

КОМБИНАЦИЯ НАПРОКСЕНА И ЭЗОМЕПРАЗОЛА (Вимово®):

НОВЫЙ ПОДХОД К ПОВЫШЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — важнейший инструмент контроля острой и хронической боли, возникающей вследствие повреждения или воспаления. Эти препараты отличаются эффективностью, удобством применения и относительно невысокой стоимостью. НПВП чрезвычайно широко используются во всех отраслях современной медицины, в которых требуется проведение анальгетической терапии.

Ключевые слова: ревматология, опорно-двигательный аппарат, напроксен, кардиоваскулярный риск, эзомепразол

Особенно востребованы НПВП в ревматологии, где занимают принципиальную позицию в качестве основного средства симптоматической терапии при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата как воспалительного, так и дегенеративного характера [1,2].

К сожалению, НПВП способны вызывать серьезные системные побочные эффекты, что существенно затрудняет их применение в реальной клинической практике. Главными осложнениями, характерными для всех представителей этого класса, являются НПВП-гастропатия (ее основные проявления — возникновение язв и кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта) и повышение риска развития кардиоваскулярных катастроф — инфаркта миокарда, инсульта и коронарной смерти [2].

Кроме этого негативное воздействие НПВП на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) может приводить к появлению разнообразных неприятных симптомов («НПВП-ассоциированная диспепсия»). Данная патология, если она не сопровождается повреждением слизистой оболочки ЖКТ, не представляет прямой угрозы для жизни больных. Но это самое частое осложнение, которое в наибольшей степени определяет переносимость НПВП и является основной причиной прерывания терапии этими препаратами [2].

Хорошо известно, что подавляющее большинство серьезных осложнений НПВП как со стороны ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы возникает у лиц, имеющих соответствующие факторы риска. Поэтому современная концепция безопасного применения НПВП предусматривает комплексный учет этих факторов и применение соответствующих методов профилактики в том случае, если вероятность развития осложнений оценивается как достаточно высокая. При этом следует учитывать, что большинство пациентов, нуждающихся в регулярном приеме НПВП, — люди пожилого возраста, у которых имеются множественные сопутствующие заболева-

ния, а значит, сочетанный риск кардиоваскулярных и ЖКТ-осложнений [3, 4].

Все представители группы НПВП в сопоставимых противовоспалительных дозах обладают примерно одинаковой эффективностью, но существенно отличаются по частоте побочных эффектов как в отношении ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы. К сожалению, для НПВП существует практически обратная зависимость между их безопасностью в отношении различных систем человеческого организма. Препараты, обладающие наибольшей селективностью в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (с-НПВП), имеют низкий риск осложнений со стороны ЖКТ, но более высокий в отношении сердечно-сосудистой системы. И наоборот, неселективные препараты (н-НПВП) реже вызывают кардиоваскулярные катастрофы, но чаще — появление язв и ЖКТ-кровотечения. Это положение, разумеется, не абсолютно, поскольку влияние любого препарата на человеческий организм определяется не только действием его активной субстанции на конкретную фармакологическую «мишень», но и особенностями биодоступности, фармакодинамики, биотрансформации, поведением его метаболитов и т.д., т.е. массой факторов, которые невозможно определить в эксперименте, но значение которых покажет лишь опыт использования лекарства в реальной клинической практике. Например, диклофенак в соответствии с результатами последних исследований демонстрирует высокий (относительно других НПВП) риск кардиоваскулярных осложнений, хотя он является неселективным (или относительно селективным) ЦОГ-2-ингибитором [5]. Напротив, по данным многих эпидемиологических работ, типичный представитель группы с-НПВП целекоксиб обладает довольно низкой «кардиотоксичностью» [6].

Тем не менее, исходя из фармакологических свойств различных НПВП, данных клинических и популяционных исследований, необходимо признать, что на сегодняшний день ни один из представителей этой лекарственной группы не имеет благоприятного соотношения кардиоваскулярной и гастро-

интестинальной переносимости, соответствующего современным стандартам безопасной аналгетической терапии.

Задача повышения уровня комплексной безопасности НПВП может быть решена путем создания комбинированных лекарств, в состав которых будет входить, помимо обезболивающего и противовоспалительного агента, средство для профилактики специфических осложнений. Такой подход был реализован в новом препарате Вимово®, представляющем собой комбинацию кишечнорастворимого напроксена 500 мг и быстрорастворимого эзомепразола 20 мг (комбинация «напроксен — эзомепразол», НЭК) [7, 8].

Выбор компонентов для нового лекарства неслучаен. Напроксен — производное 2-арилпропионовой кислоты — относится к числу «традиционных» НПВП (н-НПВП). Соотношение ЦОГ-1/ЦОГ-2-ингибирующих концентраций для него составляет около 0,1. Напроксен отличает стабильная фармакодинамика: у него высокая биодоступность (95% при пероральном приеме) и достаточно длительный период полужизни (12 часов), что позволяет добиться равновесной концентрации препарата в плазме крови при условии приема 500 мг 2 раза в сутки в течение 4—5 дней. Максимальная концентрация (C_{max}) препарата в крови при использовании кишечнорастворимой формы, входящей в состав НЭК, достигается (t_{max}) через 3 часа после приема. Препарат метаболизируется в печени при участии цитохрома P450 (ферменты 2C9 и 1A2) до неактивного продукта 6-дексметилнапроксена и после связывания глюкуронидом выводится из организма почками [8—10].

Напроксен демонстрирует высокий аналгетический и противовоспалительный потенциал. Он с успехом применяется для купирования острой боли, в частности, при острых травмах, после хирургических операций, для купирования мигрени, дисменореи, почечной колики и т.д. Напроксен широко используется в США, Канаде и странах Западной Европы в качестве средства для лечения хронической боли при ревматических заболеваниях, в т.ч. ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите (АС) [11—13]. При этом он не уступает по аналгетическому и противовоспалительному свойствам другим НПВП, как «традиционным», так и селективным ЦОГ-2-ингибиторам.

Например, в известном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) VIGOR 8 076 больных РА в течение 12 месяцев получали с-НПВП рофекоксиб 50 мг или напроксен 1 000 мг. Основным критерием оценки эффективности терапии была динамика «общей оценки активности болезни» (в баллах от 0—4). Исходно в обеих группах она составила $\sim 2,0 \pm 0,9$, а через 12 месяцев было достигнуто ее снижение на $-0,51 \pm 0,93$ и $-0,53 \pm 0,94$ пункта соответственно (т.е. на 25%, $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). При этом серьезные ЖКТ-осложнения (язвы и кровотечения) чаще возникали при использовании напроксена, чем на фоне приема рофекоксиба: 1,4 и 0,6 эпизода на 100 пациентов/лет ($p < 0,05$). Зато кардиоваскулярные осложнения в группе напроксена были отмечены гораздо реже. Так, инфаркт миокарда развился у 0,1 и 0,4% больных ($p < 0,05$) [14].

В 12-недельном РКИ Barkhuizen A. и сотр. проводилось сравнение эффективности и безопасности цефекоксиба 400 и

Вимово™
напроксен/эзомепразол магнелиум

**ИДЕАЛЬНАЯ
ПАРА!**



**ВИМОВО – это надежное
освобождение от боли
и улучшенная
переносимость терапии¹⁻³**

**КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ**

Первым начинает действовать ингибитор протонной помпы,
защищает желудок



Далее, НАПРОКСЕН быстро и стабильно освобождает от боли⁴

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ для медицинского применения лекарственного препарата⁴. Рег. номер: ЛП-001426. МНН: напроксен + эзомепразол. Торговое наименование: Вимово™. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Показания: облегчение симптомов при лечении остеоартрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита у пациентов с риском развития язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Способ применения и дозы: внутрь, по 1 таблетке (500 мг/ 20 мг) два раза в сутки. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая, не ломая пополам и не измельчая. Рекомендуется принимать Вимово™, как минимум, за 30 минут до еды.

1. Hochberg MC et al., Arthritis Rheum 2010;62 (10 Suppl):S388. 2. EC Naproxen-Summary of product characteristics, (accessed 09.12.2011) URL: <http://www.medicines.uk/emc/medicine/1713>. 3. Goldstein JL et al., Aliment Pharmacol Ther 2010;32:401-413. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вимово™.

Информация для медицинских работников. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с инструкцией по применению.

Для получения полной информации по применению, пожалуйста, обращайтесь в ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс»:

125284, Москва, Россия, ул. Беговая, 3, стр. 1,
тел.: +7 (495) 799 56 99,
факс: +7 (495) 799 56 98,
www.astrazeneca.ru

MM 579-05-12

AstraZeneca

200 мг, напроксена 1 000 мг/сут и плацебо у 611 больных АС. Для оценки терапевтического действия лекарств использовал такие тесты, как общая оценка самочувствия больных (по ВАШ), уровень облегчения боли (число больных с улучшением $\geq 30\%$), функциональный индекс BASFI. По всем этим параметрам напроксен был столь же эффективен, как целекоксиб 400 мг/сут, но достоверно превосходил целекоксиб 200 мг и, естественно, плацебо. Однако в группе напроксена были отмечены 3 эпизода серьезных ЖКТ-осложнений, которых не было у больных, получавших целекоксиб и плацебо [15].

Близкие данные были получены в существенно более длительном (12-месячном) исследовании van der Heijde D. и сотр., в котором проводилось сравнение эффективности и безопасности эторикоксиба 90 мг, 120 мг и напроксена 1 000 мг у 387 больных АС. Напроксен был менее эффективен в качестве анальгетика: уровень боли в спине снизился при использовании эторикоксиба в среднем на 43,7 мм, напроксена — на 35,4 мм по ВАШ. В то же время разницы в динамике утренней скованности (снижение на 28,9 и 22,4 минуты) и BASFI (снижение на 21,7 и 22,4 пункта) не было. Но при этом, хотя суммарная переносимость препаратов не различалась, в группе эторикоксиба возникло 5 кардиоваскулярных осложнений, которых не было в группе напроксена [16].

Главным достоинством напроксена, выделяющим его среди всех других НПВП (кроме аспирина), является минимальный риск развития кардиоваскулярных катастроф [2, 17].

Это преимущество напроксена, по всей видимости, определяется его способностью глубоко и длительно, хотя и обратимо, блокировать активность ЦОГ-1 и тем самым практически полностью подавлять синтез ТхА₂ в тромбоцитах. Данный эффект (аналогичный эффекту низких доз аспирина) в значительной степени компенсирует протромботическое влияние, свойственное всем НПВП, которое связано с их главным фармакологическим действием — блокадой ЦОГ-2. Подавление активности ЦОГ-2 обуславливает, как известно, основной терапевтический эффект НПВП, прекращение синтеза простагландинов в области тканевого повреждения. Но при этом происходит и такое неблагоприятное явление, как снижение образования простагличина (ЦОГ-2-зависимый процесс) — важнейшей эндогенной антипротромботической субстанции [10, 18].

Способность напроксена стойко подавлять синтез ТхА₂ подтверждена рядом экспериментальных работ. Так, Schiff M. и сотр. показали, что у здоровых добровольцев после использования этого препарата в течение 7 дней (в дозе 550 мг 2 раза или 220 мг 2—3 раза в сутки) концентрация ТхА₂ снижается на 98%. Этот эффект был аналогичен действию аспирина 81 мг/сут [19].

Необходимо отметить, что в отношении выраженности блокады синтеза ТхА₂ напроксен превосходит все другие лекарства из группы НПВП, за исключением аспирина. Этот факт демонстрирует исследование Van Hecken A. и сотр., участниками которого стали 76 здоровых добровольцев. Все они в течение 5 дней принимали различные НПВП — рофекоксиб 12,5 и 25 мг/сут, мелоксикам 15 мг/сутки, диклофенак 50 мг 3 раза в сутки, ибупрофен 800 мг 3 раза в сутки или напроксен 500 мг 2 раза в сутки. К 6-м суткам после начала

испытаний снижение уровня ТхА₂ в сравнении с исходным оказалось максимальным после приема напроксена: 5,15, 7,98, 6,65, 53,3, 49,5, 88,7 и 94,9% соответственно [20].

Низкий риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании напроксена подтвержден многочисленными клиническими испытаниями и эпидемиологическими исследованиями.

Так, в 2011 г. в британском медицинском журнале были опубликованы данные метаанализа Trelle S. и сотр., в котором оценивался риск развития опасных сердечно-сосудистых осложнений при использовании различных НПВП. Материалом для работы послужили результаты 31 РКИ, в которых суммарно принимало участие 116 429 больных РЗ. По интегральному критерию — риску гибели вследствие кардиоваскулярных причин напроксен существенно превосходил все остальные препараты: относительный риск (ОР) был равен 0,98. При этом для целекоксиба данный показатель составил 2,07, ибупрофена — 2,39, диклофенака — 3,98, эторикоксиба — 4,07 [21].

Результаты серии популяционных исследований были суммированы в работе McGettigan P. и Henry D. Их анализ был основан на данных 17 исследований «случай — контроль» (всего 86 193 больных, перенесших инфаркт миокарда, и 527 236 — контроль) и 6 когортных работ (в них с-НПВП получали 75 520, н-НПВП — 375 619, 594 720 лиц составляли контроль). Риск развития инфаркта миокарда (ОР) для пациентов, принимавших напроксен, составил 0,97, для пироксикама и целекоксиба — 1,06, ибупрофена — 1,07, мелоксикама — 1,25, индометацина — 1,3, диклофенака — 1,4 [22].

К сожалению, напроксен имеет серьезный недостаток: как и все н-НПВП, он способен вызывать осложнения со стороны ЖКТ. В этом отношении он уступает не только с-НПВП, но и таким «традиционным» препаратам, как диклофенак и ибупрофен [23, 24]. Для повышения ЖКТ-безопасности напроксена в состав Вимово® введен второй компонент — гастропротектор эзомепразол.

Эзомепразол (чистый S-стереоизомер омепразола) является представителем последней генерации ингибиторов протонной помпы (ИПП) — мощных антисекреторных препаратов, созданных для лечения и профилактики кислотозависимых заболеваний пищеварительной системы человека. Этот препарат обеспечивает стойкое подавление желудочной секреции, значительно уменьшая повреждающее действие соляной кислоты на слизистую верхних отделов ЖКТ [25]. У здоровых добровольцев к 5-му дню приема эзомепразола желудочная секреция снижается на 90%. При его приеме по 20 мг 2 раза в день «безопасный» уровень pH (> 4) поддерживается большую часть суток — 73,0% времени (67,4—78,5%), или 17,5 часа. Эзомепразол обладает высокой биодоступностью, быстрой абсорбцией и линейной фармакодинамикой. Используемая в НЭК лекарственная форма позволяет достичь C_{max} эзомепразола уже через 30—45 минут после приема, при этом при повторных приемах C_{max} существенно увеличивается. К 5-му дню приема НЭК площадь под кривой «время — концентрация» (AUC) для этого препарата возрастает в 4—5 раз. Важно отметить, что эзомепразол так же, как напроксен, метаболизи-

руется в печени, но при участии другого фермента (CYP2C19) [26—28]. Таким образом, при сочетанном применении эти два препарата не будут замедлять метаболизм друг друга.

Благоприятные фармакологические свойства эзомепразола определяют его высокий терапевтический потенциал. Эзомепразол зарекомендовал себя как весьма мощное средство для лечения язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также профилактики и лечения ЖКТ-осложнений, связанных с приемом НПВП [25]. Так, серия длительных и масштабных клинических испытаний эзомепразола у больных, получавших НПВП, подтвердила эффективное снижение частоты эндоскопических язв, ЖКТ-кровотечений и выраженности диспепсии. Именно этот факт позволил предполагать, что комбинация напроксена с эзомепразолом позволит кардинальным образом изменить безопасность этого представителя группы НПВП [29—31].

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 своих фармакологических свойств.

Так, в работе Wang-Smith L. и сотр. 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. Все 4 варианта терапии проводились 40 здоровым добровольцам с перерывами на 12 дней. Как и предполагалось, комбинация эзомепразола и напроксена не изменяла основных показателей фармакокинетики последнего C_{max} и AUC в сравнении с приемом напроксена без ИПП, за исключением несколько большего t_{max} — 5,3 и 3,5—4,0 часа соответственно. При этом комбинация напроксена и быстрорастворимого эзомепразола обеспечивала более быстрое повышение концентрации ИПП в плазме, чем кишечнорастворимый эзомепразол (t_{max} = 0,45 и 2,5 часа) [32].

Miner P Jr. и сотр. провели специальное исследование, в котором изучалась эффективность подавления желудочной секреции (по уровню внутрижелудочного pH) при использовании комбинации напроксена с 10, 20 и 30 мг быстро-

растворимого 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 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%. Как видно, именно комбинация напроксена и 20 мг быстрорастворимого эзомепразола наиболее целесообразна с точки зрения достижения максимального уровня гастропротекции [33].

Как было отмечено выше, многие больные, нуждающиеся в активном анальгетическом лечении, имеют высокий кардиоваскулярный риск, что определяет необходимость проведения антитромботической терапии. Поэтому сочетанный прием НПВП и антитромботических средств, включая низкие дозы аспирина (НДА), встречается в клинической практике очень часто. 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 [34]. С другой стороны, использование антисекреторных препаратов, прежде всего ИПП, может оказывать влияние на фармакокинетику антитромботических средств. Хотя такая проблема в большей степени известна для клопидогрела, тем не менее она может обсуждаться и для НДА [35, 36].

Вопрос о взаимодействии между аспирином и Вимово®, который содержит НПВП и ИПП, 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. Начиная с 6-го дня исследования половина исследуемой группы начала получать комбинацию напроксена 500 мг и эзомепразола 20 мг (дважды в день), вторая половина — плацебо. «Конечной точкой» исследования являлась динамика концентрации тромбаксана (TX) B2 — чувствительного маркера антитромботического эффекта аспирина. Как оказалось, и в основной, и контрольной группах отмечалось

■ Современная концепция безопасного применения НПВП требует комплексной оценки риска класс-специфических осложнений, характерных для этих препаратов, как со стороны ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы

■ Новый препарат Вимово® содержит в себе неселективный НПВП напроксен и ингибитор протонной помпы эзомепразол. Напроксен является наиболее безопасным среди всех НПВП (за исключением аспирина) в отношении риска кардиоваскулярных катастроф. Эзомепразол — эффектив-

ный гастропротектор, применение которого позволяет до минимума снизить опасность ЖКТ-осложнений, которые могли бы возникнуть при приеме простого напроксена.

■ Оба компонента Вимово® обладают благоприятными фармакологическими свойствами и хорошо сочетаются друг с другом. Комбинация препаратов не снижает анальгетический и противовоспалительный потенциал напроксена и не влияет на антисекреторный эффект эзомепразола.

■ Клинические исследования показали, что новый препарат столь же эффективен,

но гораздо реже вызывает осложнения со стороны ЖКТ, чем обычный напроксен. Так, частота язв верхних отделов ЖКТ меньше в 3—5 раз. По анальгетическому, противовоспалительному действию и переносимости комбинированный препарат не уступает селективному НПВП целекоксибу.

■ Вимово® может быть использован у больных, имеющих сочетание факторов риска осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, что существенно расширяет возможности современной анальгетической терапии.

одинаковое снижение концентрации TX B2. Так, если исходный уровень его составил 10 127,6 и 5 644,9 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 НЭК не снижает антитромботический потенциал аспирина [37].

Однако экспериментальные работы, даже если они основаны на большом материале и показывают великолепные результаты, 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 пациента), в которых безопасность НЭК сравнивалась с кишечнорастворимой формой напроксена [38]. Исследуемую группу составили больные РЗ (преимущественно РА и ОА), нуждающиеся в регулярном приеме НПВП на протяжении не менее полугода. Критерием отбора являлось наличие умеренного ЖКТ-риска: возраст старше 50 лет или наличие язвенного анамнеза у лиц более молодого возраста. При этом больные не должны были быть инфицированы H. pylori (или прошли успешную эрадикационную терапию). Важно отметить, что примерно четверть больных (n = 201), помимо НПВП, получали низкие (менее 325 мг/сут) дозы аспирина.

Главной целью исследования была эндоскопическая оценка состояния верхних отделов ЖКТ. ЭГДС проводилась через 1,2 и 6 месяцев после начала приема лекарств. Полученные результаты полностью оправдали надежды создателей нового лекарственного средства. Применение НЭК обеспечило многократное снижение риска опасных ЖКТ-осложнений. Так, число язв желудка (под которыми подразумевался дефект слизистой более 3 мм с видимой глубиной) среди основной группы 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 существенно реже возникали и язвы ДПК — 0,5 и 1,0% против 5,1 и 5,7% (рис. 1). Любопытно, что прием аспирина не влиял на эффективность гастропротекции: у принимавших этот препарат и НЭК частота язв желудка составила лишь 3,0%, в контрольной группе — 28,4% (p < 0,001).

Весьма характерное для негативного влияния НПВП повреждение слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с образованием эрозий 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 частота эрозий составила 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 при-

чиной 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 SODA, содержащая 17 опросников, заполнялась через 1,3 и 6 месяцев после начала терапии, OTE-DP — в начале и конце исследования. По всем параметрам: меньшей выраженности гастралгии, неболевых проявлений диспепсии, таких как тошнота, чувство тяжести, симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, а также облегчению этих проблем на фоне лечения комбинированная форма напроксена существенно превосходила препарат контроля. Так, в двух исследованиях у пациентов, получавших НЭК, 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 0,004). Аналогичная картина отмечалась по неболевым симптомам: динамика на 2,18, 1,11 пункта и 0,47 и 0,11 пункта соответственно. Удовлетворенность лечением (снижением диспепсии) в основных группах составила 3,36 и 1,88 пункта, в то время как в контрольных — лишь 0,87 и 0,47. Опросник OTE-DP также показал преимущества НЭК: при его использовании отмечалось достоверно большее облегчение симптомов диспепсии, чем при использовании только напроксена.

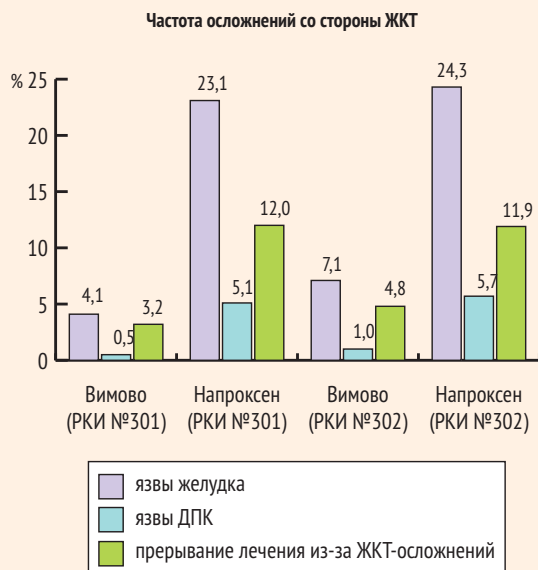
Какие-либо иные осложнения, в частности, которые можно было бы связать с приемом ИПП, возникали в основных и контрольных группах с одинаковой частотой. Так, отсутствие достоверных различий также не было выявлено по таким показателям, как частота инфекционных осложнений, неврологические проблемы, мышечно-скелетные расстройства, респираторные расстройства и т.д. В итоге добавка эзомеразола к напроксену существенно снижала риск развития осложнений со стороны ЖКТ, но не приводила к каким-либо иным осложнениям, которые редко, но все же могут возникать на фоне мощного подавления желудочной секреции.

Суммарно переносимость комбинации напроксена и эзомеразола оказалась существенно выше, чем только напроксена: число отмен из-за побочных эффектов составило в основных группах 3,2 и 4,8%, контрольных — 12,0 и 11,9% (p < 0,001) (рис. 1).

Вторым этапом изучения достоинств Вимово® стало его сравнение с селективным ЦОГ-2-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 исследования и работы эпидемиологов четко подтверждают относительно низкую (в сопоставлении с другими НПВП) частоту ЖКТ-кровотечений, язв и диспепсии, возникающих на целекоксибе. Более того, в недавнем 6-месячном исследовании CONDOR (n = 4 481) целекоксиб продемонстрировал существенное преимущество по безопасности в сравнении с комбинацией диклофенака и омепразола [39].

Сравнение НЭК и целекоксиба проводилось в рамках двух идентичных по плану 12-недельных РКИ (n = 619 и n = 610). Исследуемые группы составляли пациенты с ОА коленных

Рисунок 1. Сравнение безопасности Вимово® и напроксена в ходе двух идентичных 6-месячных исследований (n = 854) [38]

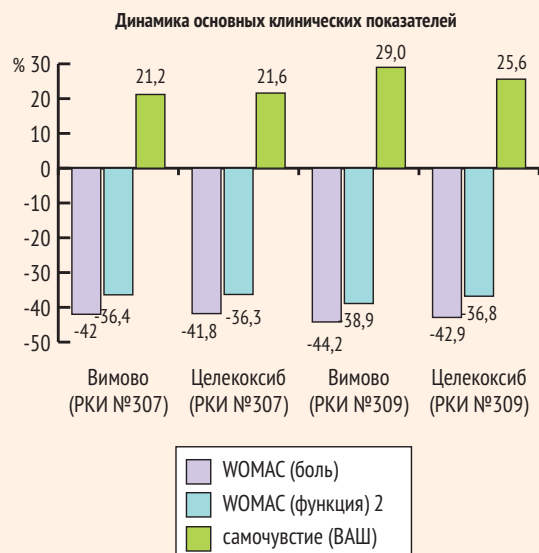


суставов, которым были назначены НЭК (по 1 таблетке 2 раза в день), целекоксиб 200 мг/сут или плацебо. Согласно полученным данным, новый препарат не уступал по эффективности препарату сравнения. Так, динамика индекса WOMAC (оценка боли и функции суставов) оказалась практически идентичной в группах, получавших НЭК и целекоксиб; аналогично не было разницы по самооценке самочувствия больных (рис. 2). Что касается переносимости, то она была лучше (недостаточно) при использовании комбинированного препарата. Так, число отмен из-за ЖКТ-осложнений на фоне приема НЭК, целекоксиба и плацебо составило в первом исследовании 1,2, 1,6 и 2,4%, а во втором — 0,8, 3,7 и 2,5% соответственно (рис. 2) [40].

В настоящее время уже проведена одна работа, которая демонстрирует перспективы применения НЭК в реальной клинической практике. Это открытое исследование Sostek M. и сотр., в котором приняли участие 239 больных с РА, ОА и другими РЗ, нуждающихся в регулярном приеме НПВП, но имеющих при этом достаточно высокий риск ЖКТ-осложнений. Целью испытаний стало сравнение частоты осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, которые были выявлены в целом по группе до начала исследования, у 135 больных, получивших в течение года НЭК. Оказалось, что 12-месячный непрерывный прием нового препарата не привел к нарастанию частоты каких-либо побочных эффектов в сравнении с исходным уровнем. Так, если до начала приема проблемы со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы были выявлены у 18,8 и 6,3% (у подавляющего большинства диспепсия и артериальная гипертензия), то через год — у 16,3 и 5,2% [41].

Таким образом, данные клинических исследований показывают, что новый препарат Вимово® является действенным обезболивающим и противовоспалительным средством,

Рисунок 2. Сравнение эффективности Вимово® и целекоксиба в ходе двух идентичных 12-недельных исследований (n = 1 219) [40]



обладающим хорошей ЖКТ-переносимостью. Конечно, при его использовании следует учитывать общие ограничения и противопоказания, известные для НПВП и ИПП. В частности, поскольку их метаболизм происходит в печени, прием НЭК при тяжелом поражении этого органа (печеночная недостаточность) противопоказан. Аналогично противопоказанием является почечная недостаточность при уровне клиренса креатинина < 30 мл/мин. Эзомерпазол при длительном использовании не демонстрирует существенного нарастания частоты специфических осложнений, таких как эндокринные нарушения или развитие диспластических изменений слизистой желудка. Тем не менее при назначении НЭК на длительный срок следует учитывать, что применение ИПП может сопровождаться развитием дисбиотических изменений ЖКТ и некоторым повышением риска кишечных инфекций. Кроме того, имеются данные, что длительный многолетний непрерывный прием ИПП ассоциируется с повышением риска остеопоротических переломов [8].

В заключение следует сказать, что появление Вимово® может существенно изменить представление об уровне безопасности НПВП и расширить область применения этой лекарственной группы. Новый препарат отличает низкий уровень кардиоваскулярного риска, характерный для напроксена, и эффективная гастропротективная защита, связанная с наличием в его составе эзомерпазола. Эта комбинация позволяет успешно использовать Вимово® у больных, имеющих сочетание сердечно-сосудистых и ЖКТ-факторов риска, т.е. в той ситуации, когда монотерапия любым из существующих на сегодняшний день НПВП будет рискованной из-за серьезной опасности развития лекарственных осложнений.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.