

Комбинация напроксена и эзомепразола: обезболивающая терапия при соблюдении баланса кардиоваскулярного и желудочно-кишечного риска

А.Е. Каратеев, Л.И. Алексеева, С.Г. Аникин
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — важнейший инструмент контроля боли при ревматических заболеваниях, однако их использование ограничивается опасностью развития серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Появление в России нового препарата, представляющего собой фиксированную комбинацию напроксена и эзомепразола (Вимово™), расширяет возможности применения НПВП. В обзоре рассмотрены преимущества обоих компонентов этого препарата. Первый из них — напроксен, «традиционный» НПВП, широко используется во всем мире в качестве эффективного анальгетика. Его главным достоинством является наиболее низкий среди всех НПВП (кроме аспирина) риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Эзомепразол — представитель группы ингибиторов протонной помпы, мощный антисекреторный препарат, прошедший серьезную проверку в качестве средства для профилактики осложнений со стороны ЖКТ, возникающих на фоне приема НПВП. Комбинация препаратов позволяет решить проблему недостаточной приверженности больных гастропротективной терапии. Масштабные клинические испытания подтвердили существенное снижение частоты ЖКТ-осложнений при использовании Вимово™ по сравнению с обычным кишечнорастворимым напроксеном, в том числе у лиц, получавших низкие дозы аспирина. Сравнение фиксированной комбинации напроксена и эзомепразола с цефекоксибом показало, что новый препарат не уступает селективному ЦОГ2-ингибитору ни по эффективности, ни по ЖКТ-безопасности.

Ключевые слова: ревматические заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты, гастропротективная терапия, фиксированная комбинация напроксена и эзомепразола.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarat@yandex.ru

A combination of naproxen and esomeprazole: Analgesic therapy on balancing cardiovascular and gastrointestinal risks
A.E. Karateev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most important tool to control pain in rheumatic diseases; however, their application is limited by the risk of serious complications in the cardiovascular system and gastrointestinal tract (GIT). The advent of a Russian new drug that is a naproxen and esomeprazole combination (Vimovo™) extends the possibilities of NSAIDs use. This review considers the benefits of both NEC components. The former is naproxen, a traditional NSAIDs that is in common use as an effective analgesic worldwide. Its chief merit is the least cardiovascular risk among all NSAIDs (aside from aspirin). Esomeprazole is a representative of the group of proton pump inhibitors, a potent antisecretory drug that has passed major tests as an agent for the prevention of NSAID-related GIT complications. This drug combination allows patient in compliance to gastroprotective therapy to be eliminated. Large-scale clinical trials have confirmed a considerable reduction in the frequency of GIT complications with NSAIDs use as compared to the standard enteric-coated naproxen, including in patients receiving low-dose aspirin. Comparison of NEC with celecoxib has indicated that the new medication is as effective as a selective COX-2 inhibitor in both efficacy and GIT safety.

Key words: rheumatic diseases, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastroprotective therapy, a combination of naproxen and esomeprazole.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev aekarateev@rambler.ru

Эффективный контроль боли — принципиальная задача при ведении пациентов, страдающих заболеваниями опорно-двигательной системы. Основным направлением фармакотерапии ревматических заболеваний (РЗ) безусловно является патогенетическая терапия, однако даже наиболее мощные и современные патогенетические средства не позволяют достичь полного и главного быстрого купирования основных симптомов болезни. При этом боль — наиболее мучительное проявление патологии суставов и позвоночника, определяющее тяжесть страдания и социальные потери. К тому же имеются веские доказательства того, что

хроническая боль не только ухудшает качество жизни, но, выступая в роли серьезного фактора риска прогрессирования патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), существенно повышает вероятность гибели пациентов [1–3].

В связи с этим широкое использование обезболивающих препаратов в ревматологической практике представляется совершенно оправданным. В России наиболее популярным классом анальгетиков были и остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), уникальным преимуществом которых является сочетание обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего

действия. Такая комбинация фармакологических свойств особенно важна при лечении РЗ — ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилоартрита (АС), остеоартроза (ОА) и хронической боли в нижней части спины (БНЧС), поскольку при этих болезнях появление боли тесно связано с процессом воспаления. По мнению главного ревматолога России акад. Е.Л. Насонова, терапевтическая ценность НПВП в первую очередь определяется тем, что они способны «перекрывать» почти весь спектр основных симптомов ревматологической патологии [4, 5].

НПВП — действенный и удобный инструмент, использование которого позволяет добиться значительного облегчения страданий пациента. Однако, как все фармакологические средства, НПВП эффективны и безопасны лишь при правильном применении. Использование НПВП без учета индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации, а также фармакологических свойств конкретного препарата нередко оборачивается не только разочарованием в лечебном потенциале этих лекарств, но и угрожающими жизни осложнениями.

НПВП-гастропатия

Долгое время главной проблемой, ограничивающей эффективное использование НПВП, считалась опасность развития патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Специфическим проявлением системного негативного действия этих препаратов на органы пищеварительной системы является НПВП-гастропатия — патология, характеризующаяся развитием эрозий, язв и гастроинтестинальных катастроф — кровотечения и перфорации. Риск этого осложнения у лиц, регулярно получающих НПВП, возрастает по сравнению с популяцией более чем в 4 раза, составляя около 0,5–1 эпизода на 100 пациентов в год. Они погибают от ЖКТ-кровотечения в 2–3 раза чаще, чем лица, не принимающие НПВП [4–9].

Патогенез НПВП-гастропатии хорошо изучен. Согласно общепризнанной концепции, главной фармакологической мишенью всех НПВП является фермент циклооксигеназа (ЦОГ) 2, активно синтезируемый клетками воспалительного ответа в области тканевого повреждения и отвечающий за образование простагландинов (ПГ), важнейших медиаторов боли и воспаления. Однако неселективные НПВП (нНПВП), помимо ЦОГ2, одновременно блокируют и очень близкий по химической структуре фермент ЦОГ1, который постоянно присутствует в клетках многих органов и тканей. Как и его «собрат», ЦОГ1 синтезирует ПГ, однако в нормальных, неповрежденных тканях эти вещества работают совсем иным образом, чем в области повреждения и воспаления. Здесь они выступают в роли своеобразных «тканевых гормонов». Так, в слизистой оболочке ПГ стимулируют репаративный потенциал и повышают устойчивость клеток к эндогенным и экзогенным повреждающим факторам. Блокируя ЦОГ1, НПВП провоцируют развитие повреждения слизистой ЖКТ, причем в проксимальных отделах пищеварительной трубки (пищевод, желудок, начальный отдел двенадцатиперстной

кишки — ДПК) фактором агрессии является желудочный сок, а в ее дистальной части (тонкая и толстая кишка) — содержащиеся в химусе бактерии или их компоненты [4, 5].

Методика профилактики НПВП-гастропатии была разработана и испытана еще в 90-е годы прошлого века. Это учет факторов риска перед назначением НПВП (главные из них — язвенный анамнез и сопутствующий прием лекарств, влияющих на свертывающую систему крови) и использование гастропротективных препаратов в тех случаях, когда риск развития патологии ЖКТ представляется достаточно высоким [4, 5].

Основным классом препаратов, позволяющих успешно предотвращать гастродуоденальные осложнения НПВП, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [5, 6]. Терапевтический потенциал ИПП прекрасно демонстрирует опыт клинического использования эзомепразола, представителя последней генерации этой лекарственной группы. Эзомепразол (известный в мире под торговым наименованием Нексиум®) — правовращающий стереоизомер омепразола — характеризуется наиболее устойчивой и предсказуемой фармакодинамикой, выделяющей его среди других ИПП. На сегодняшний день для эзомепразола имеется наибольшая доказательная база, подтверждающая его эффективность при НПВП-гастропатии. Четко показана его способность снижать риск появления язв верхних отделов ЖКТ, развития кровотечения, а также купировать диспепсию на фоне приема НПВП [5, 10, 11]. Так, эффективная профилактика НПВП-гастропатии была продемонстрирована в двух масштабных одноклассных исследованиях VENUS и PLUTO. В ходе этих работ 884 и 585 больных с РЗ, подверженных высокому риску ЖКТ-осложнений, не инфицированных *H. pylori* и принимающих НПВП, в течение 6 мес получали эзомепразол в дозе 20 и 40 мг или плацебо. Важно отметить, что при оценке результатов исследования учитывался тип НПВП, назначенных больным (нНПВП или сНПВП) [12] (рис. 1).

Согласно полученным данным, обе дозы эзомепразола действительно снижали риск развития язв ЖКТ. У принимавших нНПВП и получавших эзомепразол 20, 40 мг или плацебо частота язв составила 7, 5 и 17% соответственно ($p < 0,05$). Среди лиц, лечившихся сНПВП, аналогичная патология ЖКТ была выявлена в 0,9, 4 и 16,5% случаев соответственно ($p < 0,05$) [12].

Чрезвычайно важное значение имеет работа F. Chan и соавт., которые доказали способность эзомепразола предотвращать развитие ЖКТ-кровотечений. В этом уникальном исследовании участвовал 441 пациент с РЗ и серьезным ЖКТ-кровотечением в анамнезе. В ходе клинического

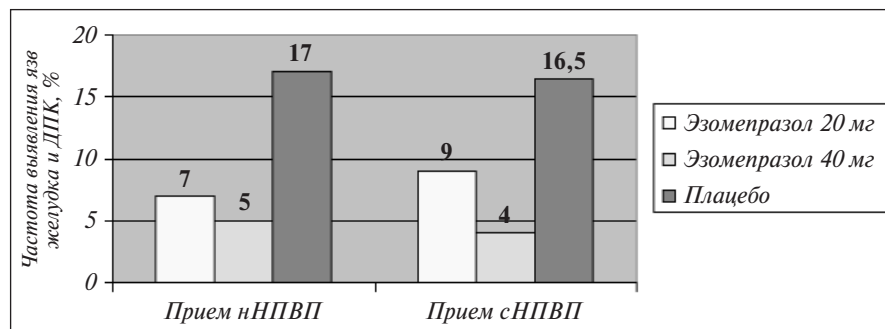


Рис. 1. Применение ИПП существенно снижает риск ЖКТ-осложнений при приеме НПВП (данные двух одноклассных 6-месячных исследований PLUTO и VENUS) [9]

испытания пациенты в течение 12 мес получали цефекоксид 400 мг/сут или цефекоксид 400 мг/сут в комбинации с эзомепразолом 20 мг. Критерием эффективной профилактики являлась частота рецидивов кровотечения. В итоге это угрожающее жизни осложнение возникло у 8,9% больных, принимавших только цефекоксид, и ни у одного из получавших комбинированную терапию ($p < 0,001$) [13].

Столь же успешными оказались исследования, в которых изучалось влияние эзомепразола на динамику НПВП-ассоциированной диспепсии. Это две масштабные работы, выполненные по единому плану, — NASA-1 и SPACE-1. Согласно плану клинических испытаний, 608 и 556 больных, не инфицированных *H. pylori*, регулярно принимавших НПВП и имевших при этом те или иные неприятные симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, в течение 4 нед получали эзомепразол 20 или 40 мг или плацебо. Основной конечной точкой являлась динамика диспепсии, которая оценивалась в соответствии с 7-балльной шкалой. В обоих исследованиях существенно большее облегчение было отмечено у больных, получавших ИПП в любой из дозировок, чем в группе контроля. Так, динамика симптомов в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) NASA-1 соответствовала в среднем 2,3; 2,03 и 1,64 балла; в SPACE-1 — 2,17; 2,12 и 1,56 ($p < 0,001$) [14].

Недолгий триумф селективных ЦОГ2-ингибиторов

Помимо гастропротективной терапии, весьма перспективным представлялся и другой путь решения проблемы НПВП-гастропатии — создание нового класса более совершенных препаратов, избирательно подавляющих активность «плохого» фермента ЦОГ2 и не оказывающих заметное влияние на «хорошую» ЦОГ1. Эти препараты — селективные ЦОГ2-ингибиторы (сНПВП) — должны были обладать достоинствами традиционных НПВП, но при этом не иметь их главного недостатка — ЖКТ-осложнений. Идея была реализована, и с конца 90-х годов XX в. в клиническую практику вошли сНПВП. Сначала их преимущество было очевидно: едва ли кто-то будет всерьез оспаривать тот факт, что «коксибы» (наиболее селективные НПВП) существенно реже вызывают развитие серьезных ЖКТ-осложнений, чем традиционные препараты. Поэтому сНПВП довольно быстро стали практически столь же популярны, как и «старые добрые» нНПВП.

Восхищение достоинствами селективных ЦОГ2-ингибиторов продолжалось, к сожалению, недолго. Ведь именно «благодаря» этим препаратам мы узнали о наличии у НПВП класс-специфического негативного влияния на ССС и прежде всего о повышении риска сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти), вызванного их прокоагулянтным действием.

Эта проблема связана именно с главным достоинством сНПВП — их селективностью в отношении ЦОГ2. В нормальных условиях коагуляционное равновесие в кровеносных сосудах определяется балансом концентраций двух важнейших факторов — тромбксана (Tx) A₂, синтезируемого тромбоцитами и заставляющего их слипаться (ЦОГ1-зависимый процесс), и его физиологического антагониста простациклина, который образуется эндотелиальной выстилкой (ЦОГ2-зависимый процесс); сНПВП подавляют синтез простациклина,

практически не влияя на синтез тромбксана, т. е. по сути оказывая действие, противоположное эффекту низких доз аспирина, используемых для профилактики тромбозов. Возникающее нарушение баланса при неблагоприятных условиях может усиливать активизацию, агрегацию и адгезию тромбоцитов, повышая тем самым риск образования тромба [15, 16].

Это серьезная проблема, поскольку частота кардиоваскулярных осложнений не только не уступает, но даже превышает аналогичные показатели для НПВП-гастропатии [17, 18]. В качестве примера можно привести данные наиболее крупного на сегодняшний день проспективного исследования безопасности НПВП — программы MEDAL. В ходе этой работы более 34 тыс. больных ОА или РА в течение 1,5 лет принимали высокоселективный сНПВП эторикоксид в дозе 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг/сут. Общая частота опасных ЖКТ-осложнений составила 1% на фоне приема эторикоксида и 1,4% в контрольной группе, причем опасные осложнения (кровотечения и перфорации) возникали с одинаковой частотой — по 0,45% в каждой группе. При этом серьезные кардиоваскулярные осложнения развились у 1,9 и 1,9%, цереброваскулярные нарушения — у 0,53 и 0,48% больных соответственно [19].

«Кризис коксибов», вызванный изъятием рофекоксиба, и широко обсуждаемый в последние годы вопрос о кардиоваскулярной безопасности НПВП привели к явному охлаждению мирового медицинского сообщества к селективным ЦОГ2-ингибиторам.

Возрождение неселективных НПВП

Сегодня мы наблюдаем возвращение интереса к «традиционным» НПВП. Логика практикующих врачей очевидна — лучше иметь дело с надежными лекарствами, которые хорошо зарекомендовали себя на протяжении десятилетий, чем использовать новые препараты, с которыми связана опасность развития сердечно-сосудистых осложнений, ведь больных, имеющих кардиоваскулярные факторы риска, не меньше, чем лиц с факторами риска патологии ЖКТ [20, 21].

Этот факт подтверждает масштабное исследование испанских ученых LOGICA, целью которого была оценка «бремени» факторов риска у больных, нуждающихся в длительном приеме НПВП. Исследуемую группу составили 3293 пациента с ОА, опрошенных за 1 нед (2–8 октября 2006 г.) 374 ревматологами в разных регионах Испании. Таким путем авторы получили четкий одномоментный «срез» популяции, что существенно повысило значимость их результатов. Оказалось, что умеренный или высокий кардиоваскулярный риск, который оценивался при помощи индекса SCOR (>5%), отмечался соответственно у 28,5 и 16,8% больных, а у 27,4% ранее уже возникала патология ССС. Таким образом, суммарное количество больных с кардиоваскулярным риском, требующим контроля, составило 71,8%. В то же время умеренный или высокий риск осложнений со стороны ЖКТ был выявлен у 86,6% больных, что не намного больше [22].

Конечно, традиционные НПВП далеко не идеальны, они в гораздо большей степени, чем сНПВП, оказывают негативное влияние на ЖКТ. Однако при этом профилактика НПВП-гастропатии представляется достаточно простой — при необходимости можно использовать ИПП, которые эффективно снижают опасность развития патологии верхних отделов ЖКТ.

Об изменении общего настроения врачей можно судить по данным исследования немецких ученых S. Ziegler и соавт., проследивших течение и исходы РА более чем у 38 тыс. пациентов. Так, если в 1997 г. никто из больных еще не получал сНПВП, то к 2000 г. на долю лиц, получавших эти лекарства, приходилось уже 10,7%. Пик использования сНПВП был достигнут в 2003/2004 гг., когда число пациентов, получавших сНПВП и нНПВП, фактически сравнялось. Но с 2005 г. ситуация резко изменилась: после «кризиса коксидов» использование сНПВП упало до 6,7%, в то время как нНПВП получали 39,7% больных РА. В следующие 2 года (2006 и 2007), сНПВП применяли лишь 6,8 и 8,3% пациентов [23].

Становится очевидным, что в XXI в. традиционные НПВП будут использоваться не меньше, чем раньше. Однако рациональный выбор препаратов этой группы достаточно сложен, поскольку многие из них уже не соответствуют современным (весьма жестким) стандартам безопасности лекарственной терапии.

Долгое время самым удачным препаратом среди нНПВП по соотношению эффективность/безопасность считался диклофенак, который по праву называли «золотым стандартом» анальгетической терапии. Во всем мире он остается одним из наиболее востребованных препаратов этой группы [24]. Однако сегодня едва ли можно говорить о диклофенаке как об идеальном лекарстве.

В нашей стране репутация диклофенака «испортилась» после появления на фармакологическом рынке огромного количества генериков этого препарата. Эффективность и безопасность подавляющего большинства этих «диклофенаков» не была проверена в ходе хорошо организованных и длительных РКИ. Правда, генерики дешевы и доступны социально незащищенным слоям населения, вероятно, именно это сделало диклофенак самым популярным НПВП в России. По данным опроса 3000 больных, регулярно получающих НПВП, в 6 регионах России и Москве этот препарат использовали 72% респондентов [25]. Между тем низкая стоимость, пожалуй, является единственным достоинством генериков.

Именно с генерическим диклофенаком в последнее время связано наибольшее число опасных лекарственных осложнений, наблюдаемых в России. По нашим данным, среди 3088 ревматологических больных, регулярно принимавших диклофенак, язвы и эрозии ЖКТ были выявлены у 540 (17,5%). Примечательно, что частота ЖКТ-осложнений на фоне приема диклофенака не отличалась от частоты подобных осложнений, возникших при использовании безусловно более токсичных препаратов — индометацина (17,7%) и пироксикама (19,1%) [9].

Необходимо учитывать мнение самих пациентов о безопасности лекарства, которое прежде всего основывается на его субъективной переносимости. В реальной жизни опасность развития бессимптомных язв и относительно редких угрожающих жизни осложнений — кровотечений и перфорации — вызывает меньшее беспокойство, чем появление выраженной диспепсии. Ведь гастралгии, тяжесть в желудке и тошнота возникают как минимум у каждого 5-го больного, получающего НПВП (по нашим данным, более 30%), причем больные четко определяют взаимосвязь между развитием этих симптомов и приемом лекарств [26–28].

Важно отметить, что развитие диспепсии в отличие от НПВП-гастропатии в большей степени определяется контактным действием НПВП, следовательно, зависит от фармакологических свойств конкретного препарата. Часто препараты различных коммерческих фирм, содержащие одно и то же действующее вещество, характеризуются различной переносимостью, и это прямо относится к дешевым генерикам диклофенака [25].

Из-за широкого применения генериков, существенно потеснивших на фармакологическом рынке более качественный, но гораздо более дорогой оригинальный препарат (вольтарен), у многих российских врачей и пациентов сложилось негативное мнение о диклофенаке как о препарате с умеренной эффективностью, но с высоким риском нежелательных эффектов. Необходимо заметить, что хотя ведущие российские эксперты неоднократно высказывались о значительных различиях в эффективности и безопасности между оригинальным диклофенаком и его дешевыми копиями, до настоящего времени не проведены серьезные клинические исследования, подтверждающие этот факт.

К сожалению, этим не исчерпываются проблемы, связанные с диклофенаком. В последнее время появляется все больше данных о том, что применение этого препарата, являющегося неселективным ЦОГ2-ингибитором, тем не менее ассоциируется с весьма существенным нарастанием риска осложнений со стороны ССС. Так, в ряде серьезных исследований было показано, что опасность кардиоваскулярных катастроф у больных, получающих диклофенак, оказывается даже выше в сравнении с другими НПВП, включая селективные ЦОГ2-ингибиторы.

Очень показательны результаты, полученные P. McGettigan и D. Henry. Они провели метаанализ данных, касающихся кардиоваскулярного риска различных НПВП, оцененного в ходе 17 исследований случай-контроль (всего 86 193 больных, перенесших инфаркт миокарда, и 527 236 лиц контрольной группы) и 6 когортных работ (сНПВП получали 75 520 человек, нНПВП — 375 619, а 594 720 лиц составляли контрольные группы). В итоге риск развития инфаркта миокарда (относительный риск — ОР) для пациентов, принимавших диклофенак, был равен 1,4, в то время как для напроксена — 0,97, для пироксикама и целекоксиба — 1,06, для ибупрофена — 1,07, для индометацина — 1,3 [29] (рис. 2).

Мнение о серьезном риске кардиоваскулярных осложнений при использовании диклофенака подтвердили данные масштабного популяционного исследования, проведенного E. Fosbøl и соавт. [30]. Они исследовали 1 028 427 условно здоровых жителей Дании, которые за 5 лет до включения в анализ не госпитализировались по поводу какого-либо заболевания. Почти половине из них за период с 1997 по 2005 г. хотя бы 1 раз назначали НПВП: 301 001 из них получал ибупрофен, 172 362 — диклофенак, 40 904 — напроксен, 16 079 — рофекоксиб и 15 599 — целекоксиб. Среди этих пациентов от патологии ССС скончались 2204. Сопоставив частоту кардиоваскулярных осложнений между лицами, получавшими и не получавшими НПВП, авторы определили ОР развития данной патологии для различных представителей этой лекарственной группы. Так, риск гибели от кардиоваскулярных причин не был повышен для напроксена, ибупрофена и целекоксиба — 0,84 (0,50–1,42), 1,08 (0,90–1,29) и 0,92 (0,56–1,51) соответственно, но был значимо выше для рофекоксиба — 1,66

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

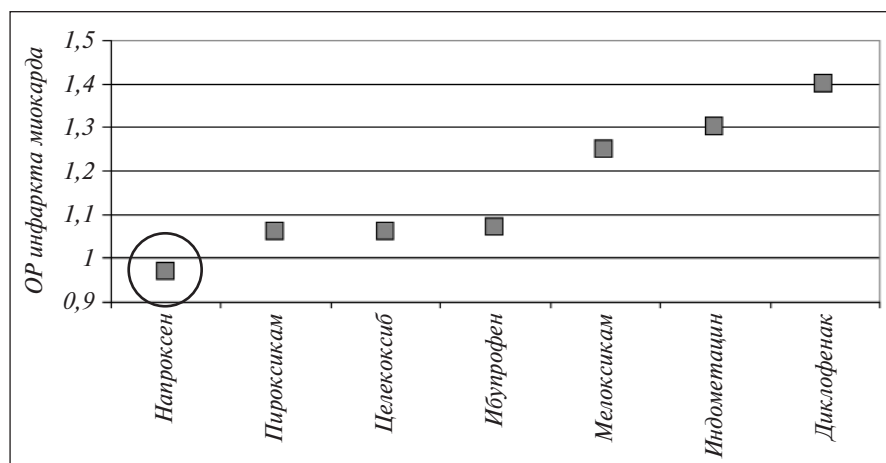


Рис. 2. Напроксен не повышает риск развития инфаркта миокарда (метаанализ 17 исследований случай-контроль и 6 когортных работ) [26]

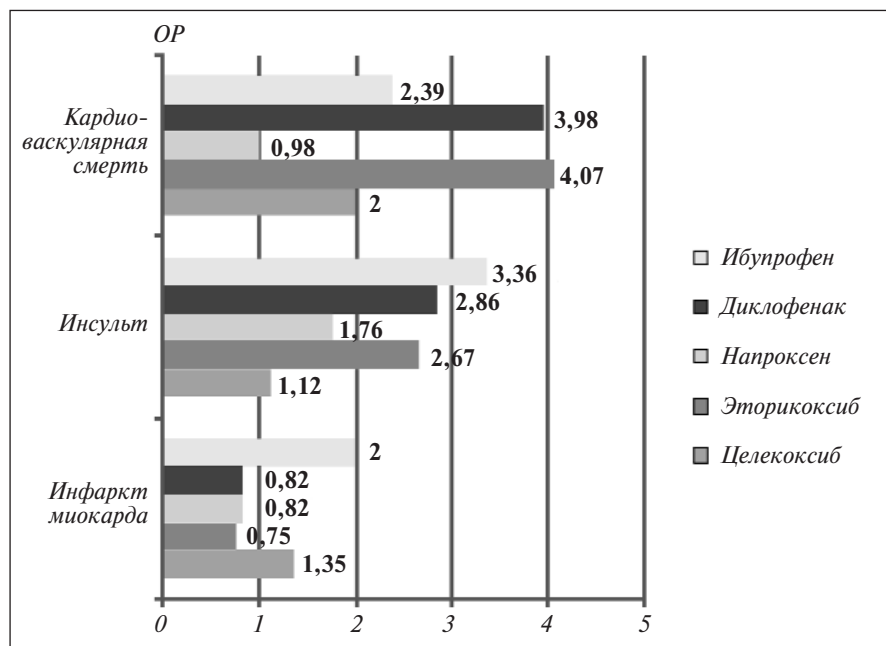


Рис. 3. Напроксен не повышает риск гибели от кардиоваскулярных осложнений (данные метаанализа 31 РКИ) [67]

(1,06–2,59) и особенно для диклофенака – 1,91 (1,62–2,42). Весьма интересными оказались результаты анализа риска развития отдельных осложнений – кардио- и цереброваскулярных. Так, риск коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда был повышен для ибупрофена, диклофенака и обоих «коксибов» – 1,52; 1,82; 1,72; 1,93 соответственно. Лишь напроксен не ассоциировался с повышением этого риска – 0,98. Правда, на фоне приема этого препарата отмечалось повышение риска развития фатального и нефатального инсульта – 1,91 (1,04–3,50), несколько большее, чем при использовании диклофенака, – 1,71 (1,29–2,25); вероятность этого осложнения при применении ибупрофена, рофекоксиба и целекоксиба была ниже: OR 1,29 (1,02–1,63), 1,14 (0,62–2,12) и 1,2 (0,59–2,46) соответственно [30].

Таким образом, согласно полученным данным (масштаб и качество исследования делают их весьма весомыми), наиболее популярный в мире представитель НПВП дикло-

фенак оказывается далеко не безопасным в отношении вероятности гибели от кардиоваскулярных катастроф. Опасность развития этих осложнений при использовании диклофенака может быть выше даже в сравнении с рофекоксибом – препаратом, использование которого было прекращено именно из-за сердечно-сосудистых осложнений.

По всей видимости, на сегодняшний день диклофенак уже не соответствует современным представлениям о безопасной анальгетической терапии и не может рассматриваться в качестве наилучшего средства выбора среди традиционных НПВП прежде всего из-за риска кардиоваскулярных осложнений.

Напроксен

После «кризиса коксибов» и существенного изменения приоритетов оценки безопасности НПВП внимание многих мировых экспертов переместилось на напроксен.

Этот препарат, к сожалению, мало популярен в нашей стране, хотя в Западной Европе и США он используется очень широко, занимая позицию универсального препарата как для кратковременного лечения боли (в том числе как безрецептурное средство), так и для длительной симптоматической терапии хронических РЗ [5].

Напроксен был выведен на фармакологический рынок Европы в 1976 г. (через 2 года после диклофенака) фирмой «Syntex» под коммерческим названием «Напросин» и быстро завоевал доверие врачей и пациентов [31]. Многочисленные клинические исследования, которые проводились с середины

70-х годов XX в., доказали эффективность напроксена при всех клинических ситуациях, в которых целесообразно применять НПВП, начиная с мигрени и заканчивая хирургической болью. Так, напроксен успешно прошел сравнение с аспиринном, индометацином, пироксикамом и другими представителями этой лекарственной группы. При этом он не уступал препаратам контроля в эффективности или превосходил их и обладал существенно (и достоверно) лучшей переносимостью [32–39].

Напроксен доказал свой терапевтический потенциал и в анестезиологической практике, продемонстрировав хорошее обезболивающее и опиоид-сберегающее действие после хирургических вмешательств [40–42]. Кроме того, он прошел успешное сравнение с опиоидными анальгетиками. Так, в работе R. Simmons и соавт. изучалась эффективность напроксена и комбинированного опиоидного препарата декстропроксифена в сочетании с парацетамолом у 184 лиц

со спортивными травмами. К концу 7-дневного периода лечения напроксен показал не только лучший результат в плане обезболивания и восстановления функции, но и значительно меньшую частоту побочных эффектов [43].

Между тем наилучшим доказательством терапевтического потенциала этого препарата могут считаться современные масштабные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) VIGOR, SUCCESS-1 и TARGET, в которых напроксен выступил в роли средства активного контроля для различных НПВП. Суммарное число больных, получавших напроксен в этих трех исследованиях на протяжении 3–12 мес, составило 13 177. Во всех этих работах он не уступал по обезболивающему действию новым препаратам, обеспечивая снижение выраженности боли и улучшение общего самочувствия как минимум на 20–25% у большинства участников испытаний [44–46].

Однако вовсе не эффективность определяет современный интерес к напроксену. Его уникальность заключается в том, что, по результатам РКИ, наблюдательных и эпидемиологических исследований, напроксен демонстрирует наименьший в сравнении со всеми другими НПВП (за исключением аспирина) риск развития кардиоваскулярных катастроф [5].

Минимальный риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании напроксена может быть связан с тем, что он оказывает собственное антитромботическое влияние. Как показал ряд экспериментальных работ, этот препарат достаточно стойко связывает ЦОГ1 и подавляет синтез TxA_2 на длительный срок. Данный эффект близок к действию аспирина и наблюдается даже при использовании низких (безрецептурных) доз напроксена [47–50].

Как уже было сказано, главное доказательство относительной кардиобезопасности напроксена — данные клинических испытаний и опыт его применения в реальной клинической практике, отражением которого являются ретроспективные популяционные исследования.

Одна из последних работ, предусматривавшая сравнение риска кардиоваскулярных осложнений при использовании различных НПВП по данным клинических исследований, была выполнена S. Trelle и соавт. Они провели метаанализ 31 РКИ, участниками которых суммарно стали 116 429 пациентов с РЗ. Критерием оценки являлся риск развития инфаркта миокарда, инсульта и (интегральный и наиболее важный показатель!) риск гибели по кардиоваскулярным причинам. Последний параметр продемонстрировал явное преимущество напроксена — он оказался неблагоприятным для всех НПВП, кроме этого препарата: для целекоксиба ОР составил 2,07, ибупрофена — 2,39, диклофенака — 3,98, эторикоксиба — 4,07, а для напроксена — 0,98 (рис. 3) [51].

В приведенном выше метаанализе P. McGettigan и D. Henry [29] для напроксена в отличие от других НПВП было показано фактически полное отсутствие повышения риска кардиоваскулярных катастроф (ОР 0,97). Аналогично этому в популяционном исследовании E. Fosbil и соавт. [30] среди всех НПВП, используемых в Дании, лишь напроксен не ассоциировался с повышением риска фатального и нефатального инфаркта миокарда.

Отсутствие серьезного риска кардиоваскулярных осложнений при использовании напроксена продемонстрировали W. Ray и соавт. [52]. Авторы провели когортное ретроспективное исследование влияния различных НПВП на риск развития кардиоваскулярных осложнений в реальной

клинической практике. Материалом являлись данные электронных систем сбора медицинской информации штата Теннесси, США, и Великобритании (всего 48 566 больных, перенесших инфаркт миокарда, реваскуляризацию миокарда или эпизод нестабильной стенокардии). Прием напроксена (даже в дозе более 1000 мг) не повышал риск инфаркта, инсульта и коронарной смерти в сравнении с лицами, не принимавшими НПВП, — ОР 0,91 (0,78–1,06). Все другие НПВП отчетливо повышали риск кардиоваскулярных катастроф: ОР для ибупрофена — 1,67, диклофенака — 1,86, целекоксиба — 1,37, рофекоксиба — 1,46.

G. Gislason и соавт. сравнивали влияние различных НПВП на исход сердечной недостаточности. В исследуемую группу вошло 107 092 больных с данной патологией, внесенных в национальный регистр Дании с 1995 по 2004 г. Из них 36 354 за период наблюдения хотя бы 1 раз назначали НПВП. 60 974 (56,9%) больных умерли вследствие прогрессирования сердечной недостаточности. У лиц, принимавших любые НПВП, риск смерти оказался выше, чем у пациентов, не принимавших эти препараты. Однако напроксен демонстрировал минимальный риск — 1,22 (1,07–1,39) в сравнении с рофекоксибом (1,7), целекоксибом (1,75), ибупрофеном (1,31) и диклофенаком (2,08) [53].

Еще одним веским доказательством низкого кардиоваскулярного риска при использовании напроксена стало когортное исследование американских ученых C. Roumie и соавт. [54]. Исследуемую когорту составили 610 001 человек, из которых 84 752 страдали заболеваниями ССС. В этой подгруппе, представляющей по сути пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском, даже без использования НПВП частота инфаркта, инсульта и коронарной смерти была 28,3 эпизода на 1000 пациентов в год. Это почти в 4 раза больше, чем среди лиц, не имевших заболеваний ССС и не получавших НПВП (7,9 на 1000) или получавших эти лекарства (максимально 13,25 на 1000 принимавших индометацин). Очень показательно, что у лиц с максимальным риском осложнений использование напроксена в отличие от других НПВП ассоциировалось со снижением частоты кардиоваскулярных катастроф (22,66 на 1000 пациентов) [54].

В 2007 г. были опубликованы рекомендации по контролю мышечно-скелетной боли, разработанные Ассоциацией американских кардиологов (American Heart Association — АНА). Их целью являлось стремление снизить до минимума опасность сердечно-сосудистых осложнений при использовании анальгетиков. В качестве препарата первой линии был определен парацетамол. При его неэффективности следует использовать аспирин, трамадол и другие опиоидные анальгетики. Далее могут быть использованы салицилаты, а вопрос о назначении любых НПВП возможно рассмотреть лишь при неэффективности предыдущих назначений. Согласно данным рекомендациям, выбор НПВП следует начинать с напроксена — препарата, наиболее безопасного для ССС [55].

Последнее совещание экспертов Европейского сообщества ревматологов (EULAR) также признало применение напроксена в комбинации с ИПП наиболее приемлемым в тех случаях, когда вероятность развития осложнений со стороны ССС оценивается как высокая. Примечательно, что для упрощения выбора того или иного препарата данной группы с учетом наличия факторов риска (как сердечно-сосудистых, так и со стороны ЖКТ), было предложено использовать специальную компьютерную программу, в кото-

рую необходимо ввести соответствующие данные и тотчас получить рекомендацию по назначению [56].

Решение экспертов EULAR о необходимости применения напроксена в комбинации с ИПП указывает на главный недостаток препарата — достаточно высокий риск развития ЖКТ-осложнений. Хотя ранние клинические испытания показали, что напроксен лучше переносится, чем многие другие традиционные НПВП, реальная клиническая практика оказалась иной.

В 1996 г. были опубликованы данные метаанализа D. Henry и соавт. [57], касавшиеся сопоставления частоты ЖКТ-кровотечения на фоне применения различных традиционных НПВП (сНПВП тогда еще не вошли в клиническую практику). Согласно проведенным расчетам, минимальный риск кровотечения был отмечен при использовании ибупрофена. Приняв этот показатель за единицу, авторы оценили уровень опасности для всех других препаратов. В этом списке напроксен, к сожалению, занял далеко не лучшую позицию. Так, если риск ЖКТ-кровотечений на фоне приема диклофенака составил 2,3, аспирин — 4,8, то при использовании напроксена — 7. Правда, еще больший риск был отмечен для индометацина (8), пироксикама (9) и кетопрофена (10,3) [57].

Современные данные подтверждают высокий риск ЖКТ-осложнений при использовании напроксена. В декабре 2012 г. была опубликована работа J. Castellsague и соавт. [58], которые провели метаанализ 28 эпидемиологических исследований, выполненных с января 1980 г. по май 2011 г. и предусматривавших оценку развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Согласно полученным результатам, наименьший риск был отмечен для целекоксиба — ОР 1,45 (1,17 — 1,81) и ацеклофенака — 1,43 (0,65—3,15). ЖКТ-кровотечения существенно чаще возникали при использовании ибупрофена (1,84; 1,54—2,20), диклофенака (3,34; 2,79—3,99), мелоксикама (3,47; 2,19—5,50) и нимесулида (3,83; 3,2—4,6). Напроксен вошел в тройку препаратов, демонстрирующих наибольший риск: кетопрофен (3,92; 2,70—5,69), напроксен (4,1; 3,22—5,23) и индометацин (4,14; 2,19—5,90) [58].

Одной из последних работ, в которых было продемонстрировано существенное повышение риска ЖКТ-осложнений при использовании напроксена, является исследование американских ученых G. Singh и соавт. [59]. Используя Калифорнийскую медицинскую базу данных MediCal, они сравнили частоту опасных ЖКТ-осложнений у пациентов, принимавших разные дозы этого препарата. С 1999 по 2005 г. среди жителей Калифорнии было выявлено 688 424 пациента, которым назначали НПВП; 11 303 из них были госпитализированы из-за осложненных язв желудка и/или ДПК. Анализ осуществлялся с использованием соответствующего контроля (1:4, n=45 212). Оказалось, что риск гастроинтестинальных осложнений, которые развились на фоне приема напроксена, практически не зависел от его дозы. Для дозы 500 мг/сут ОР составил 2,51 (1,61—3,92), 750 мг/сут — 2,95 (2,34—3,73), а 1000 мг/сут — 3,1 (2,71—3,61) [59].

Таким образом, напроксен выделяется среди других НПВП тем, что в наименьшей степени повышает риск гибели от кардиоваскулярных причин. Это важнейшее преимущество, поскольку опасность сердечно-сосудистых осложнений сегодня рассматривается как принципиальный фактор, ограничивающий применение всего класса НПВП. Это тем более

важно, что пациенты с хроническими РЗ — в большинстве лица пожилого возраста, имеющие сопутствующие кардиоваскулярные заболевания. Для них напроксен может быть препаратом выбора, однако для его успешного применения должна быть решена проблема негативного влияния на ЖКТ.

Фиксированная комбинация напроксена и эзомепразола

Очевидно, переносимость напроксена можно существенно повысить, если вместе с этим препаратом назначить ИПП. Однако профилактика ЖКТ-осложнений эффективна лишь в том случае, если больные регулярно принимают назначенные им гастропротективные препараты. К сожалению, как показывает реальная клиническая практика, так бывает далеко не всегда. Пациенты, особенно пожилого возраста, склонны забывать принимать лекарства, если те не дают непосредственный эффект (в том числе, назначенные с профилактической целью). Кроме того, они достаточно часто отказываются от их использования по финансовым соображениям или из-за неудобств, связанных с необходимостью принимать, помимо НПВП, дополнительные лекарства («слишком много таблеток») [60, 61].

Иллюстрацией данной проблемы стало масштабное эпидемиологическое исследование, охватившее 618 684 потребителей НПВП в Великобритании, Голландии и Италии. Из них 117 307 (10,6%) получали нНПВП в комбинации с гастропротективными средствами, преимущественно ИПП. Оказалось, что 4,9% принимали ИПП лишь изредка (менее 20% времени, в течение которого использовали НПВП), 27% — достаточно регулярно (от 20 до 80% времени) и 68,1% — постоянно (более 80% времени). У больных, получавших ИПП, зафиксировано 339 эпизодов развития ЖКТ-язв и кровотечений. Как и ожидалось, непостоянный прием гастропротекторов существенно повышал риск возникновения этих опасных осложнений. Так, у тех, кто принимал их менее 20% всего времени использования НПВП, ЖКТ-осложнения возникали в 2,39 раза чаще, а у принимавших их от 20 до 80% времени — в 1,35 раза чаще, чем среди больных, аккуратно выполнявших назначения врачей [62].

Ключом к решению проблемы низкой приверженности больных гастропротективной терапии стало создание комбинированных препаратов, содержащих НПВП и ИПП. Таким препаратом является Вимово[™] — комбинация кишечнорастворимого напроксена 500 мг и быстрорастворимого эзомепразола 20 мг [63].

При создании нового препарата областью особого внимания, конечно, было взаимодействие его компонентов. Исследования, проведенные на биологических моделях и здоровых добровольцах, оказались удачными: напроксен и эзомепразол хорошо сочетаются и при совместном использовании не изменяют свои фармакологические свойства [63]. Так, в работе L. Wang-Smith и соавт. [64] проводилась оценка важнейших параметров фармакодинамики напроксена и эзомепразола при использовании этих препаратов в различных формах и сочетаниях: кишечнорастворимого напроксена 500 мг и быстрорастворимого эзомепразола 20 мг, аналогичного напроксена и кишечнорастворимых капсул эзомепразола, только напроксена и только кишечнорастворимого эзомепразола. Терапию всеми 4 вариантами проводили 40 здоровым добровольцам с перерывами в 12 дней. Как и предполагалось, комбинация эзомепразола и напрок-

сена не изменяла основные показатели фармакокинетики последнего $C_{\max}$ и площадь под кривой концентрация — время (AUC) в сравнении с приемом напроксена без ИПП за исключением несколько большего $t_{\max}$ — 5,3 и 3,5–4 ч соответственно. При этом фиксированная комбинация напроксена и эзомепразола обеспечивала более быстрое повышение концентрации ИПП в плазме, чем кишечнорастворимый эзомепразол ($t_{\max}$ — 0,45 и 2,5 ч) [64].

Р. Miner и соавт. [65] провели специальное исследование, в котором изучалась эффективность подавления желудочной секреции (по уровню внутрижелудочного pH) при использовании комбинации напроксена с 10, 20 и 30 мг быстрорастворимого и 20 мг кишечнорастворимого эзомепразола. Исследуемую группу составили 28 добровольцев, получавших одну из комбинаций лекарств на протяжении 9 дней. Затем в соответствии с перекрестным характером исследования добровольцы переходили к приему следующей комбинации. В итоге максимальный эффект наблюдался у больных, получавших быстрорастворимый эзомепразол 20 и 30 мг. Так, целевой безопасный уровень pH (>4), при котором риск пептического повреждения слизистой оболочки минимален, был достигнут у 76,5 и 71,4% добровольцев; при использовании 10 мг или кишечнорастворимой формы препарата этот показатель составил лишь 40,9 и 59,9%. Видимо, именно комбинация напроксена и 20 мг быстрорастворимого эзомепразола наиболее целесообразна с точки зрения достижения максимального уровня гастропротекции [65].

Как отмечено выше, многие больные, нуждающиеся в активном обезболивании, подвержены высокому кардиоваскулярному риску, что определяет необходимость антитромботической терапии. Поэтому сочетанный прием НПВП и антитромботических средств, чаще всего низких доз аспирина (НДА), наиболее распространен в клинической практике. Это может быть серьезной проблемой не только из-за повышения риска ЖКТ-кровотечений, но и потому, что между аспирином и НПВП может возникать нежелательное фармакологическое взаимодействие, приводящее к снижению антитромботического эффекта [66]. В то же время использование ИПП может влиять на фармакокинетику антитромботических средств. Хотя такая проблема в большей степени касается клопидогрела, она может обсуждаться и для НДА [67, 68].

В связи с этим вопрос о взаимодействии между аспирином и фиксированной комбинацией напроксена и эзомепразола требовал специального изучения. Для этого было проведено клиническое испытание с участием 32 здоровых добровольцев. Всем добровольцам был назначен аспирин в дозе 81 мг/сут, который они принимали в течение 10 дней. С 6-го дня исследования половина исследуемой группы начала получать новый препарат дважды в день, вторая половина — плацебо. Конечной точкой исследования являлась динамика концентрации TxB_2 — чувствительного маркера антитромботического эффекта аспирина. Оказалось, что и в основной, и в контрольной группе отмечалось одинаковое снижение концентрации TxB_2 . Так, если исходный уровень его составлял 10127,6 и 5644,9 пг/мл, то к 11-му дню исследования — 15,1 и 13,3 пг/мл, т. е. его синтез был подавлен на 99,6 и 99,1%. Таким образом, применение фиксированной комбинации напроксена и эзомепразола не снижает антитромботический потенциал аспирина [69].

Однако даже если экспериментальные работы основаны на большом материале и дают великолепные результаты, они не позволяют судить о реальных достоинствах лекарства. Главная проверка эффективности и безопасности нового препарата — клинические испытания, которые должны быть выполнены в четком соответствии с современными требованиями доказательной медицины, т. е. путем проведения РКИ.

Такую проверку Вимово™ успешно прошел. Важнейшим доказательством его преимуществ стали два масштабных 6-месячных РКИ (всего 854 пациентов), в которых сравнивалась безопасность фиксированной комбинации напроксена и эзомепразола и кишечнорастворимой формы напроксена [70]. Исследуемую группу составили больные с РЗ (преимущественно РА и ОА), нуждавшиеся в регулярном приеме НПВП на протяжении не менее полугода. Критерием отбора являлось наличие умеренного ЖКТ-риска: возраст старше 50 лет или наличие язвы в анамнезе у лиц более молодого возраста. При этом больные не были инфицированы *H. pylori* (или прошли успешную эрадикационную терапию). Важно отметить, что примерно 1/4 больных (n=201), помимо НПВП, получали низкие (менее 325 мг/сут) дозы аспирина.

Главной целью исследования была эндоскопическая оценка состояния верхних отделов ЖКТ. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводилась через 1, 3 и 6 мес после начала приема лекарств. Полученные результаты полностью оправдали надежды создателей нового лекарственного средства: применение фиксированной комбинации напроксена и эзомепразола обеспечило многократное снижение риска опасных ЖКТ-осложнений. Так, количество язв желудка (дефект слизистой оболочки более 3 мм с видимой глубиной) в основной группе в первом исследовании составило 4,1%, а во втором — 7,1%; при этом в контрольных группах язвы были выявлены у 23,1 и 24,3% больных соответственно ($p < 0,001$). Аналогично этому существенно реже возникали и язвы ДПК — 0,5 и 1% против 5,1 и 5,7% (см. рис. 1). Примечательно, что прием аспирина не влиял на эффективность гастропротекции: у принимавших фиксированную комбинацию напроксена и эзомепразола в сочетании с НДА частота язв желудка составила лишь 3%, в контрольной группе — 28,4% ($p < 0,001$).

Весьма характерное для негативного влияния НПВП, менее глубокое, но гораздо более частое повреждение слизистой оболочки желудка и ДПК — эрозии, также значительно реже выявлялось у пациентов, получавших комбинированный препарат. Так, в первом исследовании их частота составила (соотношение эрозий желудка/ДПК) — 20,6/1,8%, во втором — 18,1/2,4%, в контрольной группе — соответственно 37,5/13,9% и 38,6/9,5% ($p < 0,001$).

Предметом специального рассмотрения в обоих исследованиях стала частота субъективных симптомов со стороны ЖКТ. Это принципиальный момент, касающийся переносимости НПВП, поскольку, как было указано выше, именно развитие диспепсии определяет оценку безопасности этих препаратов со стороны пациентов и является наиболее частой причиной прерывания их приема. Для точного анализа субъективных симптомов со стороны ЖКТ были использованы два классических инструмента — шкала SODA (Severity of Dyspepsia Assessment — оценка выраженности диспепсии) и OTE-DP (Overall Treatment Evaluation of Dyspepsia — общая оценка лечения диспепсии). Шкала

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

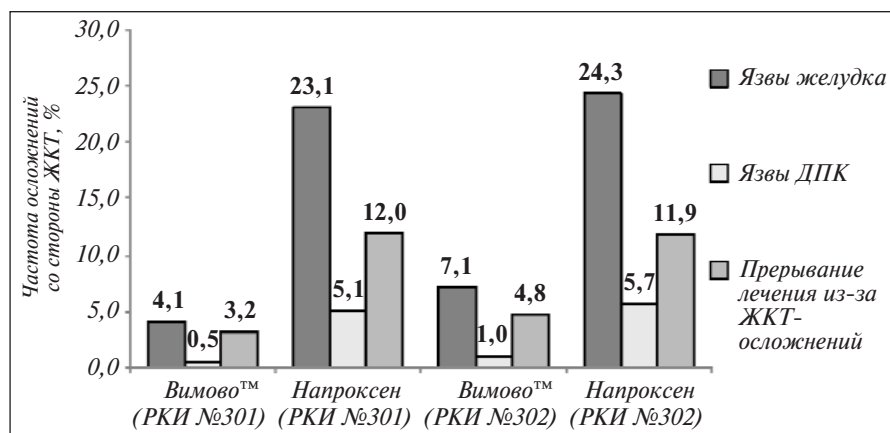


Рис. 4. Сравнение безопасности Вимово™ и напроксена в двух идентичных 6-месячных исследованиях [67]

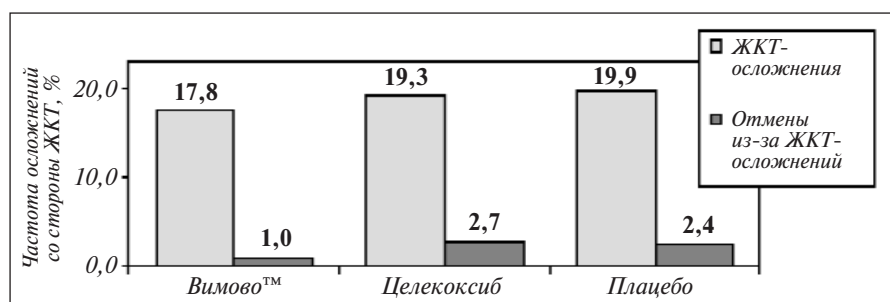


Рис. 5. Сравнение безопасности Вимово™ и целекоксиба в двух идентичных 12-недельных исследованиях [69]

SODA, содержащая 17 опросников, заполнялась через 1, 3 и 6 мес после начала терапии, ОТЕ-DR — в начале и конце исследования. По всем параметрам — меньшей выраженности гастралгии, неболевых проявлений диспепсии (тошнота, чувство тяжести), симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, а также их облегчению на фоне лечения — комбинированная форма напроксена существенно превосходила препарат контроля. Так, в двух исследованиях у пациентов, получавших фиксированную комбинацию напроксена и эзомепразола, оценка гастралгии уменьшилась на 6,61 и 2,84 пункта в сравнении с 0,16 и 0,08 пункта у лиц, получавших только напроксен ($p=0,001$ и $p=0,004$). Аналогичная картина отмечалась по неболевым симптомам: динамика на 2,18 и 1,11 пункта и 0,47 и 0,11 пункта соответственно. Удовлетворенность лечением (уменьшение диспепсии) в основных группах составила 3,36 и 1,88 пункта, в то время как в контрольных — лишь 0,87 и 0,47. Опросник ОТЕ-DR также показал преимущества Вимово™ — при его использовании отмечалось достоверно большее облегчение симптомов диспепсии, чем при приеме только напроксена.

Какие-либо иные осложнения, которые в частности можно было бы связать с приемом ИПП, возникали в основных и контрольных группах с одинаковой частотой. Так, отсутствовала достоверная разница в частоте инфекционных осложнений, неврологических, мышечно-скелетных и респираторных расстройств и т. д. В итоге добавление эзомепразола к напроксену существенно снижало риск развития осложнений со стороны ЖКТ, но не приводило к каким-либо иным осложнениям, которые редко, но все же могут возникать

на фоне мощного подавления желудочной секреции.

В целом переносимость фиксированной комбинации напроксена и эзомепразола оказалась существенно выше, чем только напроксена: число отмен из-за побочных эффектов составило в основных группах 3,2 и 4,8%, в контрольных — 12 и 11,9 ($p<0,001$; рис. 4).

Вторым этапом изучения достоинств Вимово™ стало его сравнение с селективным ЦОГ2-ингибитором целекоксибом. Этот препарат по праву считается наиболее безопасным среди всех НПВП в отношении риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ. Серия масштабных РКИ, соответствующие метаанализы, когортные наблюдательные и эпидемиологические исследования четко подтверждают относительно низкую (в сопоставлении с другими НПВП) частоту ЖКТ-кровотечений, язв и диспепсии, возникающих при приеме целекоксиба. Более того, в недавнем 6-месячном исследовании CONDOR ($n=4481$) было продемонстрировано существенное преимущество целекоксиба в плане безопасности в сравнении с комбинацией диклофенака и омепразола [71].

Сравнение фиксированной комбинации напроксена и эзомепразола с целекоксибом проводилось в рамках двух идентичных по плану 12-недельных РКИ ($n=619$ и $n=610$), включавших пациентов с ОА коленных суставов, которым были назначены Вимово™ (по 1 таблетке 2 раза в день), целекоксиб 200 мг/сут или плацебо. Согласно полученным данным, новый препарат не уступал по эффективности препарату сравнения. Так, динамика индекса WOMAC (оценка боли и функции суставов) оказалась практически идентичной в группах, получавших новый препарат и целекоксиб, не было разницы и в оценке самочувствия больными (см. рис. 2). Что касается переносимости, она была лучше (недостоверно) при использовании комбинированного препарата. Частота отмен из-за ЖКТ-осложнений на фоне приема Вимово™, целекоксиба и плацебо составила в первом исследовании 1,2; 1,6 и 2,4%, а во втором — 0,8; 3,7 и 2,5% соответственно (рис. 5) [72].

Уже проведено исследование, в котором продемонстрированы перспективы применения фиксированной комбинации напроксена и эзомепразола в реальной клинической практике. Это открытое исследование М. Sostek и соавт. [73], включившее 239 больных РА, ОА и другими РЗ, нуждающихся в регулярном приеме НПВП, но при этом подверженных высокому риску ЖКТ-осложнений. Целью испытания стала оценка безопасности фиксированной комбинации напроксена и эзомепразола у 135 больных, получавших ее в течение года. Оказалось, что 12-месячный непрерывный прием нового препарата не привел к нарастанию частоты побочных эффектов в сравнении с исходным уровнем.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Если до начала терапии проблемы со стороны ЖКТ и ССС были выявлены у 18,8 и 6,3% пациентов (у подавляющего большинства — диспепсия и артериальная гипертензия), то через год — у 16,3 и 5,2% [73].

Таким образом, данные клинических исследований свидетельствуют о том, что новый препарат Вимово™ является действенным обезболивающим и противовоспалительным средством, обладающим хорошей ЖКТ-переносимостью. Конечно, при его использовании следует учитывать общие ограничения и противопоказания, существующие для НПВП и ИПП. В частности, поскольку их метаболизм происходит в печени, прием фиксированной комбинации напроксена и эзомепразола при тяжелом поражении этого органа (печеночная недостаточность) противопоказан. Точно так же противопоказанием является почечная недостаточность при уровне клиренса креатинина <30 мл/мин. Эзомепразол при длительном использовании не вызывает существенного нарастания частоты специфических осложнений, таких как эндокринные нарушения или развитие диспластических изменений слизистой оболочки желудка [10, 11]. Однако следует учитывать, что применение ИПП может сопровождаться развитием ряда классспецифических побочных эффектов. Хотя в подавляющем большинстве случаев эти лекарства переносятся очень хорошо и не вызывают серьезных осложнений даже при длительном приеме высоких доз, тем не менее их использование ассоциируется с определенным повышением риска развития кишечных инфекций, внебольничной пневмонии, изменением метаболизма некоторых лекарств (в частности, клопидогрела и метотрексата). Кроме того, в последние годы обсуждается вопрос о возможном негативном влиянии длительного (многолетнего) приема ИПП на прогрессирование постменопаузального остеопороза и повышение риска остеопоротических переломов [74].

Тем не менее ИПП являются единственно приемлемым на сегодняшний день инструментом эффективной профилактики серьезных осложнений со стороны ЖКТ, которые могут возникать в самые ранние сроки приема НПВП и представляют явную угрозу жизни. Очевидная польза для больного, которую обеспечивает применение ИПП, существенно «перевешивает» риск редких осложнений, связанных с этими препаратами.

Таким образом, новое лекарство вполне удовлетворяет современным требованиям безопасного применения НПВП, определенным последним совещанием экспертов

EULAR [56], поскольку входящий в его состав напроксен — эффективный обезболивающий препарат, доказавший свой терапевтический потенциал в роли как ургентного анальгетика, так и средства для длительного лечения хронической боли. По данным клинических и эпидемиологических исследований, он характеризуется наименьшим среди всех НПВП риском развития кардиоваскулярных осложнений. Второй компонент, эзомепразол, решает проблему ЖКТ-осложнений, которые могут возникнуть на фоне приема традиционного НПВП. Данная лекарственная форма удобна в использовании и позволяет улучшить приверженность больных профилактическому использованию гастропротекторов. Поэтому Вимово™ может рассматриваться как средство выбора у больных ОА, РА и АС, нуждающихся в активном обезболивании и имеющих факторы риска осложнений со стороны ЖКТ.

Заключение

- Современная концепция безопасного применения НПВП — снижение риска осложнений со стороны как ЖКТ, так и ССС.
- По данным клинических испытаний и популяционных исследований, среди всех НПВП (кроме аспирина) наименьший риск кардиоваскулярных катастроф установлен для напроксена.
- Напроксен — представитель традиционных нНПВП, широко используемый во всем мире более 35 лет и доказавший эффективность как при купировании острой боли (в том числе при травмах и после хирургических операций), так и при длительной симптоматической терапии РЗ.
- Основным недостатком напроксена является риск развития осложнений со стороны ЖКТ, однако он может быть существенно снижен при назначении ИПП. Таким препаратом является эзомепразол, доказавший эффективность в качестве средства для профилактики развития язв, кровотечения и диспепсии на фоне приема НПВП.
- Фиксированная комбинация кишечнорастворимого напроксена и быстрорастворимого эзомепразола (Вимово™) является новой формой НПВП, существенно повышающей приверженность пациентов профилактической терапии и позволяющей свести к минимуму опасность осложнений со стороны ЖКТ, в том числе у получающих низкие дозы аспирина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клин фармакол тер 2003;12(1):64–9.
2. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. Curr Rheum Rep 2013;15(1):300.
3. Van der Laar M., Pergolizzi J., Mellinghoff H. et al. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs. Open Rheum J 2012;6:320–30.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000;142 с.
5. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
6. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs — nice or necessary? Rew Gastroenterol Dis 2004;4:33–41.
7. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2004;50:2433–40.
8. Сорокская В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных с ревматическими заболеваниями. Науч-практич ревматол 2005;4:34–8.
9. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. Тер арх 2008;5:62–6.
10. Saccar C. The pharmacology of esomeprazole and its role in gastric acid related diseases. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009;5(9):1113–24.
11. McKeage K., Blick S., Croxtall J. et al.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Esomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. *Drugs* 2008;68(11):1571–607.
12. Scheiman J., Yeomans N., Talley N. et al. Prevention of ulcer by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs or COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701–10.
 13. Chan F., Wong V., Suen B. et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomized trial. *Lancet* 2007;369:1621–6.
 14. Hawkey C., Talley N., Yemans N. et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1028–36.
 15. Simon D., Botting R., Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56:387–437.
 16. Grosser T., Fries S., Fitzgerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges an opportunities. *J Clin Invest* 2006;116:41.
 17. Hochman J., Shah N. What Price Pain Relief? *Circulation* 2006;113:2868–70.
 18. Hermann M. Cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Rheum Rep* 2009;11(1):31–5.
 19. Cannon C., Curtis S., Fitzgerald G., et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet* 2006;18,368(9549):1771–81.
 20. Wang P., Avorn J., Brookhart M. et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension* 2005;46(2):273–9.
 21. Алексеева Л.И., Верткин А.Л., Иванов В.С. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *РМЖ* 2008;16(7):476–81.
 22. Lanas A., Tornero J., Zamorano J. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1453–8.
 23. Ziegler S., Huscher D., Karberg K. et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centers. *ARD* 2010;69:1803–8.
 24. Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В. Волггарен в практике ревматолога. *РМЖ* 2007;15(26):1987–91.
 25. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. *РМЖ* 2006;15:1073–8.
 26. Brun J., Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of the problem. *Am J Med* 2001;110:12–3.
 27. Hollenz M., Stolte M., Leodolter A., Labenz J. NSAID-associated dyspepsia and ulcers: a prospective cohort study in primary care. *Dig Dis* 2006;24(1–2):189–94.
 28. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Корешков Г.Г. НПВП-индуцированная диспепсия: распространенность и возможность медикаментозной коррекции. *Науч.-практич ревматол* 2003;5:76–8.
 29. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006;296:1633–44.
 30. Fosbil E., Folke F., Jacobsen S. et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs among Healthy Individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:395–405.
 31. Runkel R., Chaplin M., Boost G. et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects. *J Pharm Sci* 1972;61(5):703–8.
 32. Aeidler H. Clinical results of a multicentral double-blind examination of naproxen compared to indomethacin in chronic rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and osteoarthritis. *Arzneimittelforschung* 1975;25(2A):315–8.
 33. Bowers D., Dyer H., Fosdick W. et al. Naproxen in rheumatoid arthritis. A controlled trial. *Ann Int Med* 1975;83(4):470–5.
 34. Clarke A. A Double-blind comparison of naproxen against indometacin in osteoarthritis. *Arzneimittelforschung* 1975;25(2A):302–4.
 35. Castles J., Moore T., Vaughan J. et al. Multicenter comparison of naproxen and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Arch Int Med* 1978;138(3):362–6.
 36. Blechman W., Willkens R., Boncaldo G. et al. Naproxen in osteoarthritis. Double-blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1978;37(1):80–4.
 37. Melton J. 3rd, Lussier A., Ward J. et al. Naproxen vs aspirin in osteoarthritis of the hip and knee. *J Rheum* 1978;5(3):338–46.
 38. Martinez-Lavin M., Holman K., Smyth C., Vaughan J. A comparison of naproxen, indomethacin and aspirin in osteoarthritis. *J Rheum* 1980;7(5):711–6.
 39. Björkenheim J., Helland J., Peltonen J. A double-blind crossover evaluation of naproxen and piroxicam in osteoarthritis of hip or knee. *J Int Med Res* 1985;13(5):263–9.
 40. Dunn T., Clark V., Jones G. Preoperative oral naproxen for pain relief after day-case laparoscopic sterilization. *Br J Anaesth* 1995;75(1):12–4.
 41. Comfort V., Code W., Rooney M., Yip R. Naproxen premedication reduces postoperative tubal ligation pain. *Can J Anaesth* 1992;39(4):349–52.
 42. Code W., Yip R., Rooney M. et al. Preoperative naproxen sodium reduces post-operative pain following arthroscopic knee surgery. *Can J Anaesth* 1994;41(2):98–101.
 43. Simmons R., Owen S., Abbott C. et al. Naproxen sodium and paracetamol/dextro-propoxyphene in sports injuries – a multicentre comparative study. *Br J Sports Med* 1982;16(2):91–5.
 44. Singh G., Fort J., Goldstein J. et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Med* 2006;119:255–66.
 45. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000;23,343(21):1520–8.
 46. Farkouh M., Kirshner H., Harrington R. et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:675–84.
 47. Capone M., Tacconelli S., Sciulli M. et al. Human pharmacology of naproxen sodium. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;322(2):453–60.
 48. Van Hecken A., Schwartz J., Depre M. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40(10):1109–20.
 49. Hinz B., Cheremina O., Besz D. et al. Impact of naproxen sodium at over-the-counter doses on cyclooxygenase isoforms in human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(4):180–6.
 50. Schiff M., Hochberg M., Oldenhof J., Brune K. Platelet inhibitory effects of OTC doses of naproxen sodium compared with prescription dose naproxen sodium and low-dose aspirin. *Curr Med Res Opin* 2009;25(10):2471–7.
 51. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:7086 doi:10.1136.
 52. Ray W., Varas-Lorenzo C., Chung C. et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(3):155–63.
 53. Gislason G., Rasmussen J., Abildstrom S. et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Int Med* 2009;169(2):141–9.
 54. Roumie C., Choma N., Kaltenbach L. et al. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events—stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease.

Pharmacoevid Drug Saf
2009;18(11):1053–63.

55. Antman E., Bennett J., Daugherty A. et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2007;115:1634–42.
56. Burmester G., Lanas A., Biasucci L. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):818–22.
57. Henry D., Lim L., Garcia Rodriguez L. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563–6.
58. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35(12):1127–46.
59. Singh G., Mannalithara A., Sehgal A. et al. The Risk of Complicated Gastroduodenal Ulcers with Naproxen Is Dose-Dependent. *Arthr Rheum* 2010;62(10):926.
60. Smalley W., Stein C., Arbogast P. et al. Underutilization of gastroprotective measures in patients receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthr Rheum* 2002;46:2195–200.
61. Sturkenboom M., Burke T., Dieleman J. et al. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(Suppl 3):23–31.
62. Van Soest E., Valkhoff V., Mazzaglia G. et al. Suboptimal gastroprotective coverage of

NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. *Gut*. 2011 Jun 2. Epub ahead of print.

63. Roberts D., Miner P. Safety aspects and rational use of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease. *Drug Health Patient Saf* 2011;3:1–8.
64. Wang-Smith L., Fort J., Zhang Y., Sostek M. Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of a Fixed-Dose Combination of Enteric-Coated Naproxen and Non-Enteric-Coated Esomeprazole Magnesium. *J Clin Pharmacol*. 2011 May 31. Epub ahead of print.
65. Miner P. Jr., Plachetka J., Orlemans E. et al. Clinical trial: evaluation of gastric acid suppression with three doses of immediate-release esomeprazole in the fixed-dose combination of PN 400 (naproxen/esomeprazole magnesium) compared with naproxen 500 mg and enteric-coated esomeprazole 20 mg: a randomized, open-label, Phase I study in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(3):414–24.
66. Gladding P., Webster M., Farrell H. et al. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2008;101(7):1060–3.
67. Sibbing D., Morath T., Stegherr J. et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101(4):714–9.
68. Scheiman J., Devereaux P., Herlitz J. et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsali-

cyclic acid: a randomized, controlled trial (OBERON). *Heart* 2011;97(10):797–802.

69. Angiolillo D., Hwang C., Datto C., Sostek M. Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the antiplatelet effects of naproxen and esomeprazole magnesium (VIMOVOE) and concomitant low-dose aspirin. New Orleans, LA, USA: ACC, 2011.
70. Goldstein J., Hochberg M., Fort J. et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(3):401–13.
71. Chan F., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomized trial. *Lancet* 2010;376:173–9.
72. Hochberg M., Fort J., Svensson O. et al. Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials. *Curr Med Res Opin* 2011;27(6):1243–53.
73. Sostek M., Fort J., Estborn L. et al. Long-term safety of naproxen and esomeprazole magnesium fixed-dose combination: phase III study in patients at risk for NSAID-associated gastric ulcers. *Curr Med Res Opin* 2011;27(4):847–54.
74. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения. *Экспер клин гастроэнтерол* 2009;2:104–14.