

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© НАУМОВА О.В., АХМЕДОВ В.А., СУДАКОВА А.Н. – 2013
УДК 616.72-007.248-08:[615.212.3+615.243]

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ НАПРОКСЕН+ЭЗОМЕПРАЗОЛ (ВИМОВО) У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Ольга Васильевна Наумова, Вадим Адильевич Ахмедов, Алла Николаевна Судакова
(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, зав. – д.м.н. М.А. Ливзан)

Резюме. Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения сочетания эзомеразола и напроксена (вимово) у больных с остеоартрозом. *Материалы и методы.* Было обследовано 60 больных остеоартрозом (30 женщин и 30 мужчин), которые были рандомизированы на 3 группы: первая группа получала лечение комбинацией напроксена и эзомепразола (вимово) дважды в день в течение 6 месяцев, вторая группа терапии неселективными НПВП (производными арилуксусной кислоты), а третья комбинацией неселективных НПВП (производных арилуксусной кислоты) в сочетании с ингибитором протонной помпы омепразол. *Результаты.* У больных второй группы через 6 месяцев лечения отмечалось статистически значимое увеличение частоты преобладания изжоги ($p < 0,05$) и болей в пилородуоденальной области ($p < 0,01$) по сравнению с больными первой группы. У больных 1 группы также отмечалась наименьшая частота поражения слизистой оболочки антрального отдела желудка с наличием эрозий в 12% случаев, по сравнению с 53% ($p < 0,001$) больных второй группы и 28% ($p < 0,05$) больных третьей группы. Также у больных второй группы отмечался статистически значимый рост медианы ММП-9 в 4 раза до 148 (131-159) нг/мл, при некотором снижении концентрации ТИМП-1, в отличие от больных первой и третьей групп. *Вывод.* Применение комбинации напроксен+эзомеразол является клинически и иммунологически более безопасным и предпочтительным у больных остеоартрозом.

Ключевые слова: остеоартроз, нестероидная гастропатия, вимово.

THE ESTIMATION OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TREATMENT WITH COMBINATION OF APROXEN+ESOMEPRAZOLE (VIMOVO) IN PATIENTS WITH OSTEOARTROSIS

O.V. Naumova, V.A. Akhmedov, A.N. Sudakova
(Omsk State Medical Academy, Russia)

Summary. The aim – to estimate the effectiveness and safety of treatment with combination of naproxen+esomeprazole (vimovo) in osteoarthritis patients. *Material and methods.* The 60 patients with osteoarthritis (30 men and 30 women) were investigated and randomized on three groups. The first group were treated with combination of naproxen+ esomeprazole twice a day for 6 month, the second group with non selective NSAID and the third group with combination of NSAID + proton pump inhibitor omeprazole. *Results.* In the patients of the second group after 6 month of treatment the significant increase of burning ($p < 0,05$) and epigastral pain ($p < 0,01$) were estimated, compared with the first group. In the patients of the first group the least frequency of endoscopic gastric mucosa changes with erosive defects was shown in 12%, compared with 53% ($p < 0,001$) in the patients of the second group and 28% ($p < 0,05$) in the patients of the third group. Also in the patients of the second group the significant 4 times increase of MMP-9 mediane till 148 (131-159) ng/ml was estimated in association with decrease of TIMP-1 concentration, compared with the first and the third group. *Conclusion.* The use of combination of naproxen+ esomeprazole (vimovo) in osteoarthritis patients is more safety and effective.

Key words: osteoarthritis, NSAID gastropathy, vimovo.

В современной литературе имеются многочисленные результаты работ отечественных и зарубежных исследований относительно влияния нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием НПВП-гастропатии. Вместе с тем воздействие данной группы препаратов на органы ЖКТ могут выходить за пределы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и включать поражения печени и тонкой кишки [2,5]. В последние годы арсенал современных НПВП пополняется комбинированными новыми препаратами, сочетающими НПВП и ингибиторы протонной помпы, оценка эффективности и безопасности применения которых в отношении поражения органов ЖКТ представляет интерес для клиницистов.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения сочетания эзомеразола и напроксена (вимово) у больных с остеоартрозом.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 60 больных с впервые выявленным остеоартрозом (30 женщин и 30 мужчин) среднегой возраст которых был 46 ± 6 лет. Критериями включения в исследование явились: наличие остеоартроза, отсутствие на момент исследова-

ния поражения со стороны органов желудочно-кишечного тракта, добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: отказ от участия в исследовании, наличие лекарственной непереносимости, наличие диффузных заболеваний в печени в анамнезе и изменения в биохимическом анализе крови до момента исследования, наличие онкологических заболеваний, длительный прием НПВП в анамнезе.

Все обследованные больные были рандомизированы на 3 группы (по 20 человек: 10 мужчин и 10 женщин) в зависимости от варианта применения НПВП. Первую группу составили больные, получающие лечение комбинацией напроксена и эзомепразола (вимово) дважды в день. Больные второй группы получали терапию неселективными НПВП (производными арилуксусной кислоты), а больным третьей группы проводилось лечение комбинацией неселективных НПВП (производных арилуксусной кислоты) в сочетании с ингибитором протонной помпы омепразол в стандартной терапевтической дозе.

Для оценки клинической эффективности терапии НПВП в отношении оценки выраженности болей в суставах при наличии у больных ОА коленных и тазобедренных суставов определяли индекс Lequesne и WOMAC [1]. Выраженность боли при иной локализации ОА оценивалась по 10-сантиметровой ВАШ. Этот тест отражал общую выраженность су-

ставной боли по оценке больного, с использованием 10-сантиметровой шкалы боли, где 0 означает отсутствие боли, а 10 – максимальную интенсивность боли.

У всех больных оценивали: общеклинические анализы крови и мочи. Проводили биохимическое исследование крови с определением уровня общего белка, активности аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, концентрации билирубина), исследовали кал на скрытую кровь. Инструментальные методы диагностики включали в себя: УЗИ органов брюшной полости, ФГДС, исследование состояния паренхимы печени методом кратковременной эластометрии, при помощи аппарата «Фиброскан». Дополнительные лабораторные исследования включали определение концентрации матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1, проводилось стандартизированным методом твердофазного иммуноферментного анализа на тест системах Human MMP-9 Platinum ELISA и HumanIL-TIMP-1 Platinum ELISA производства Bender Med System, Австрия. Биологическим материалом для лабораторного исследования служила сыворотка крови. Также проводилось определение содержания трансферрина в кале. Для определения содержания трансферрина в кале применялся дискретный анализатор клинической химии NS-Plus C 15 («Otsuka Electronics Co Ltd, Япония»). Для статистической обработки полученных данных использовались методы описательной статистики. Межгрупповые отличия оценивались по критерию Манна-Уитни. Для сравнения зависимых групп до и после лечения использовался критерий Вилкоксона. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.1. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка результатов проводилась через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

При проведении оценки различий по снижению выраженности болей в суставах статистически значимых различий между группами сравнения через 3 и 6 месяцев наблюдения выявлено не было.

Выявленные эндоскопические изменения закономерным образом сочетались с изменением содержания трансферрина в кале у больных исследуемых групп. Так, у больных 1 группы только в 2% случаев были выявлены изменения данного белка выше установленной нормы по сравнению с 10% случаев у лиц 2-ой группы и 5% – соответственно в 3 группе.

При оценке содержания ММП-9 и ТИМП-1 у больных исследуемых групп статистически значимых различий в показателях между исследуемыми группами не отмечалось, однако небольшое увеличение ММП-9 до 44 (31-56) нг/мл и ТИМП-1 до 94 (81-100) нг/мл отмечалось у больных 2 группы (табл. 1).

При проведении эластометрии у больных трех групп сравнения также статистически значимых различий между группами не отмечалось – у всех исследуемых трех групп выявлялись наименьшие изменения в печени в виде отсутствия фиброзных изменений – стадия F0.

При проведении оценки через 6 месяцев от начала терапии были отмечены следующие особенности.

При анализе клинических проявлений, указывающих на поражение органов верхних отделов ЖКТ, отмечалось статистически значимое увеличение частоты преобладания изжоги до 45% случаев ($p < 0,05$) и болей в пилородуоденальной области до 55% ($p < 0,01$) у больных второй группы, по сравнению с больными первой группы, получавших терапию с включением комбинации напроксена и эзомепразола.

При оценке данных ФГДС у больных 1 группы также отмечалась наименьшая частота поражения слизистой оболочки антрального отдела желудка с наличием эрозий в 12% случаев, по сравнению с 55% ($p < 0,001$) больных второй группы и 28% ($p < 0,05$) – третьей группы.

Оценивая иммунологические показатели, была выявлена следующая особенность – у больных второй группы отмечался статистически значимый рост медианы ММП-9 в 4 раза до 148 (131-159) нг/мл в сравнении с исходным показателем до терапии ($p = 0,001$), при некотором снижении концентрации ТИМП-1. По результатам эластометрии было отмечено наличие изменений соответствующих 1 степени фиброза печени F 1, у 11 (55%) больных 2 группы и отсутствие фиброзных

Таблица 1

Динамика изменений активности ММП-9 и ТИМП-1 у больных остеоартрозом до и после лечения

Иммунологический показатель	Первая группа (n=20)			Вторая группа (n=20)			Третья группа (n=20)		
	Через 3 месяца терапии								
	до лечения	после	p	до лечения	после	p	до лечения	после	p
ММП-9 (нг/мл) (медиана и интерквартильный размах) норма до 40 нг/мл	29 (19-47)	37 (21-42)	0,65	37 (29-58)	44 (31-56)	0,93	32 (20-41)	39 (19-43)	0,62
ТИМП-1 (нг/мл) (медиана и интерквартильный размах) норма до 80 нг/мл	69 (53-83)	78 (63-86)	0,77	76 (67-99)	94 (81-100)	0,81	61 (49-82)	74 (52-84)	0,55
Через 6 месяцев терапии									
ММП-9 (нг/мл) (медиана и интерквартильный размах)	29 (19-47)	45 (31-51)	0,17	37 (29-58)	148 (131-159)	0,001	32 (20-41)	49 (29-58)	0,17
ТИМП-1 (нг/мл) (медиана и интерквартильный размах)	69 (53-83)	82 (71-90)	0,25	76 (67-99)	70 (59-86)	0,22	61 (49-82)	63 (41-78)	0,32

При анализе клинических проявлений, указывающих на поражение органов желудочно-кишечного тракта, через 3 месяца терапии значимых отличий по наличию жалоб на боли в подложечной области, диспепсических расстройств между сравниваемыми группами не отмечалось. По-видимому, данный факт мог быть обусловлен как наличием анальгетического эффекта НПВП, так и добавлением к НПВП больным двух групп препаратов из группы ингибиторов протонной помпы.

При проведении ФГДС оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ через 3 месяца у больных 1 группы отмечались характерные изменения в виде наличия эрозий антрального отдела желудка в 10% случаев. Обращало на себя внимание статистически значимое увеличение частоты поражения слизистой оболочки желудка с наличием эрозий антрального отдела у больных 2-ой группы до 37% ($p < 0,01$) в сравнении с больными первой группы. В третьей группе характерные изменения слизистой оболочки желудка выявлялись у 16%.

изменений F0 у больных 1 и 3 группы. Обращало на себя внимание, что лишь у трех больных 2 группы отмечались изменения в биохимическом анализе крови в виде повышения активности АлАТ и АсАТ.

Результаты проведенного исследования показали, что применение комбинации напроксен и эзомепразол у больных остеоартрозом отличалось хорошей клинической переносимостью терапии и низкой степенью эндоскопических изменений в желудке через 3 и 6 месяцев терапии. Также в исследовании было отмечено вовлечение иммунологических механизмов у больных с остеоартрозом на фоне терапии неселективными НПВП, которое проявлялось статистически значимым ростом медианы ММП-9 у больных 2 группы спустя 6 месяцев лечения. В литературе имеются данные об активном участии ММП-9 в формировании патологических изменений в ткани печени, сопоставимое с действием провоспалительных цитокинов [2]. Принимая во внимание тот факт, что на фоне изолированного приема неселективных НПВП в

55% спустя 6 месяцев лечения, отмечалось появление изменений в ткани печени, соответствующих 1 степени фиброза печени F1 по данным эластометрии, а также имеющиеся литературные данные о том, что повышенные активности ММП-9 является ранним предиктором тяжести поражения ткани печени, почек и легких [4], можно использовать повышение активности ММП-9 в качестве раннего маркера поражения ткани печени на фоне приема НПВП, даже при отсутствии выраженных изменений в биохимическом анализе крови. Проведенное исследование показало, что помимо повышения активности ММП-9 изолированный прием неселективных НПВП сопровождался некоторым снижением активности её физиологического антагониста – ТИМП-1, что также является неблагоприятным фактором формирования НПВП ассоциированной гепатопатии. Применение комбинации НПВП и ИПП, помимо снижения частоты формирования НПВП-

ассоциированной гастропатии, минимизировало формирование повышенной активности ММП-9 и развитие НПВП ассоциированной гепатопатии. По-видимому, данный факт может быть связан как с воздействием на ткань печени продуктов метаболизма неселективных НПВП, так и компонентов воспаления слизистой оболочки желудка и разрушенных эритроцитов, выявленных по частому повышению уровня трансферрина в кале, при развившейся НПВП-гастропатии у больных, принимающих лечение неселективными НПВП.

Таким образом, применение комбинации напроксен+эзомепразол является более безопасным и предпочтительным в отношении профилактики развития сочетания НПВП-гастропатии и гепатопатии у больных остеоартрозом, по сравнению с применением неселективных НПВП, при сопоставимой клинической эффективности в отношении суставного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.573-588.
2. Щербатых Е.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В. НПВП-ассоциированная патология органов пищеварения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 74. №7. – С.23-27.
3. Gadd V.L., Melino M., Roy S., et al. Portal, but not lobular, macrophages express matrix metalloproteinase-9: association with the ductular reaction and fibrosis in chronic hepatitis C // Liver. Int. – Vol. 33. №4. – P.569-579.

4. Sahasrabuddhe V.V., Gunja M.Z., Graubard B.I., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. – 2012. – Vol. 104. №23. – P.1808-1814.
5. Teng L., Yu M., Li J.M., et al. Matrix metalloproteinase-9 as new biomarkers of severity in multiple organ dysfunction syndrome caused by trauma and infection // Mol. Cell. Biochem. – 2012. – Vol. 360. №1-2. – P.271-277.
6. Thieffn G., Beaugerie L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum // Joint. Bone. Spine. – 2005. – Vol. 72. №4. – P.286-294.

REFERENCES

1. Rheumatology: national leadership / Ed. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. – Moscow: GEOTAR-Media, 2008. – P.573-588. (in Russian).
2. Shcherbatykh E.V., Kalyagin A.N., Shcherbatykh A.V. NSAID-associated diseases of digestive organs // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2007. – Vol. 74. №7. – P.573-588. (in Russian).
3. Gadd V.L., Melino M., Roy S., et al. Portal, but not lobular, macrophages express matrix metalloproteinase-9: association with the ductular reaction and fibrosis in chronic hepatitis C // Liver. Int. – Vol. 33. №4. – P.569-579.

4. Sahasrabuddhe V.V., Gunja M.Z., Graubard B.I., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. – 2012. – Vol. 104. №23. – P.1808-1814.
5. Teng L., Yu M., Li J.M., et al. Matrix metalloproteinase-9 as new biomarkers of severity in multiple organ dysfunction syndrome caused by trauma and infection // Mol. Cell. Biochem. – 2012. – Vol. 360. №1-2. – P.271-277.
6. Thieffn G., Beaugerie L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum // Joint. Bone. Spine. – 2005. – Vol. 72. №4. – P.286-294.

Информация об авторах:

Наумова Ольга Васильевна – аспирант кафедры, 644046, ул. Пушкина, 128, поликлиника № 15 г. Омска; Ахмедов Вадим Адилевич – д.м.н., профессор кафедры, 644043, Омск, ул. Ленина, 12, ОГМА, тел. (3812) 534290, e-mail v_akhmedov@mail.ru; Судакова Алла Николаевна – к.м.н., доцент кафедры.

Information about the author:

Naumova Olga V. – graduate student, 644046, st. Pushkina, 128, clinic number 15 in Omsk; Akhmedov Vadim Adilevich – MD, Ph.D., Professor, 644043, Omsk, st. Lenina, 12, OMSK State Medical Academy, tel. (3812) 534290, e-mail v_akhmedov@mail.ru; Sudakova Alla N. – MD, PhD, associate professor of the department.

© ГУАНДА ЦЯО, ТИШКОВ Н.В., ЛЕПЕХОВА С.А., ГОЛЬДБЕРГ О.А., ГУМАНЕНКО В.В. – 2013
УДК 616.718.55-001.5-092.9:612.015.36

СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ НАРУШЕННОЙ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

Цяо Гуанда¹, Николай Валерьевич Тишков^{1,4}, Светлана Александровна Лепехова^{1,2,3},
Олег Аронович Гольдберг¹, Виталий Викторович Гуманенко³

(¹Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, директор – д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН Е.Г. Григорьев; ²Иркутский научный центр РАН, президент – проф., акад. РАН И.В. Бычков; ³Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; ⁴Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Разработана модель нарушенной посттравматической регенерации диафиза голени с формированием ложного сустава к 20-м суткам и отсутствием сращения к 50-м суткам. Нарушение процессов консолидации костей голени вызывает образование соединительно-хрящевой ткани в зоне дефекта к 10-м суткам и отсутствие костного сращения до 50-х суток, т.е. формирование ложного сустава. Разработанная модель по своим характеристикам максимально приближена к клиническому процессу. Воспроизводимость модели составляет 100%. Стандартизация полученной модели достигается использованием одинаковых по виду, породе, полу, возрасту и весу животных, а также и за счет заданных параметров, обеспечиваемых оригинальным устройством внешней фиксации. Модель может быть использована в хроническом эксперименте для изучения механизмов формирования ложного сустава