria e sulla tollerabilità gastroenterica di amtolmetin guacyl, un nuovo FANS, in confronto a diclofenac, su pazienti anziani con patologie osteoarticolari. *Clin. Ther.*, 1997, 148: 543–8.
 67. Montrone F, Santandrea S, Caruso I et al. Amtolmetin guacyl versus piroxicam in patients with osteoarthritis. *J. Int. Med. Res.*, 2000, 28: 91–100.
 68. Jajic Z, Malaise M, Nkam K et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exper. Rheumat.*, 2005, 23: 809–18.
 69. Wilner KD, Rushing M, Walden C et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 42: 1027–30.
 70. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amtolmetin Guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug. *Arzneim. Forsch. Drug. Res.*, 2001, 51: 737–42.
 71. Егоров И.В. Найзилат — новый НПВП с эффективностью диклофенака и безопасностью коксибов. *Поликлиника*, 2013, 4–3: 66.
 72. Амтолметин гуацил (Найзилат®) — представитель нового класса безопасных НПВП. *Справочник поликлинического врача*, 2014, 12: 42–4.
 73. Вёрткин А.Л., Носова А.В., Скотников А.С. Пациент с болевым синдромом в общесоматической практике. *Врач скорой помощи*, 2014, 4: 39–44.