

Почему исследование комплексной безопасности целекоксиба при артритах, названное PRECISION, является последним по счету, а не по значимости?

Муравьев Ю.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
muravyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
muravyu@mail.ru

Поступила 03.04.17

Обсуждаются результаты многолетнего исследования PRECISION, специально планировавшегося для проведения проспективной сравнительной оценки в первую очередь сердечно-сосудистой безопасности целекоксиба, ибупрофена и напроксена, длительно назначавшихся для лечения боли у больных артритами. **Ключевые слова:** сердечно-сосудистая безопасность; эффективность; целекоксиб; ибупрофен; напроксен; остеоартрит; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Муравьев Ю.В. Почему исследование комплексной безопасности целекоксиба при артритах, названное PRECISION, является последним по счету, а не по значимости? Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):324-326.

WHY IS THE STUDY OF THE COMPLEX SAFETY OF CELECOXIB FOR ARTHRITIS, WHICH IS CALLED PRECISION, LAST BUT NOT LEAST?

Muravyev Yu.V.

The paper discusses the results of the long-term PRECISION study specially designed for the prospective comparative evaluation primarily of the cardiovascular safety of celecoxib, ibuprofen, and naproxen, which are long used for the treatment of pain in patients with arthritis.

Key words: cardiovascular safety; efficacy; celecoxib; ibuprofen; naproxen; osteoarthritis; rheumatoid arthritis.

For reference: Muravyev Yu.V. Why is the study of the complex safety of celecoxib for arthritis, which is called PRECISION, last but not least? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):324-326 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-324-326>

Мы давно изучаем проблему безопасного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе селективных, пациентами с ревматическими заболеваниями, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Поэтому большой интерес вызвали недавно опубликованные результаты рандомизированного контролируемого исследования PRECISION (PRospective Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen) – проспективной оценки комплексной безопасности целекоксиба в сравнении с ибупрофеном или напроксеном [3], претендующие на «последнее слово» относительно сравнительной сердечно-сосудистой безопасности НПВП. Спонсируемая компанией Pfizer убежденность исследователей в надежности результатов проведенной работы способствовала возникновению у российских читателей впечатления, что целекоксиб имеет очевидное преимущество (сердечно-сосудистая и желудочно-кишечная безопасность), по сравнению с напроксеном, и его обязательно следует поставить на первое место в вертикальном столбце «умеренный-высокий кардиоваскулярный риск» в качестве препарата выбора в данной клинической ситуации [4]. Согласно результатам исследования PRECISION, целекок-

сиб не уступает ибупрофену и напроксену в отношении сердечно-сосудистой безопасности. Означают ли представленные данные окончание дебатов по этому спорному вопросу, или ряд аспектов остались неясными для практических врачей?

Немного истории. Хорошо известно, что анальгетический эффект НПВП в значительной степени обусловлен подавлением образования простагландина E₂ (ПГЕ₂), производного циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в то время как желудочно-кишечные неблагоприятные реакции (НР) являются результатом торможения образования производного ЦОГ-1 желудочно-кишечного ПГЕ₂, что и явилось основанием для создания селективных ингибиторов ЦОГ-2, в частности рофекоксиба, целекоксиба и вальдекоксиба. В рандомизированном сравнительном исследовании рофекоксиба и напроксена VIGOR (VIoxx Gastrointestinal Outcomes Research) было показано, что желудочно-кишечные НР крайне редко возникают на фоне лечения ингибитором ЦОГ-2 [5]. Достоинством рандомизированных исследований является наглядность того, как факты, сначала отмеченные фармакологами, а затем – на экспериментальных моделях, позволяли прогнозировать развитие сердечно-сосудистых НР в результате подавления сосудистых

простагландинов, производных ЦОГ-2. Эта гипотеза была подтверждена в исследовании VIGOR: рофекоксиб вызывал более серьезные тромбозмобилические НР. Позже характерные подтверждения сердечно-сосудистого вреда получены в 10 плацебоконтролируемых исследованиях различных по структуре ингибиторов ЦОГ-2 [5]. В результате обзорного анализа данных 750 рандомизированных исследований [6] установлена значимость вреда, обусловленного подавлением ЦОГ-2: относительный риск (ОР) для серьезных НР составил 1,37 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,66]. Механическое прогнозирование [5] показало, что ОР серьезных НР для целекоксиба (средняя доза 400 мг/сут) и рофекоксиба (средняя доза 25 мг/сут) сопоставим. В сентябре 2004 г. продажа рофекоксиба была запрещена из-за вызываемых им серьезных сердечно-сосудистых НР. Справедливости ради следует отметить, что к этому времени подобная информация о неселективных НПВП была фрагментарной или отсутствовала. Pfizer, крупнейшая биофармацевтическая компания мира, в октябре 2004 г. известила о планах спонсирования плацебоконтролируемого исследования целекоксиба у 4000 больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Спустя почти год было объявлено, что компания потратит не менее 100 млн долларов США для проведения исследования под названием PRECISION, основная цель которого – сравнение безопасности назначения целекоксиба, ибупрофена и напроксена больным с высоким сердечно-сосудистым риском. Предполагалось закончить работу в течение 4 лет [7], однако возникли противоречивые мнения относительно этики интерпретируемости результатов исследования. Страны Европейского союза вежливо отказались от участия в связи с проблемой безопасности целекоксиба. Предполагалось, что эта проблема вместе с управляемой по событиям природой исследования может замедлить его завершение [7]. В исследование были включены 24 081 пациент [90% – с остеоартритом (ОА) и 10% – с ревматоидным артритом (РА)], нуждавшихся в ежедневном применении НПВП из-за боли в суставах и рандомизированно разделенных на группы получавших целекоксиб (n=8072; средняя дневная доза – 209 мг), напроксен (n=7969; средняя дневная доза – 852 мг) и ибупрофен (n=8040; средняя дневная доза – 2045 мг). Все больные дополнительно получали гастропротектор – ингибитор протонного насоса эзомепразол. Обращает на себя внимание, что назначение последнего не было ограничено только больными с высоким риском НПВП-индуцированных гастропатий. Важным критерием включения было наличие подтвержденных сердечно-сосудистых болезней или повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому разрешалось продолжить прием низких доз аспирина. Основным исходом была частота НР, соответствующих критериям Antiplatelet Trialists Collaboration (АРТС); оценивался комбинированный показатель, включающий смерть от сердечно-сосудистых причин [3]. Согласно анализу intention-to-treat этот показатель был отмечен у 188 (2,3%) получавших целекоксиб, 201 (2,5%) получавших напроксен и 218 (2,7%) получавших ибупрофен больных. ОР для целекоксиба по сравнению с напроксеном составил 0,93 (95% ДИ 0,76–1,13), а для целекоксиба по сравнению с ибупрофеном – 0,85 (95% ДИ 0,70–1,04), демонстрируя, что сердечно-сосудистая безопасность у целекоксиба не хуже, чем у напроксена и ибупрофена. Кроме того, показатель госпитализации

из-за артериальной гипертензии и почечных НР был ниже в группе больных, получавших целекоксиб, по сравнению с больными, получавшими ибупрофен и напроксен; правда, показатель последнего сравнения не достиг статистической значимости. Получены ли в исследовании PRECISION бесспорные данные и будут ли они влиять на практику? К сожалению, нет, поскольку PRECISION не является исследованием, включавшим больных артритов с высоким сердечно-сосудистым риском. Большинство вошедших в него больных страдали ОА с низким сердечно-сосудистым риском – показатель сердечных событий ориентировочно не превышал 1% в год. Более того, это не качественное исследование. В связи с низким числом возникших НР верхняя граница ОР во время исследования составляла 1,3–1,4 (статистическая мощность – только 80%). Как получилось, что у целекоксиба этот показатель был ниже? Согласно данным метаанализа, ОР для серьезных сердечно-сосудистых НР в результате применения целекоксиба составляет 1,36 [6].

Возникают вопросы и относительно достижения фармако-эквивалентных доз применяемых лекарственных препаратов (ЛП). Понятно, что при меньшей дозе ЛП будет снижен лечебный эффект, однако реже будут наблюдаться сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные НР. Врачи, участвовавшие в исследовании PRECISION, могли повышать дозу ибупрофена и напроксена для достижения эффективности лечения. Однако отмечалась сдержанность по отношению к увеличению дозы целекоксиба, что явилось ответом органов здравоохранения многих стран на риск возникновения сердечно-сосудистых НР, установленный в предшествующих рандомизированных клинических исследованиях, и поэтому средняя доза целекоксиба ограничивалась только 209 мг/сут. ОР серьезных сердечно-сосудистых НР при назначении такой дозы в контролируемых исследованиях был сопоставим с плацебо и равнялся 0,95, а при увеличении дозы до 400 и 800 мг/сут ОР увеличивался соответственно до 1,29 и 2,96.

Трудно не обратить внимание на то, что в исследовании PRECISION эффективность ЛП, оцениваемая по визуальной аналоговой шкале, показателю артралгий и числу больных с недостаточным клиническим ответом, оказалась значительно ниже в группе больных, получавших целекоксиб. Не вызывает сомнений, что более высокие показатели артериальной гипертензии и почечных НР на фоне применения двух других ЛП согласуются с низкой дозой целекоксиба. Следует отметить, что компания Pfizer также спонсировала специальное исследование с целью конкурентного сравнения случаев перевода на целекоксиб или продолжения лечения традиционными НПВП в европейской популяции больных с низким сердечно-сосудистым риском, однако интерпретация результатов вызвала затруднения из-за асимметричной отмены целекоксиба (средняя доза – 170 мг/сут) в связи с недостаточной его эффективностью [8].

В исследовании не планировалось определение различий в вероятных взаимодействиях НПВП с низкими дозами аспирина, поэтому больные не были рандомизированы для назначения аспирина и профилактического действия аспирина объективно не определялось. Не ясно, применялся ли аспирин, как это отмечено (примерно у 45%) вначале, был ли отменен или назначен в период исследова-

ния, получен согласно рецепту врача или приобретен без рецепта. Поэтому неизвестно, кто на самом деле применял аспирин в течение всего исследования, и если применял, то сердечно-сосудистые НР могли возникать у больных, получавших напроксен или ибупрофен, из-за взаимодействия, нарушающего антитромбоцитарный эффект аспирина [5], а хроническое применение ингибитора протонного насоса также могло быть связано с увеличением сердечно-сосудистого риска [10]. Отсутствие доказательных данных не является доказательством их отсутствия.

Исследование также не имело достаточной статистической мощности, чтобы планировать оценку сравнительной сердечно-сосудистой безопасности высоких доз напроксена [6], поскольку фармакокинетика напроксена высоко вариабельна и у ряда больных наблюдается более длительный период его полувыведения. Предполагается, что напроксен обладает кардиопротекцией, сопоставимой с таковой аспирина, но только у тех больных, которые принимают его в высоких дозах и/или имеют длительный период его полувыведения и уже не принимают аспирин из-за опасности взаимодействия.

Наряду с больными ОА в исследование были включены около 800 больных РА в каждую из подгрупп больных, получавших целекоксиб, напроксен или ибупрофен. Лечение продолжалось 20,3±16,0 мес, однако информация о том, как соблюдались основополагающие принципы

и рекомендации (лечение до достижения цели) ведения больных РА (заболевания, сопровождающегося высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии), отсутствует [9].

Таким образом, дозы целекоксиба, не превышающие 200 мг/сут, не увеличивают риск сердечно-сосудистых НР по сравнению с ибупрофеном и напроксеном, однако множество вопросов, возникших в связи с интерпретацией результатов исследования PRECISION, не позволяет рекомендовать их для практического применения в связи с опасностью ошибочного назначения обсуждаемых НПВП. К сожалению, медицинские работники, несмотря на многолетние очень дорогостоящие усилия, предпринимавшиеся компанией Pfizer, так и не получили ответ на вопрос, что же рекомендовать миллионам больных с хроническими болями в суставах из доступных им эффективных и безопасных ЛП.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муравьев ЮВ. Решает ли проблему безопасного применения НПВП усиление их селективности. В мире лекарств (клиническая фармакология и фармакотерапия). 2001;2(12):37-40 [Murav'ev YuV. Does the problem of the safe use of NSAIDs enhance the selectivity of NSAIDs? *V Mire Lekarstv (Klinicheskaya Farmakologiya i Farmakoterapiya)*. 2001;2(12):37-40 (In Russ.)].
2. Муравьев ЮВ. Заболевания сердечно-сосудистой системы и НПВП. Болезни сердца и сосудов. 2006;(2):52-5 [Murav'ev YuV. Diseases of the cardiovascular system and NSAIDs. *Bolezni Serdtsa i Sosudov*. 2006;(2):52-5 (In Russ.)].
3. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoA1611593
4. Каратеев АЕ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 устарело. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):218-23 [Karateev AE, Novikova DS, Nasonov EL. New data on the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the concept of the high class-specific cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is outdated. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):218-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-218-223
5. Grosser T, Yu Y, FitzGerald GA. Emotion recollected in tranquility: lessons learned from the COX-2 saga. *Annu Rev Med*. 2010;61:17-33. doi: 10.1146/annurev-med-011209-153129
6. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
7. Couzin J. Drug testing. Massive trial of Celebrex seeks to settle safety concerns. *Science*. 2005;310:1890-1. doi: 10.1126/science.310.5756.1890a
8. MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J*. 2016 Oct 4. pii: ehw387. doi: 10.1093/eurheartj/ehw387 [Epub ahead of print].
9. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715 [Epub ahead of print].
10. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One*. 2015;10(6):e0124653. doi: 10.1371/journal.pone.0124653