

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ безопасность целекоксиба, напроксена и ибупрофена при лечении артритов

Нестероидные противовоспалительные препараты начиная с 1960-х годов стали одними из самых популярных лекарственных средств в мире. Только в США ежегодно регистрируется более 100 млн назначений. Препараты этой группы уменьшают выраженность боли и воспаления путем ингибирования фермента циклооксигеназы, который участвует в образовании воспалительных простагландинов. Обратной стороной лечебного потенциала данных средств является повышенный риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Представляем вашему вниманию обзор статьи Nissen et al. «Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis», опубликованной в *New England Journal of Medicine* (2016;375(26):2519-2529), в которой представлены результаты исследования эффективности целекоксиба в сравнении с двумя неселективными нестероидными противовоспалительными препаратами.

В 2004 г. в контролируемом плацебо исследовании были получены данные о неблагоприятных сердечно-сосудистых исходах, которые послужили поводом к запрету продаж селективного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) рофекоксиба. Тем не менее, по результатам другого исследования на основании малого количества событий был сделан вывод, что кардиотоксичность целекоксиба могла быть обусловлена использованием более высоких доз, чем официально одобренные (Solomon et al., 2005). В итоге Управление по контролю над качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) разрешило продолжить продажи целекоксиба, но с требованием провести исследование сердечно-сосудистой безопасности. Таким образом, было инициировано проведение исследования PRECISION, в котором изучались сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, почечные и другие аспекты безопасности целекоксиба в сравнении с двумя неселективными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Материалы и методы исследования

PRECISION – рандомизированное многоцентровое двойное слепое исследование с запланированным анализом нон-инferиорности целекоксиба с целью подтверждения или опровержения того, что указанный препарат не уступает препаратам сравнения по критериям безопасности. Более детально методы исследования и протокол были описаны в публикации Becker et al. (2009).

Спонсор исследования (Pfizer) участвовал в разработке дизайна и составлении протокола в сотрудничестве

с исполнительным комитетом и при консультативной поддержке FDA.

В исследование включали пациентов в возрасте от 18 лет с ревматоидным артритом (РА) или остеоартритом (ОА), с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска. По мнению врачей и самих пациентов, для купирования артралгии им необходим был ежедневный прием НПВП. Участников случайным образом распределяли в соотношении 1:1:1 в группы приема целекоксиба (100 мг 2 раза в сутки), ибупрофена (600 мг 3 раза в сутки) или напроксена (375 мг 2 раза в сутки). Во время последующих визитов пациентов с РА врачам разрешалось повышать дозу целекоксиба до 200 мг 2 раза в сутки, дозу ибупрофена – до 800 мг 3 раза в сутки, напроксена – до 500 мг 2 раза в сутки для достижения контроля симптомов. Что касается лиц с ОА, то дозы ибупрофена или напроксена также разрешалось повышать, но доза целекоксиба для применения по данному показанию была ограничена регуляторным органом. В целях гастропротекции всем пациентам назначали эзомепразол в дозе 20-40 мг/сут. Врачи, участвовавшие в исследовании, могли в полной мере использовать способы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, соответствующие местным стандартам и руководствам. Пациентам, которые принимали низкие дозы (≤ 325 мг) ацетилсалициловой кислоты (АСК), разрешалось продолжать эту терапию.

Первичная комбинированная конечная точка в анализе «время до события» включала исходы, которые соответствовали критериям Проекта исследований антитромбоцитарной терапии (АРТС), а именно: смерть по причине сердечно-сосудистых нарушений, в том числе от геморрагических осложнений, нефатальный инфаркт миокарда

Таблица. Исходные характеристики пациентов популяции ИТТ

Характеристика	Группа приема целекоксиба (n = 8072)	Группа приема напроксена (n = 7969)	Группа приема ибупрофена (n = 8040)
Возраст, лет	63,0 ± 9,5	63,3 ± 9,4	63,2 ± 9,4
Женщины, n (%)	5175 (64,1)	5096 (63,9)	5174 (64,4)
Раса, n (%):			
Белые	6058 (75,0)	5926 (74,4)	5991 (74,5)
Черные	1090 (13,5)	1134 (14,2)	1108 (13,8)
Азиаты	164 (2,0)	172 (2,2)	173 (2,2)
Неопределенная или другая	760 (9,4)	737 (9,2)	768 (9,6)
Индекс массы тела (ИМТ)	32,7 ± 7,3	32,6 ± 7,3	32,5 ± 7,4
Впервые диагностированный артрит, n (%):			
ОА	7259 (89,9)	7178 (90,1)	7208 (89,7)
РА	813 (10,1)	791 (9,9)	832 (10,3)
Прием АСК, n (%)	3701 (45,8)	3652 (45,8)	3712 (46,2)
Категория сердечно-сосудистого риска, n (%):			
Первичная профилактика	6209 (76,9)	6186 (77,6)	6206 (77,2)
Вторичная профилактика	1863 (23,1)	1783 (22,4)	1834 (22,8)
Сахарный диабет, n (%)	2843 (35,2)	2768 (34,7)	2885 (35,9)
Гипертензия, n (%)	6296 (78,0)	6145 (77,1)	6303 (78,4)
Дислипидемия, n (%)	5080 (62,9)	4966 (62,3)	5002 (62,2)
Курение, n (%)	1689 (20,9)	1631 (20,5)	1680 (20,9)
Прием статинов, n (%)	4367 (54,1)	4304 (54,0)	4307 (53,6)
Прием БМПП, n (%)	572 (7,1)	602 (7,6)	584 (7,3)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	125,3 ± 10,5	125,0 ± 10,6	125,4 ± 10,4
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	75,5 ± 8,0	75,4 ± 8,0	75,5 ± 7,9
Уровень креатинина, мг/дл	0,9 ± 0,23	0,9 ± 0,22	0,9 ± 0,22
Индекс нарушения функционирования по НАQ	1,1 ± 0,61	1,1 ± 0,61	1,1 ± 0,61
Оценка интенсивности суставной боли по ВАШ	54,0 ± 23,5	54,1 ± 24,0	54,1 ± 23,6

Примечания: БМПП – болезнь-модифицирующие противоревматические препараты; НАQ – опросник оценки состояния здоровья (0 – нет нарушения функционирования, 3 – полное нарушение функционирования).

Адаптировано согласно Nissen et al., 2016.

или нефатальный инсульт (АТС, 1994). Вторичная комбинированная точка – большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, включая компоненты первичной конечной точки, а также коронарную реваскуляризацию или госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии или транзиторной ишемической атаки. В качестве вторичных исходов также фиксировались клинически значимые желудочно-кишечные события. Третичные исходы включали клинически значимые почечные события, железодефицитную анемию желудочно-кишечного генеза и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью или гипертензией. Интенсивность артралгии по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 мм регистрировалась как незааявленный вторичный критерий эффективности; изменения более чем на 13,7 мм считались клинически значимыми (Hawker et al., 2011). Летальный исход от любых причин регистрировался как предварительно заданный третичный исход.

В статистическом анализе напроксен служил первичным препаратом сравнения для проверки неинферiorности целекоксиба. Также были запланированы анализы неинферiorности целекоксиба относительно ибупрофена и ибупрофена относительно напроксена.

Для подтверждения неинферiorности требовалось показать соответствие четырем статистическим критериям: в оригинальном дизайне относительный риск (ОР) не более 1,12 с верхней границей одностороннего 97,5% доверительного интервала (ДИ) не более 1,33 в двух популяциях – подлежащей лечению (ИТТ) и активного лечения (on-treatment). Согласно расчету требовалось 762 события конечной точки, чтобы со статистической мощностью 90% подтвердить неинферiorность. При прогнозируемой частоте событий 2% в год и 40% выбывании пациентов расчетный размер выборки составил 20 тыс. пациентов. В действительности частота событий была ниже прогнозируемой, процент выбывания более высоким, а набор участников происходил медленнее, чем планировалось. Поэтому, согласно рекомендации комитета мониторинга данных и безопасности и после консультации с FDA, в протокол исследования были внесены изменения: статистическая мощность понижена до 80%, а верхний 97,5% ДИ для неинферiorности в популяции, получавшей лечение, был изменен на 1,40.

Для расчета ОР и ДИ использовалась модель пропорциональных рисков Кокса с поправками на факторы стратификации. Односторонний $p < 0,025$ был принят

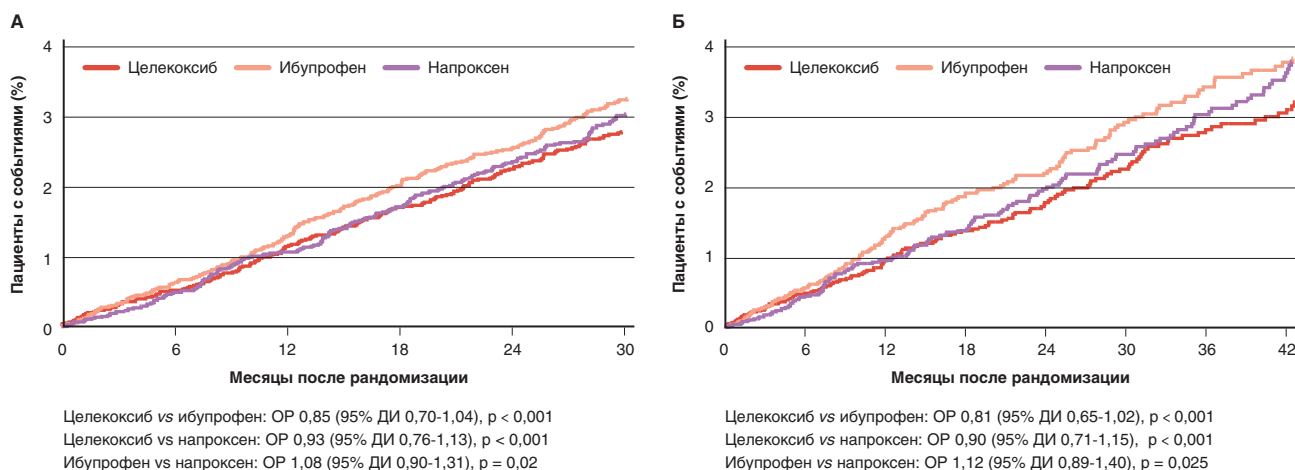


Рис. 1. Время до формирования первичных исходов по критериям АРТС в популяциях ИТТ (А) и активной терапии (Б)

Адаптировано согласно Nissen et al., 2016.

как пороговый показатель статистической достоверности не-инferиорности для первичной конечной точки без поправки на множественность сравнений. Значения p для анализов вторичных конечных точек в популяции ИТТ приводятся с описательной целью. Двусторонний $p < 0,05$ был принят как порог статистической значимости без поправки на множественность сравнений.

Результаты

Популяция пациентов

Скрининг для участия в исследовании прошли 31 857 пациентов; 24 222 были рандомизированы на базе 926 центров 13 стран в период между 23 октября 2006 г. и 30 июня 2014 г. 141 участника исключили из анализа по причине фальсификации данных, в результате для анализа были доступны данные 24 081 пациента. 8072 участника включили в группу приема целекоксиба (средняя доза \pm стандартное отклонение 209 \pm 37 мг), 7969 больных составили группу приема напроксена (852 \pm 103 мг), 8040 – группу приема ибупрофена (2045 \pm 246 мг). По исходным характеристикам пациенты групп были хорошо сбалансированы (таблица). Средние периоды лечения и наблюдения составили соответственно 20,3 \pm 16,0 и 34,1 \pm 13,4 месяца для общей популяции пациентов; 20,8 \pm 16,0 и 34,2 \pm 13,4 месяца – в группе приема целекоксиба, 20,5 \pm 15,9 и 34,2 \pm 13,3 месяца – в группе приема напроксена, 19,6 \pm 16,0 и 33,8 \pm 13,6 месяца – в группе приема ибупрофена. В ходе 10-летнего исследования 68,8% пациентов прекратили принимать изучаемые препараты; 27,4% – вышли из-под наблюдения; 2,5% – умерли; 8,3% – отзывали согласие на участие в исследовании в письменном виде; 7,4% – заявили о нежелании продолжать участие в устной форме; 7,2% – не выходили на связь до дня последнего визита.

Первичный исход по критериям АРТС

В популяции первичная точка АРТС была зафиксирована у 188 (2,3%) пациентов группы приема целекоксиба, у 201 (2,5%) – группы приема напроксена и у 218 (2,7%) – группы приема ибупрофена. ОР наступления данного исхода в группе приема целекоксиба по сравнению с группой приема напроксена составил 0,93 (95% ДИ от 0,76 до 1,13;

$p < 0,001$ для не-инferиорности). ОР в группе приема целекоксиба по сравнению с группой приема ибупрофена составил 0,85 (95% ДИ от 0,70 до 1,04; $p < 0,001$ для не-инferиорности); ОР в группе приема ибупрофена по сравнению с группой приема напроксена – 1,08 (95% ДИ от 0,90 до 1,31; $p = 0,02$ для не-инferиорности).

В популяции пациентов, получавших лечение, первичная точка АРТС была зафиксирована у 134 пациентов группы приема целекоксиба (1,7%), у 144 – группы приема напроксена (1,8%) и у 155 – группы приема ибупрофена (1,9%). ОР наступления событий в группе приема целекоксиба по сравнению с группой приема напроксена составил 0,90 (95% ДИ 0,71-1,15; $p < 0,001$ для не-инferиорности); для целекоксиба против ибупрофена – 0,81 (95% ДИ 0,65-1,02; $p < 0,001$ для не-инferиорности); для ибупрофена против напроксена – 1,12 (95% ДИ 0,89-1,40; $p = 0,025$ для не-инferиорности).

Параметры формирования первичных исходов по критериям АРТС представлены на рисунке 1. Целекоксиб при сравнении как с напроксеном, так и с ибупрофеном отвечал всем четырем запланированным критериям не-инferиорности ($p < 0,001$ для не-инferиорности по отношению к обоим препаратам сравнения). Ибупрофен в сравнении с напроксеном соответствовал критериям не-инferиорности ($p = 0,025$).

Большие сердечно-сосудистые события и смертность

ОР наступления комбинированной конечной точки больших сердечно-сосудистых событий для целекоксиба против напроксена согласно результатам анализа в популяции ИТТ составил 0,97 (95% ДИ 0,83-1,12; $p = 0,64$); ОР для целекоксиба против ибупрофена – 0,87 (95% ДИ 0,75-1,01; $p = 0,06$) (рис. 2). При попарных сравнениях по компонентам первичной конечной точки, включая летальный исход от сердечно-сосудистых причин, различия между целекоксибом и напроксеном, а также между целекоксибом и ибупрофеном не достигли статистической достоверности (рис. 3). ОР смерти от любых причин составил 0,80 для целекоксиба против напроксена (95% ДИ 0,63-1,00; $p = 0,052$). Частота развития нефатальных инфарктов миокарда была выше в группе приема ибупрофена, чем напроксена (ОР 1,39; 95% ДИ 1,01-1,91; $p = 0,04$).

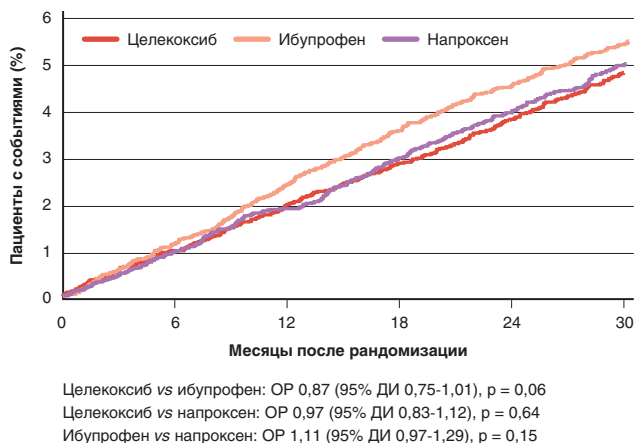


Рис. 2. Время до развития больших сердечно-сосудистых событий

Адаптировано согласно Nissen et al., 2016.

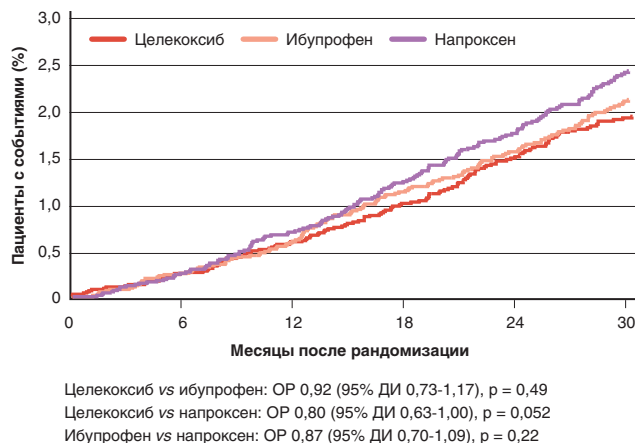


Рис. 3. Время до летального исхода вследствие сердечно-сосудистых событий

Адаптировано согласно Nissen et al., 2016.

Исходы со стороны ЖКТ и почек

Частота наступления комбинированной конечной точки серьезных желудочно-кишечных событий в популяции ИТТ была ниже в группе приема целекоксиба, чем в группе приема напроксена (ОР 0,71; 95% ДИ 0,54-0,93; $p = 0,01$), и ниже в группе приема целекоксиба, чем в группе приема ибупрофена (ОР 0,65; 95% ДИ 0,50-0,85; $p = 0,002$). ОР желудочно-кишечных событий в группе приема ибупрофена против группы приема напроксена составил 1,08 (95% ДИ 0,85-1,39; $p = 0,53$) (рис. 4). Серьезные почечные события происходили достоверно реже в группе приема целекоксиба по сравнению с группой приема ибупрофена (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44-0,85; $p = 0,004$), однако различия частоты этого исхода в группе приема целекоксиба против группы приема напроксена были недостоверными (ОР 0,79; 95% ДИ 0,56-1,12; $p = 0,19$) (рис. 5).

Другие исходы

Частота госпитализаций в связи с гипертензией была достоверно ниже в группе приема целекоксиба, чем в группе приема ибупрофена (ОР 0,60; 95% ДИ 0,36-0,99; $p = 0,04$), но без достоверных различий между группой приема целекоксиба и напроксена. Что касается влияния терапии на качество жизни и симптомы артрита, то при оценке боли по ВАШ выявлено достоверное, но незначительное преимущество напроксена в сравнении с целекоксибом или ибупрофеном. Изменение по ВАШ от исходных оценок составило в среднем $-9,3 \pm 0,26$ мм в группе приема целекоксиба, $-9,5 \pm 0,26$ мм в группе приема ибупрофена и $-10,2 \pm 0,26$ мм в группе приема напроксена ($p < 0,001$ для сравнения напроксена с целекоксибом, $p = 0,01$ для сравнения напроксена с ибупрофеном).

Обсуждение

Исследование PRECISION планировалось после запрета рофекоксиба, на фоне научных и общественных предубеждений касательно сердечно-сосудистой безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2. Предыдущие сведения об относительной безопасности селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ были ограниченными, поскольку НПВП получали одобрение на основании небольших краткосрочных исследований, в которых, как

правило, изучали их способность купировать боль, а также безопасность их применения. Обеспокоенность вызывало то, что целекоксиб, как и рофекоксиб, может оказывать неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты. Исследование PRECISION предоставило статистически достоверные доказательства того, что кардиоваскулярный риск при применении умеренных доз целекоксиба не выше, чем при назначении неселективных НПВП. В сравнении с двумя широко применяемыми неселективными НПВП – напроксеном и ибупрофеном – терапия целекоксибом ассоциировалась с численно меньшей частотой кардиоваскулярных событий, что в результате обеспечило значения p для неинферiorности менее чем 0,001. Результаты исследования не поддерживают широко распространенное мнение, что лечение напроксеном по сравнению с другими НПВП обеспечивает лучшие кардиоваскулярные исходы (Patrono, Vaigent, 2014).

Для подтверждения того, что целекоксиб не уступает препаратам сравнения (неинферiorность), согласно дизайну исследования требовалось показать соответствие запланированным критериям как в ИТТ, так и в популяции пациентов, которые в действительности получали лечение. Этот подход был выбран, поскольку два альтернативных вида статистического анализа обеспечивают взаимодополняющие данные о безопасности препарата. Анализ ИТТ – единственный, сохраняющий целостность рандомизации, но имеющий свойство «растворять» сигналы безопасности, если пациенты демонстрируют низкую приверженность к терапии исследуемым препаратом. Анализ в популяции, находящейся на лечении, учитывает только те события, которые происходили в то время, когда пациенты принимали исследуемый препарат, что усиливает показатели безопасности. Анализ более обширного исхода – больших сердечно-сосудистых событий – был проведен в качестве вторичной комбинированной точки, чтобы повысить статистическую мощность для обнаружения различий между тремя ветвями терапии. В группе приема целекоксиба было зарегистрировано меньше больших сердечно-сосудистых событий, чем в группе приема ибупрофена, но различия не достигли уровня достоверности в популяции ИТТ ($p = 0,06$). Уровень летальных исходов от любых причин был ниже в группе приема целекоксиба, чем в группе

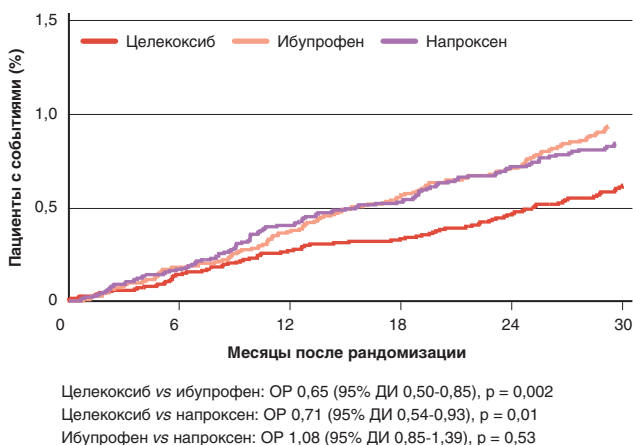


Рис. 4. Время до развития гастроинтестинальных осложнений

Адаптировано согласно Nissen et al., 2016.

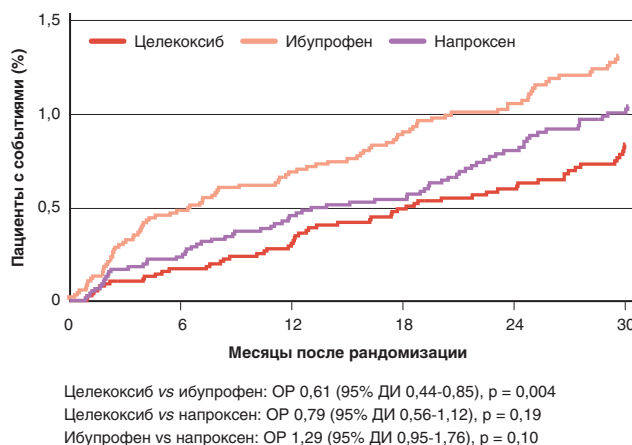


Рис. 5. Время до развития ренальных осложнений

Адаптировано согласно Nissen et al., 2016.

приема напроксена, хотя различия были также не достоверными ($p = 0,052$). Авторы исследования призывают быть осторожными при интерпретации этих данных, поскольку большие сердечно-сосудистые события были вторичной конечной точкой, а общая смертность – третичной, и эти исходы анализировались без поправки на множественность компонентов конечной точки. Кроме того, конечная точка «большие сердечно-сосудистые события» включала более субъективные компоненты, чем комбинированный исход по критериям АРТС.

Хотя первичной задачей исследований было оценить кардиоваскулярные исходы, авторы также запланировали анализ желудочно-кишечных и почечных осложнений, чтобы дать всеобъемлющую характеристику безопасности. Для сравнения трех препаратов была составлена двухкомпонентная конечная точка, включавшая клинически значимые желудочно-кишечные события и железодефицитную анемию желудочно-кишечного происхождения. По данному исходу достоверно меньше событий было зафиксировано в группе приема целекоксиба, чем в группах сравнения. Эти результаты были ожидаемыми на основании теоретических гастроинтестинальных преимуществ селективной блокады ЦОГ-2. Различия были выявлены несмотря на то, что всем пациентам назначали ингибитор протонной помпы эзомепразол, хотя приверженность к этой терапии специально не отслеживалась. Частота развития почечных побочных эффектов и госпитализаций в связи с гипертензией также была достоверно меньшей в группе приема целекоксиба, чем в группе приема ибупрофена, хотя различия между группой приема целекоксиба и напроксена не достигли уровня достоверности.

Несмотря на то что пациенты, принимавшие напроксен, отмечали несколько лучшее купирование боли, чем в группе приема целекоксиба и ибупрофена, различия не достигали клинической значимости, которая определялась как изменение более чем на 13,7 мм по ВАШ.

Исследование PRECISION имело некоторые ограничения. Приверженность и удержание на терапии были хуже, чем в большинстве исследований по изучению кардиоваскулярных исходов, что отражает трудности длительного лечения болевого синдрома: пациенты часто не удовлетворяла эффективность, и они переходили на другую терапию или выбывали из исследования. Низкий уровень

приверженности и удержания также регистрировались в предыдущих исследованиях по лечению боли (Moore et al., 2008). Принимая во внимание схожесть результатов, полученных в популяциях ИТТ и реального лечения, можно предположить, что низкая приверженность, скорее всего, не повлияла на основные выводы, однако высокие уровни выбывания пациентов затрудняют интерпретацию.

Доза целекоксиба ограничена официальной инструкцией до 200 мг/сут для большинства пациентов, что могло обусловить потенциальное преимущество по безопасности его применения, хотя следует заметить, что дозы обоих неселективных НПВП также были субмаксимальными. Результаты данного исследования подтверждают безопасность умеренных доз целекоксиба, но это не означает, что высокие дозы также безопасны. Несмотря на то что ранее сообщалось о влиянии ибупрофена и напроксена на антиагрегантные эффекты АСК (Catella-Lawson et al., 2001), в этом исследовании такой связи не обнаружено. Однако следует учитывать, что оценка влияния АСК на относительную безопасность НПВП специально не планировалась.

Данные исследования отражают относительную безопасность только трех препаратов и не могут быть экстраполированы на эффекты более чем двадцати других НПВП. По этическим соображениям в исследовании не набиралась группа плацебо. Ацетаминофен не был выбран в качестве препарата сравнения, поскольку предыдущие исследования показали его неэффективность при лечении НПВП-зависимых пациентов с артритами (Machado et al., 2015).

Выводы

Таким образом, результаты исследования PRECISION подтвердили, что целекоксиб в умеренных дозах не уступает напроксену и ибупрофену по кардиоваскулярной безопасности в соответствии с критериями АРТС. Кроме того, в группе лечения целекоксибом реже, чем в группах сравнения, возникали желудочно-кишечные осложнения и реже, чем в группе приема ибупрофена, регистрировались ренальные побочные эффекты.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Ⓢ