

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 И «ЗАЩИЩЕННЫЕ» НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ДВА МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Каратеев А.Е.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — незаменимый инструмент контроля острой и хронической боли. Они широко используются при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, а также для купирования боли после травм и оперативных вмешательств. К сожалению, НПВП могут давать ряд класс-специфических побочных эффектов, прежде всего оказывая действие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и сердечно-сосудистую систему (ССС) [1]. Наиболее известным осложнением является **НПВП-гастропатия**, которая проявляется развитием язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), кровотечением, перфорацией и нарушением проходимости ЖКТ. Профилактика НПВП-гастропатии опирается на 2 основных метода: переход на новые, более безопасные препараты или назначение совместно с НПВП мощных противоязвенных препаратов.

Применение коксибов как метод профилактики желудочно-кишечных осложнений. Основным достоинством «коксибов» (от англ. аббревиатуры COX) — ингибиторов активности циклооксигеназы (ЦОГ) — является избирательность воздействия на разные формы ЦОГ: в терапевтических дозах они практически не влияют на физиологический фермент ЦОГ-1, подавляя лишь его индуцируемую разновидность ЦОГ-2. Это уменьшает негативное влияние НПВП на защитный потенциал слизистой оболочки ЖКТ и уменьшает вероятность ее повреждения.

В России семейство коксибов представлено двумя препаратами — целекоксибом и эторикоксибом, которые прошли серьезную проверку для доказательства преимущества в сравнении с неселективными ингибиторами ЦОГ-2 (н-НПВП) [1].

Безопасность целекоксиба подтверждают 2 масштабных рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) — CLASS и SUCCESS-1 [2, 3]. В первом из них целекоксиб (800 мг/сут), а также препараты сравнения — диклофенак (150 мг/сут) и ибупрофен (2400 мг/сут), были назначены на 6 мес приблизительно 8000 больным ревматоидным артритом (РА) и остеоартрозом (ОА). По показаниям могли назначаться низкие дозы аспирина — НДА (325 мг/сут и менее), который в итоге получали около 20% участников. Суммарно се-

рьезные желудочно-кишечные осложнения возникли у 0,76% больных, получавших целекоксиб, и у 1,45% пациентов в группе активного контроля. Это различие оказалось статистически недостоверным, однако оно было достоверным у лиц, не получавших НДА: 0,44% против 1,27% ($p < 0,05$). В 3-месячное РКИ SUCCESS-1 были включены только больные ОА, которые получали целекоксиб в дозе 200 или 400 мг ($n = 8800$), а также диклофенак (100 мг) или напроксен (1000 мг) ($n = 4394$). НДА применяли гораздо реже (7,1%), поэтому результаты были однозначны: желудочно-кишечные кровотечения и перфорации язв были выявлены у 2 и 7 больных ($p = 0,008$).

Низкий риск желудочно-кишечных осложнений при использовании целекоксиба подтверждает метаанализ 31 РКИ (суммарно 39 605 больных): опасные желудочно-кишечные осложнения на фоне приема этого препарата возникли более чем в 2 раза реже, чем в контроле (0,4% и 0,9% соответственно) [4].

Преимущества целекоксиба показали 2 РКИ (3 и 6 мес, $n = 1059$), в которых изучали динамику эндоскопической картины верхних отделов ЖКТ на фоне приема этого препарата (400 мг), напроксена (1000 мг) и диклофенака (150 мг/сут). В итоге язвы желудка/ДПК возникли у 4 и 25% ($p = 0,001$) и 4 и 15% ($p = 0,001$) соответственно [5, 6].

В последнее время при оценке негативного влияния НПВП на ЖКТ все большее внимание уделяют риску развития патологии тонкой кишки с повышением ее проницаемости и хроническим воспалением, связанным с проникновением в кишечную стенку бактерий или их компонентов, содержащихся в химусе (НПВП-энтеропатия). Это осложнение может проявиться тяжелыми кровотечениями, перфорацией и стриктурами; однако наиболее характерный его признак — субклиническая кровопотеря, приводящая к развитию хронической железодефицитной анемии (ЖДА). Последняя существенно ухудшает состояние пациентов, уменьшая кислородную емкость крови и устойчивость к нагрузкам, что в конечном счете определяет повышение риска кардиоваскулярных катастроф [7].

Комплексный подход к оценке желудочно-кишечных осложнений был использован G. Singh и соавт.,

которые провели метаанализ 52 РКИ ($n = 51\,048$), в которых целекоксиб сравнивали с плацебо и н-НПВП. Суммарно частота желудочно-кишечных кровотечений, перфорации, язвы желудка и ДПК, а также ЖДА составила на фоне приема целекоксиба 1,8%. Этот показатель был недостоверно выше, чем при приеме плацебо (1,2%), но гораздо ниже, чем при использовании н-НПВП (5,3%, $p < 0,0001$) [8].

Суммарная оценка влияния НПВП на ЖКТ проведена в РКИ CONDOR. В ходе этого исследования 4481 больной РА или ОА с высоким риском НПВП-гастропатии, не инфицированный *Helicobacter pylori*, в течение 6 мес принимал целекоксиб (400 мг) или диклофенак (150 мг/сут) и омепразол (20 мг/сут). Число серьезных желудочно-кишечных осложнений при использовании комбинации диклофенака и омепразола оказалось достоверно больше, чем при использовании целекоксиба: язвы желудка/ДПК возникли у 20 и 5 больных, ЖДА — у 77 и 15, а отмена лечения из-за осложнений потребовалась у 8% и 6% больных соответственно ($p < 0,001$) [9].

Еще одним подтверждением относительной безопасности целекоксиба для состояния тонкой кишки стала работа J. Goldstein и соавт. [10], основанная на применении методики видеокапсульной эндоскопии. В ходе этого испытания 356 добровольцев в течение 2 нед получали целекоксиб (400 мг), напроксен (1000 мг) в сочетании с омепразолом (20 мг) или плацебо. Различий влияния на состояние верхних отделов ЖКТ между группами не было, но в отношении поражения тонкой кишки ситуация оказалась иной. В группе целекоксиба число пациентов с повреждением слизистой оболочки тонкой кишки было достоверно меньше, чем в группе напроксена (16 и 55%, $p < 0,001$), хотя и больше, чем в группе плацебо (7%) [10].

Новым подтверждением преимуществ целекоксиба стало исследование GI-REASONS, в ходе которого безопасность этого препарата оценивалась у 4035 больных ОА, получавших его в течение 6 мес. Контроль составили 4032 больных ОА, которым были назначены раз-

личные н-НПВП. Особенности этой работы стали учет инфицированности *H. pylori* (этот микроорганизм выявлен приблизительно у 33,6% участников), разрешение использовать ингибиторы протонной помпы (ИПП) и блокаторы H_2 -рецепторов (их получали 22,4% и 23,8% больных) и исключение приема НДА. Основным критерием безопасности была частота желудочно-кишечных осложнений, включая эпизоды снижения уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл, которые можно было связать с повреждением слизистой оболочки ЖКТ. Клинически значимые желудочно-кишечные осложнения при использовании целекоксиба возникала достоверно реже (1,3% и 2,4% соответственно, $p < 0,001$) [11] (рис. 1).

Исследование GI-REASONS, как и CONDOR, четко подтверждает большую безопасность целекоксиба в сравнении с традиционными НПВП, в том числе в ситуациях, моделирующих реальную клиническую практику.

Эторикоксиб, как и целекоксиб, был создан для повышения безопасности терапии НПВП. Он стал на сегодняшний день конечной точкой развития концепции селективных ингибиторов ЦОГ-2: соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 для эторикоксиба составляет около 100, в то время как для целекоксиба — лишь около 6 [12].

Первые исследования однозначно подтверждали высокий уровень безопасности эторикоксиба. Так, метаанализ РКИ, законченных к 2003 г., в которых сравнивали эторикоксиб и н-НПВП ($n = 5441$), показал существенно меньшую частоту опасных желудочно-кишечных осложнений при использовании нового препарата. Общая частота кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв на фоне приема эторикоксиба (60—120 мг) составила 1,24%, при использовании препаратов сравнения (диклофенак, напроксен, ибупрофен) — 2,48% ($p < 0,001$) [13].

Серьезным доказательством большей безопасности эторикоксиба стало 2 масштабных 12-недельных РКИ ($n = 742$ и $n = 680$), в которых оценивали частоту развития эндоскопических язв верхних отделов ЖКТ у больных РА и ОА, принимавших эторикоксиб (120 мг), ибупрофен (2400 мг), напроксен (1000 мг) или плацебо. Указанное осложнение на фоне приема эторикоксиба отмечено у 8,1 и 7,4% больных, т. е. более чем в 2 раза реже, чем при приеме н-НПВП (17 и 25,3%, $p < 0,001$), хотя и чаще, чем при использовании плацебо (1,9 и 1,4%) [14].

Четкая линия доказательств преимущества эторикоксиба, однако, была нарушена после публикации результатов MEDAL, самого большого на сегодняшний день РКИ НПВП. Главной целью этого исследования было доказать, что эторикоксиб не более опасен для ССС, чем традиционные НПВП. Участником MEDAL стал 34 701 пациент с ОА и РА, которые в течение не менее 1,5 года получали эторикоксиб (60 или 90 мг) или диклофенак (150 мг/сут). При этом больные при наличии показаний могли использовать ИПП и НДА. В ито-

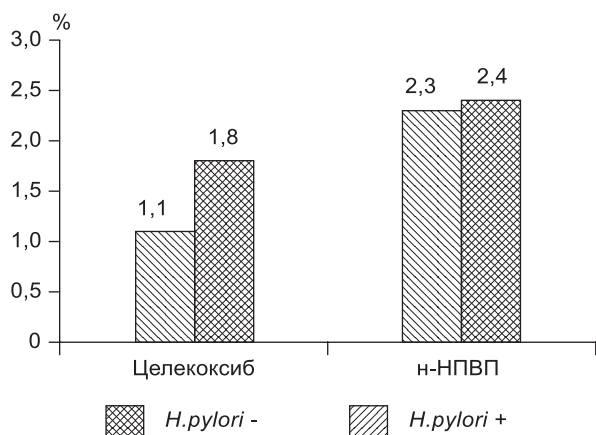


Рис. 1. Частота серьезных желудочно-кишечных осложнений, включая снижение уровня гемоглобина более 20 г/л, на фоне 6-месячного приема целекоксиба и традиционных НПВП, в зависимости от инфицированности *H. pylori*: РКИ GI-REASONS ($n = 8067$) [11].

ге главный результат был достигнут: число кардиоваскулярных катастроф (включая летальный исход) при использовании эторикоксиба и диклофенака оказалось практически одинаковым [15].

Вместе с тем данные по частоте серьезных желудочно-кишечных осложнений стали для организаторов MIDAL неприятным сюрпризом. Хотя их суммарная частота при использовании эторикоксиба была существенно ниже, чем при применении диклофенака (1 и 1,4%, $p < 0,001$), число эпизодов желудочно-кишечных кровотечений оказалось фактически равным — 0,3 и 0,32 эпизода на 100 пациентов в год. При этом одинаковая частота желудочно-кишечных кровотечений наблюдалась независимо от сопутствующего приема НДА и ИППИ [16]. Столь же трудно объяснить другой результат MEDAL. Оказалось, что частота побочных эффектов в дистальных отделах ЖКТ (таких, как кишечное кровотечение) при приеме эторикоксиба и диклофенака практически не различалась — 0,32 и 0,38 эпизода на 100 пациентов в год [17].

Тем не менее нельзя сказать, что результаты MEDAL полностью зачеркивают данные предыдущих работ, но они заставляют думать, что нам известны далеко не все аспекты развития желудочно-кишечных осложнений, связанных с приемом НПВП, и что при их длительном приеме могут начать действовать патогенетические факторы, не значимые при их относительно кратковременном использовании.

Таким образом, имеются веские основания говорить о значительном снижении риска серьезных желудочно-кишечных осложнений и лучшей переносимости коксибов (целекоксиба и эторикоксиба) в сравнении с н-НПВП. Доказательства преимущества целекоксиба при этом представляются более четкими; препарат показал себя безопаснее в отношении осложнений не только в верхних, но и в нижележащих отделах ЖКТ [1].

Низкий риск желудочно-кишечных осложнений при использовании целекоксиба подтверждают данные популяционных исследований. В конце 2012 г. был опубликован метаанализ 28 эпидемиологических работ (выполненных с 1980 по 2011 г.), в которых оценивали развитие желудочно-кишечных осложнений при использовании различных НПВП. Целекоксиб демонстрировал минимальный относительный риск (RR) желудочно-кишечных осложнений — 1,45; опасность была явно выше при использовании ибупрофена (1,84), диклофенака (3,34), мелоксикама (3,47), нимесулида (3,83), кетопрофена (3,92), напроксена (4,1) и индометацина (4,14). Столь же низкий риск желудочно-кишечных осложнений, как у целекоксиба, авторы настоящего исследования определили и для одного из представителей традиционных НПВП — ацеклофенака (1,43) [18].

Целекоксиб при всех его достоинствах, однако, далек от идеала. При наличии высокого риска (в частности, у пациентов, имевших осложненные язвы или принимающих НДА) он может вызывать серьезные желудочно-кишечные осложнения. В этом плане весьма

показательны данные F. Chen и соавт. [19]. Участником этого исследования стал 441 пациент с ревматическими заболеваниями, у которых в анамнезе отмечалось серьезное кровотечение из язв верхних отделов ЖКТ, возникших на фоне приема НПВП. После успешного заживления язв и эрадикации *H. pylori* все больные в течение 12 мес получали целекоксиб (400 мг/сут) либо без дополнительной профилактики, либо в комбинации с эзомепразолом (20 мг). За период наблюдения рецидив кровотечения возник у 8,9% больных, принимавших только целекоксиб, и ни у одного из пациентов, получавших целекоксиб с эзомепразолом [19].

Главным же недостатком целекоксиба и эторикоксиба является принадлежность к высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2 — той разновидности НПВП, благодаря которой мировое медицинское сообщество узнало, что НПВП могут вызывать кардиоваскулярные осложнения [1, 20].

Так, результаты исследования MEDAL, хотя и не показали увеличения числа кардиоваскулярных катастроф при использовании эторикоксиба, однако выявили его определенно негативное влияние на прогрессирование артериальной гипертензии [15]. Кроме того, популяционные исследования и метаанализ РКИ свидетельствуют о существенном кардиоваскулярном риске, связанном с применением этого препарата [20].

Следует отметить, что многие эксперты считают целекоксиб в отличие от других коксибов достаточно безопасным для ССС. Этот факт подтверждает серия популяционных исследований, которые были рассмотрены в известном систематическом обзоре (включающем метаанализ) P. McGettigan и D. Henry [20]. Авторы оценили данные 30 исследований случай—контроль, включавших 184 946 больных с кардиоваскулярными осложнениями, и 21 когортного исследования (в которые суммарно входило более 2,7 млн пациентов), выполненных к 2011 г. Суммарный риск кардиоваскулярных осложнений (RR) при использовании целекоксиба составил 1,17 (1,08—1,27); это было несколько больше, чем на фоне напроксена 1,09 (1,02—1,16) и равно таковому при применении ибупрофена — 1,18 (1,11—1,25). При использовании других НПВП этот показатель оказался хуже — 1,20 (1,07—1,33) для мелоксикама, 1,30 (1,19—1,41) для индометацина, 1,40 (1,27—1,55) для диклофенака и 2,05 (1,45—2,88) для эторикоксиба [20].

Нельзя, однако, игнорировать ряд серьезных исследований, свидетельствующих, что целекоксиб может повышать риск кардиоваскулярных катастроф. Так, в 2011 г. S. Trelle и соавт. [21] опубликовали результаты метаанализа 31 РКИ (суммарно 116 429 больных), в котором изучали безопасность целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба; контролем служили различные н-НПВП, а также плацебо. Критерием оценки являлся риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти вследствие кардиоваскулярных осложнений. В соответствии с полученными данными риск развития инфаркта миокарда на фоне

приема целекоксиба оказался выше, чем при приеме эторикоксиба (OR 1,35 и 0,75), а также препаратов сравнения — диклофенака (0,82) и напроксена (0,82), но ниже, чем у ибупрофена (1,61). Самое главное, что при использовании целекоксиба был повышен риск летального исхода (2,07), особенно в сравнении с напроксеном (0,98). Правда, он был несколько ниже, чем при использовании ибупрофена (2,39) и значительно ниже, чем при применении диклофенака (3,98) и эторикоксиба (4,07) [21].

Несколько более высокая частота тромбозмобилических осложнений на фоне приема целекоксиба была показана в части РКИ. Так, в упомянутом выше исследовании SUCCESS-1 у больных, получавших целекоксиб, отмечено 10 случаев инфаркта миокарда (0,55 на 100 пациентов/лет), а у получавших напроксен или диклофенак — лишь 1 (0,11 на 100 пациентов/лет); различие недостоверно ($p = 0,11$) [11]. В исследовании GI-REASONS частота кардиоваскулярных осложнений на фоне приема целекоксиба и н-НПВП не различалась: 0,4 и 0,3%, однако только у получавших целекоксиб отмечены эпизоды гибели от кардиоваскулярных осложнений (3 случая) и обострения ишемической болезни сердца, потребовавшие реваскуляризации (4 случая) [3].

Еще одним свидетельством возможного негативного влияния целекоксиба на состояние ССС стало масштабное популяционное исследование G. Gislason и соавт. [22]. Авторы изучали зависимость между приемом НПВП и риском смерти больных, перенесших инфаркт миокарда. Исследуемую группу составили 58 432 пациента, которые прошли успешный курс лечения после первого инфаркта миокарда в период с 1995 по 2002 г. В дальнейшем 9773 больных перенесли инфаркт миокарда повторно, а 16 573 пациента умерли. Как показал проведенный анализ, прием любых НПВП ассоциировался с существенным риском смерти пациентов. При использовании целекоксиба опасность оказалась наибольшей (за исключением рофекоксиба) — HR 2,57; для диклофенака этот показатель составил 2,40, а для ибупрофена — 1,50 [22].

Таким образом, очевидно, что целекоксиб на сегодняшний день — признанный золотой стандарт гастроинтестинальной переносимости. Тем не менее считать использование целекоксиба решением проблемы безопасного использования НПВП, конечно, не приходится.

Фиксированная комбинация неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов и противоязвенных средств. Второй способ профилактики НПВП-гастропатии — использование гастропротекторов, призванных защитить ЖКТ от негативных последствий приема НПВП [5]. Первым из них стал синтетический аналог ПГЕ2 мизопростол, который устранял неблагоприятные последствия блокады ЦОГ-1, а следовательно, предупреждал развитие желудочно-кишечных осложнений, связанных с приемом НПВП. Главным доказательством его эффективности стало 12-месячное РКИ MUCOSA, участниками которого были 8843 пациента с РА, получавших НПВП в комбинации с ми-

зопростолом (по 200 мкг 4 раза в сутки) или плацебо. Мизопростол значительно снижал риск желудочно-кишечных осложнений: так, кровотечения и перфорации в группе активной терапии возникли у 0,76% больных, в контрольной группе — у 1,5% ($p < 0,05$) [23].

В дальнейшем на основе этого гастропротектора были созданы «защищенные» НПВП, такие как артротек, содержащий 50 мг диклофенака натрия и 200 мкг мизопростола [24].

К сожалению, мизопростол имеет плохую переносимость: он часто вызывает диспепсию и диарею. Побочные эффекты и неудобная схема применения существенно ограничили его использование в реальной практике, особенно после появления селективных ингибиторов ЦОГ-2 и начала широкого использования ИПП.

ИПП быстро завоевали популярность в качестве действенных и удобных гастропротекторов. Серия масштабных РКИ четко подтвердила их эффективность при лечении и профилактике НПВП-гастропатии [1, 25], но тем не менее проблема НПВП-гастропатии не была полностью решена и одна из основных причин этого — недостаточная *приверженность* больных к терапии [26, 27].

К сожалению, существенная часть больных, которые имеют серьезные факторы риска желудочно-кишечных осложнений и при этом регулярно используют НПВП, не принимают назначенные им гастропротективные лекарства. Это может быть связано с определенным неудобством для больных («принимать две таблетки вместо одной»), увеличением стоимости лечения, а также отсутствием мотивации в том случае, когда прием НПВП не сопровождается какими-либо неприятными симптомами («зачем принимать гастропротектор, если у меня не болит желудок?»). Кроме того, пациенты пожилого возраста могут попросту забывать и пропускать прием профилактических средств.

Эту проблему хорошо иллюстрирует работа американских ученых J. Goldstein и соавт. [27], которые оценили приверженность к гастропротективной терапии в когорте из 144 203 больных ревматическими заболеваниями, принимавших НПВП. ИПП или H_2 -блокаторы были строго рекомендованы 1,8% больных в связи с серьезным риском желудочно-кишечных осложнений, однако, как оказалось, почти треть (32%) пациентов использовали гастропротекторы нерегулярно или не использовали вовсе. И это привело к самым неприятным последствиям: риск желудочно-кишечных кровотечений у лиц, не придерживавшихся гастропротективной терапии, был в 2,5 раза выше, чем у больных, аккуратно выполнявших назначение врача [27].

Ключом к решению задачи повышения приверженности больных может стать использование комбинированных препаратов, содержащих НПВП и противоязвенное средство. Возрождение идеи «защищенного НПВП» произошло через 20 лет после создания артротекта, и главной причиной этого стало снижение интереса к селективным ЦОГ-2 ингибиторам после «кризиса коксибов».

Сегодня основным фактором, ограничивающим использование НПВП, многие эксперты считают не патологию ЖКТ, а опасность кардиоваскулярных катастроф [1, 28]. Ведь эффективная методика предупреждения кардиоваскулярных осложнений, связанных с НПВП, к сожалению, до настоящего времени не разработана. Единственный эффективный метод профилактики тромбоэмболических осложнений — назначение антитромботических средств, таких как НДА, что резко повышает вероятность желудочно-кишечных осложнений [1, 28].

Хотя негативное влияние на ССС относится к числу класс-специфических побочных эффектов НПВП, среди последних есть препараты, для которых риск развития этого осложнения достаточно низок. Это традиционные (неселективные) НПВП, и признанным лидером среди них, по данным многочисленных популяционных и клинических исследований, является напроксен. За этим препаратом следуют ибупрофен и кетопрофен, применение которых также ассоциируется с достаточно низкой частотой кардиоваскулярных осложнений [20, 21].

Именно эти препараты наиболее целесообразно использовать для создания комбинированных средств. В качестве гастропротектора наиболее приемлемы ИПП: они эффективны, удобны в использовании и хорошо переносятся. Правда, ИПП могут давать собственные побочные эффекты, такие как определенное повышение частоты кишечных инфекций, внебольничной пневмонии [29, 30], изменение метаболизма клопидогреля и метотрексата [31, 32]. Кроме того, в последние годы обсуждается вопрос о возможном негативном влиянии многолетнего приема ИПП на прогрессирование постменопаузального остеопороза и повышение риска остеопоротических переломов [33]. Вместе с тем их высокая эффективность для предупреждения опасных желудочно-кишечных осложнений вполне компенсирует относительно невысокий риск возможных побочных эффектов, вызываемых самими ИПП.

Идея сочетанного применения «кардиобезопасного» н-НПВП и ИПП, который устранил негативные последствия приема первого препарата на ЖКТ, была реализована при создании фиксированной комбинации напроксена и эзомепразола (ФКНЭ, Вимово™) [34].

Для того чтобы подтвердить снижение частоты желудочно-кишечных осложнений при использовании нового препарата, было выполнено 2 масштабных 6-месячных РКИ ($n = 854$). В этих работах проводилось сравнение ФКНЭ и обычного кишечнорастворимого напроксена. Согласно полученным результатам, частота язв желудка и ДПК, возникших на фоне приема ФКНЭ, составила в первом исследовании 4,6%, а во втором — 8,1%. У больных, получавших только напроксен, язвы выявлялись в несколько раз чаще (28,2 и 30% соответственно, $p < 0,001$). При этом у пациентов, получавших ФКНЭ в сочетании с НДА, язвы желудка развились лишь у 3%, а у получавших напроксен вместе с НДА — у 28,4% ($p < 0,001$) [35].

Суммарная переносимость нового препарата, которая в большей степени определяется развитием диспепсии, так же оказалась существенно лучше. Количество отмен из-за побочных желудочно-кишечных эффектов у больных, принимавших ФКНЭ, составило 3,2 и 4,8%, у получавших только напроксен — 12% и 11,9% ($p < 0,001$) [35].

Вторым этапом изучения достоинств ФКНЭ стало его сравнение с целекоксибом — препаратом, который, как отмечено выше, по праву считается наиболее безопасным среди всех НПВП в отношении риска развития побочных желудочно-кишечных эффектов.

Сравнение ФКНЭ и целекоксиба проводилось в рамках двух идентичных по плану 12-недельных РКИ ($n = 619$ и $n = 610$). Исследуемые группы составляли пациенты с ОА, которым были назначены ФКНЭ (по 1 таблетке 2 раза в сутки), целекоксиб (200 мг/сут) или плацебо. Новый препарат не уступал по эффективности препарату сравнения. Что касается переносимости, то она была лучше (недостаточно) при использовании комбинированного препарата. Так, количество отмен из-за желудочно-кишечных осложнений на фоне приема ФКНЭ, целекоксиба и плацебо составило в первом исследовании 1,2, 1,6 и 2,4%, а во втором — 0,8, 3,7 и 2,5% [36].

Одновременно с ФКНЭ увидел свет еще один комбинированный препарат, содержащий кетопрофен (в дозе 100, 150 и 200 мг) в сочетании с омепразолом. В целом этот проект можно оценить как перспективный с учетом того, что кетопрофен является эффективным анальгетиком, а удачная лекарственная форма с замедленным высвобождением действующего вещества позволяет принимать его 1 раз в сутки [37], однако серьезных клинических исследований, которые показали бы безопасность нового препарата, до сих пор нет, поэтому судить о его достоинствах пока сложно.

Единственной альтернативой ИПП в качестве гастропротектора может быть блокатор H_2 -рецепторов фамотидин. Доказательством его эффективности стало 6-месячное РКИ, в ходе которого 285 больных, принимающих НПВП, получали фамотидин (80 мг, 40 мг) или плацебо. К концу периода наблюдения число язв желудка/ДПК составило 10, 17 и 33% соответственно. Это различие, однако, оказалось достоверным лишь для фамотидина в дозе 80 мг ($p < 0,05$) [38].

По всей видимости, нет крупных РКИ, в которых проводилось прямое сравнение фамотидина и ИПП для профилактики НПВП-гастропатии. Тем не менее сопоставить их эффективность можно по результатам исследования F. Ng и соавт. [39]. Исследуемую группу составили 311 больных ишемической болезнью сердца, которым была назначена комбинация НДА и клопидогреля; кроме этого, в период развития острого коронарного синдрома проводили курс эноксипарина или тромболитис. Для профилактики желудочно-кишечных осложнений на весь срок проведения антиагрегантной терапии (от 4 до 52 нед), больным назначали фамотидин (40 мг/сут) или эзомепразол (20 мг/сут). В итоге желу-

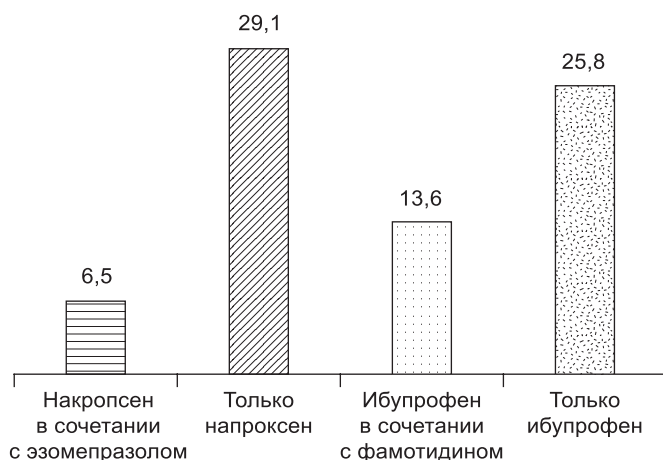


Рис. 2. Результаты 6-месячных клинических испытаний фиксированных комбинаций НПВП и гастропротекторов: напроксен 500 мг в сочетании с эзомепразолом 20 мг 2 раза в сутки ($n = 854$) и ибупрофена 800 мг в сочетании с фамотидином 26,6 мг 3 раза в сутки ($n = 1382$) [35,41].

дочно-кишечное кровотечение развилось у 9 больных, получавших фамотидина (6,1%) и лишь у 1 (0,6%) пациента, принимавшего эзомепразола ($p < 0,001$) [39].

Таким образом, фамотидин отчетливо уступает ИПП по профилактическому эффекту в отношении осложнений, связанных с приемом НДА. В отношении НПВП-гастропатии ситуация не совсем ясна, однако едва ли в этом случае фамотидин будет иметь какие-либо преимущества. Вместе с тем ряд экспертов считают важным достоинством фамотидина отсутствие осложнений, свойственных ИПП, а главное, негативного влияния на метаболизм клопидогреля, важнейшего компонента комплексной антиагрегантной терапии [40].

Недавно на фармакологическом рынке США появился оригинальный препарат Duexis®, содержащий 800 мг ибупрофена и 26,6 мг фамотидина. Препарат следует принимать 3 раза в сутки, т. е. предполагается применение максимальной суточной дозы ибупрофена — 2400 мг, в сочетании с очень высокой дозой фамотидина — 80 мг/сут [41].

Недавно опубликованы данные 6-месячных РКИ REDUCE-1 и 2 (всего 1382 больных), подтверждающие преимущества этого препарата. Следует отметить, что по сравнению с испытаниями ФКНЭ у пациентов в этих исследованиях риск желудочно-кишечных осложнений изначально был несколько ниже: средний возраст — 55 лет, язвенный анамнез — 6,2%, прием НДА — 15%. Согласно полученным данным, количество язв желудка на фоне комбинированного препарата составило 12,5%, в контроле — 20,7%, язв ДПК — 1,1% и 5,1% [42].

Хотя разница в частоте язв очевидна, однако при использовании комбинации ибупрофена и фамотидина они возникали чаще, чем при использовании ФКНЭ (рис. 2). Хотя такое сравнение не совсем правомочно, тем не менее оно явно напрашивается, поскольку эти работы имели сходное построение, количество и характеристику больных.

Важным недостатком дуэксиса может стать включение в его состав ибупрофена. Имеются веские данные,

свидетельствующие о том, что он уменьшает антитромботический эффект НДА, использование которого показано многим пациентам с высоким кардиоваскулярным риском [43, 44]. Негативное взаимодействие с НДА может существенно ограничить возможности применения комбинации ибупрофена и фамотидина у пациентов пожилого возраста, ведь большинство из них имеют заболевания ССС и нуждаются в антитромботической терапии.

Вообще хотя концепция комбинированных препаратов очень интересна, у нее есть определенные минусы. Так, эти препараты неудобны для применения короткими курсами или в режиме по требованию. Например, кишечнорастворимый напроксен в составе ФКНЭ начинает действовать лишь через 3 ч после приема, а значит, этот препарат подходит для контроля хронической боли, но не для ее экстренного купирования.

Другая проблема связана с тем, что ИПП и фамотидин обеспечивают защиту лишь верхних отделов ЖКТ, никак не влияя на развитие НПВП-энтеропатии. А эта патология, как было показано выше, может иметь очень серьезное клиническое значение.

Распространенность этой патологии демонстрируют результаты работы М. Doherty и соавт. [45]. Авторы оценили эффективность ибупрофена и парацетамола (в монотерапии или в комбинации) у 892 больных ОА. Участники исследования составили 4 группы: в 1-й был назначен парацетамол (1 г), во 2-й — ибупрофен (400 мг), в 3-й — парацетамол (0,5 г) и ибупрофен (200 мг), в 4-й — парацетамол (1 г) и ибупрофен (400 мг); все лекарства больные принимали 3 раза в сутки. На фоне такого лечения через 3 мес снижение уровня гемоглобина на 1 г/л отмечено у 20,3, 19,6, 28,1 и 38,4% больных [45].

Видно, что даже при использовании ибупрофена в дозе лишь 1200 мг/сут у каждого пятого больного отмечалось развитие субклинической кишечной кровопотери. А использование дуэксиса предполагает длительный прием 2400 мг ибупрофена!

Такие же проблемы, вероятно, могут возникать и на фоне приема напроксена: ведь как показало цитированное выше исследование J. Goldstein и соавт. [10] у большинства добровольцев, получавших напроксен с эзомепразолом в течение 2 нед, отмечалось появление эрозивных изменений слизистой оболочки тонкой кишки.

В то же время лишь реальный клинический опыт позволяет оценить значение той или иной медицинской проблемы. В этом плане любопытно заметить, что J. Goldstein и соавт. [10], изучавшие влияние НПВП на состояние тонкой кишки, и входили в число организаторов 6-месячных РКИ ($n = 854$), в которых сравнивали безопасность ФКНЭ и обычного напроксена. При этом каких-либо упоминаний о развитии анемии у участников этих исследований нет [35]. Аналогично не было серьезных проблем с патологией тонкой кишки у пациентов, получавших ФКНЭ, при его сравнении с целекоксибом. Так, суммарно в двух РКИ ($n = 1229$) на фоне 3-месячного приема комбинации напроксена и эзомепразола снижение уровня гемоглобина более чем

Достоинства и недостатки коксибов и фиксированной комбинации н-НПВП и гастропротектора в качестве средства для профилактики НПВП-гастропатии

Показатель	Коксибы (целекоксиб, эторикоксиб)	н-НПВП + гастропротектор (Вимово™, Duexis®, Axorid®)*
Достоинства	Быстрое действие Низкая частота осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ Лучшая переносимость по сравнению с традиционными НПВП Снижение риска развития патологии дистальных отделов ЖКТ, в том числе хронической кровопотери, связанной с НПВП-энтеропатией (доказано для целекоксиба)	Низкая частота осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ Низкая частота развития язв желудка при комбинации с аспирином Лучшая переносимость по сравнению с традиционными НПВП Входящие в состав комбинированных препаратов н-НПВП считаются наименее опасными в плане развития кардиоваскулярных катастроф (особенно напроксен)
Недостатки	Более высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений по сравнению с н-НПВП (по крайней мере с напроксеном и ибупрофеном) Комбинация с НДА повышает риск развития желудочно-кишечных осложнений	Не подходят для купирования острой боли (Вимово™) Не снижают риск развития патологии дистальных отделов ЖКТ Возможность развития побочных эффектов, связанных с гастропротективным препаратом** Могут снижать антитромботический эффект аспирина (ибупрофен)
Целевая группа пациентов	Относительно молодые пациенты с острой и хронической болью, имеющие факторы риска развития желудочно-кишечных осложнений, без сопутствующей патологии ССС	Пациенты старшего возраста с хронической болью, связанной с ревматическими заболеваниями, с умеренным риском развития желудочно-кишечных и кардиоваскулярных осложнений

Примечание. * — препараты Duexis® и Axorid® не зарегистрированы в России; ** — ИПП могут повышать риск развития кишечных инфекций, пневмонии, уменьшать эффективность клопидогреля, а при длительном (многолетнем) приеме повышать риск прогрессирования постменопаузального остеопороза.

на 20 г/л отмечено лишь у 3 пациентов (среди принимавших целекоксиб — у одного) [36]. В REDUCE-1 и 2 отмечено лишь 2 эпизода снижения уровня гемоглобина более чем на 20 г/л — оба у пациентов, получавших комбинированный препарат [41].

В заключение следует отметить, что профилактика серьезных желудочно-кишечных осложнений у пациентов, нуждающихся в приеме НПВП, — непростая задача, требующая индивидуального подхода и тщательной оценки важнейших факторов риска. В настоящее время в арсенале российского врача

имеется 2 действенных инструмента для повышения безопасности терапии НПВП: селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) и фиксированная комбинация напроксена и эзомепразола. Эти препараты имеют определенные преимущества и недостатки (см. таблицу), анализ которых позволяет выделять целевые группы пациентов, у которых их применение будет наиболее целесообразным. Их не следует рассматривать как конкурентов — скорее, коксибы и препарат Вимово™ будут дополнять друг друга, расширяя возможности лечения хронической боли.

Сведения об авторе:

Каратеев Андрей Евгеньевич — д-р мед. наук, зав. лаб. гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях; e-mail: aekarateev@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. *Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации*. М.: ИМА-ПРЕСС; 2009.
2. Silverstein F., Faich G., Goldstein J. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib long-term arthritis safety study*. *J. A. M. A.* 2000; 84: 1247—55.
3. 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.
4. Moore R., Derry S., Makinson G., McQuay H. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis on information from company clinical reports. *Arthr. Res. Ther.* 2005; 7: 644—65.
5. Simon L., Weaver A., Graham D. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized control trial. *J. A. M. A.* 1999; 282; 1921—8.
6. Emery P., Zeidler H., Kvien T. et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet.* 1999; 354: 2106—11.
7. Sands G., Shell B., Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol. J.* 2012; 6: 44—9.
8. Singh G., Agrawal N., Makinson G. et al. Safety without borders: upper and lower gastrointestinal safety of celecoxib in a pooled analysis of 52 prospective, randomized, double-blinded, parallel-group clinical trials. *EULAR-2010 THU0437*.
9. Chan F., Lanos A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 2010; 376: 173—9.
10. Goldstein J., Eisen G., Lewis B. et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3—13.
11. Cryer B., Li C., Simon L. et al. GI-REASONS: A Novel 6-Month, Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded Endpoint (PROBE) Trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 108 (3): 392—400.
12. Schwartz J., Dallob A., Larson P. et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2008, 48 (6): 745—54.
13. Ramey D., Watson D., Yu C. et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective

- tive NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21 (5): 715—22.
14. Hunt R., Harper S., Watson D. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98 (8): 1725—33.
 15. 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 randomised comparison. *Lancet.* 2006; 368 (9549): 1771—81.
 16. Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2007; 369: 465—73.
 17. Laine L., Curtis S., Langman M. et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology.* 2008; 135 (5): 1517—25.
 18. 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.
 19. 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, randomised trial. *Lancet.* 2007; 369: 1621—6.
 20. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011; 8 (9): e1001098.
 21. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Br. Med. J.* 2011; 342: 70—86.
 22. Gislason G., Jacobsen S., Rasmussen J. et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006; 113 (25): 2906—13.
 23. Silverstein F., Graham D., Senior J. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 241—9.
 24. Acevedo E., Castaneda O., Ugaz M. et al. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2001; 30: 19—24.
 25. Saccar C. The pharmacology of esomeprazole and its role in gastric acid related diseases. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2009; 5 (9): 1113—24.
 26. Lanás A., Polo-Tomás M., Roncales P. et al. Prescription of and adherence to non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents in at-risk gastrointestinal patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107 (5): 707—14.
 27. Goldstein J., Howard K., Walton S. et al. Impact of adherence to concomitant gastroprotective therapy on nonsteroidal-related gastroduodenal ulcer complications. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4 (11): 1337—45.
 28. Burmester G., Lanás 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.
 29. Leonard J., Marshall J., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (9): 2047—56.
 30. Giuliano C., Wilhelm S., Kale-Pradhan P. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2012; 5 (3): 337—44.
 31. Drepper M., Spahr L., Frossard J. Clopidogrel and proton pump inhibitors — where do we stand in 2012? *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (18): 2161—71.
 32. Bezabeh S., Mackey A., Klutz P. et al. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist.* 2012; 17 (4): 550—4.
 33. Ngamruengphong S., Leontiadis G., Radhi S. et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (7): 1209—18.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Gigante A., Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. *Clin. Drug Invest.* 2012; 32 (4): 221—33.
 38. Taha A., Hudon N., Hawkey C. et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1435—9.
 39. Ng F., Tunngal P., Chu W. et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107 (3): 389—96.
 40. Humphries T. Famotidine: a notable lack of drug interactions. *Scand. J. Gastroenterol.* 1987; 22 (Suppl. 134): 55—60.
 41. Bello A. Duexis® (ibuprofen 800 mg, famotidine 26.6 mg): a new approach to gastroprotection for patients with chronic pain and inflammation who require treatment with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2012; 4 (5): 327—39.
 42. Laine L., Kivitz A., Belo A. et al. Double-Blind Randomized Trials of Single-Tablet Ibuprofen/High-Dose Famotidine vs. Ibuprofen Alone for Reduction of Gastric and Duodenal Ulcers. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 379—86.
 43. Patel T., Goldberg K. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 852—6.
 44. Singh G., Graham D., Wang H. et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (Suppl. II): 61 (OP0024).
 45. Doherty M., Hawkey C., Goulder M. et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (9): 1534—41.

Поступила 04.02.14
Received 04.02.14