

Ответ критикам «ТОЧНОСТИ»

Каратеев А.Е.

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: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact:
Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 06.09.17

Для ссылки Каратеев А.Е. Ответ критикам «ТОЧНОСТИ». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):576-579.

A RESPONSE TO «PRECISION» CRITICS

Karateev A.E.

For reference: Karateev A.E. A response to «PRECISION» critics. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):576-579 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-576-579>

Исследование PRECISION — несомненно, очень яркое событие для всей мировой науки. Масштабная, тщательно продуманная и блестяще выполненная работа, посвященная одной из наиболее актуальных и давно обсуждаемых проблем современной медицины, не могла не вызвать широкого резонанса у практикующих врачей, ученых и организаторов здравоохранения. И конечно, оценка результатов PRECISION, как и любого большого явления, вызвала полярные мнения и острую дискуссию. В том числе были высказаны серьезные критические замечания, четко и последовательно изложенные в статьях G. FitzGerald «Неточность: ограничения в интерпретации масштабного рандомизированного клинического испытания» [1] и С. Patrono и С. Baigent «Коксиды, традиционные НПВП и сердечно-сосудистая безопасность: что мы думали, что знаем, тогда и что мы думаем, что знаем, сейчас» [2].

Продолжением этой дискуссии стали две статьи, опубликованные в журнале «Научно-практическая ревматология». Среди них следует выделить скрупулезный анализ гипотетических недостатков PRECISION, проведенный профессором Ю.В. Муравьевым [3]. Статья Ю.А. Олюнина во многом дублирует первую публикацию, в ней высказываются практически те же самые замечания по организации PRECISION в более упрощенном виде.

Критика авторов обсуждаемого исследования и тех российских ученых, которые дали этой работе высокую оценку, сводится к ряду положений.

1. Этическая сторона дискуссии. Это наиболее неприятная часть критики, связанная с обвинением авторов PRECISION, давших полученным данным благоприятную оценку, в финансовой заинтересованности. Так, Ю.В. Муравьев пишет: «Спонсируемая компанией Pfizer убежденность исследователей в надежности результатов проведенной работы способствовала возникновению у российских читателей впечатления, что целекоксиб имеет очевидное преимущество...».

Чем можно ответить на это подозрение? Конечно же, фактами. Компания — производитель оригинального целекоксиба за последние 15 лет *спонсировала* огромное число клинических исследований в самых разных отраслях медицины. Часть из этих работ показала отрицательный результат, очевидно невыгодный *спонсору*. Таковы, например, работы, демонстрирующие повышение сердечно-сосудистого риска при использовании целекоксиба для лечения полипоза или его неэффективность при болезни Альцгеймера. Но, тем не менее, эти исследования были опубликованы и широко известны медицинской общественности. Значит, не всегда можно «спонсировать убежденность?» И ученые, проводившие PRECISION, не были прямо заинтересованы в положительном результате. Следует также помнить, что PRECISION всегда находилось под жестким контролем регулирующих органов, поэтому его авторы при всем желании не смогли бы манипулировать полученными данными, представляя их в слишком выгодном свете.

2. «Низкий сосудистый риск». Одна из наиболее частых претензий, которую предъявляют организаторам PRECISION, заключается в том, что реальный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных был невысок. Ю.В. Муравьев пишет: «Большинство вошедших в него больных страдали ОА с низким сердечно-сосудистым риском — показатель сердечных событий ориентировочно не превышал 1% в год».

Это странное замечание. Больше 22% больных имели серьезную патологию сердечно-сосудистой системы («вторичная профилактика»), более 1/3 — сахарный диабет, более 2/3 — артериальную гипертензию и более 60% — дислипидемию. Свыше 45% больных получали аспирин и более 53% — статины. Очевидно, что врачи, назначавшие эти препараты, имели для этого серьезные основания [4].

Конечно, с точки зрения критиков PRECISION, от сердечно-сосудистых причин умерло *слишком мало* больных, чтобы говорить о высоком риске: за 30 мес исследования

«всего лишь» 68 (0,8%) при приеме целекоксиба, 86 (1,1%) — напроксена и 80 (1,0%) — ибупрофена. Критикам хотелось бы больше! Действительно, если для расчета риска кардиоваскулярных осложнений взять известную шкалу SCORE, то его высокий уровень соответствует значению >5%. Это значит, что за 10 лет следует прогнозировать гибель от кардиоваскулярных осложнений 5 из 100 больных. Очевидно, что за 30 мес для удовлетворения критерия высокого кардиоваскулярного риска по SCORE должно было погибнуть 1,25% больных.

Но ведь врачи, участвовавшие в PRECISION, не хотели выполнения этого «статистического плана». Они понимали, что имеют дело с больными, имеющими серьезную патологию, наблюдали их и лечили. Очевидно, что клиническое исследование отличается от реальной практики тем, что уровень контроля больных в первом случае гораздо выше. Именно поэтому расчетный высокий риск кардиоваскулярных осложнений не реализовался в конкретных осложнениях во многих случаях.

3. Доза целекоксиба. Действительно, это самое дискуссионное место исследования PRECISION. Многие критики указывают, что средняя доза целекоксиба, которую принимали больные, была «маленькой» (209 ± 37 мг), в сравнении с напроксеном (852 ± 103 мг) и ибупрофеном (2045 ± 246 мг). И это могло повлиять на полученный результат, поскольку есть зависимость между дозой нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и риском кардиоваскулярных осложнений.

Но является ли эта доза «маленькой»? На самом деле это обычная, «рабочая» доза целекоксиба, которая рекомендована для длительного лечения остеоартрита (ОА), и именно в этой дозе он применялся и показал себя вполне эффективным средством во многих клинических исследованиях. Кстати, ведь наиболее интересной частью PRECISION было сравнение целекоксиба с напроксеном, а последний также использовался не в максимальной дозе — менее 1 г/сут.

Вообще зависимость частоты кардиоваскулярных осложнений от дозы целекоксиба — спорный вопрос. Дело в том, что обычно в качестве доказательства этого факта приводят исследование APC (профилактика полипоза), в ходе которого 683 больных получали целекоксиб в дозе 400 мг/сут, 669 — в дозе 800 мг/сут, а 676 — плацебо. Через 36 мес частота кардиоваскулярных осложнений составила 2,3; 3,4 и 1,0% соответственно, т. е. их было отчетливо больше при лечении целекоксибом. При этом целе-

коксиб в дозе 800 мг достоверно чаще вызывал кардиоваскулярные осложнения, чем в дозе 400 мг [5]. Но в этой работе целекоксиб использовался не как анальгетический препарат, поэтому полученные данные целесообразно рассматривать отдельно от других. Кстати, в более масштабном трехлетнем исследовании с аналогичным планом PreSAP (тоже посвященном профилактике полипов), где целекоксиб 400 мг ($n=933$) сравнивался с плацебо ($n=628$), частота кардиоваскулярных осложнений оказалась близкой: 2,5 и 1,9% [6].

Гораздо важнее посмотреть, как влияла доза целекоксиба на развитие кардиоваскулярных осложнений по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), где этот препарат использовался по прямым показаниям — для лечения больных ОА и ревматоидным артритом (РА).

Есть четыре больших исследования, по данным которых можно оценить безопасность разных доз целекоксиба [7–11] (см. таблицу).

Суммарная частота осложнений при лечении разными дозами представлена на рисунке. Как видно, число кардиоваскулярных осложнений было небольшим, при этом очевидно, что явной зависимости частоты этих осложнений от дозы нет. В частности, число эпизодов инфаркта при использовании целекоксиба в дозе 400 мг/сут самое низкое.

Следует отметить, что целекоксиб в дозе 800 мг/сут (РКИ CLASS) вызывал осложнения не чаще, чем препараты контроля: диклофенак 150 мг/сут и ибупрофен 2400 мг/сут. Так, при использовании целекоксиба и препаратов контроля инфаркт миокарда был отмечен у 10 (0,3%) и 11 (0,3%) пациентов, цереброваскулярные нарушения — у 5 (0,1%) и 10 (0,1%), эпизоды стенокардии — у 24 (0,6%) и 22 (0,6%) больных [8].

По данным известного метаанализа 25 популяционных исследований С. Varas-Lorenzo и соавт. [12], риск развития инфаркта миокарда при использовании низких и высоких доз целекоксиба не различается: отношение шансов (ОШ) 1,14 (95% доверительный интервал — ДИ — 0,99–1,31) и 1,24 (95% ДИ 0,99–1,57) соответственно ($p=0,53$).

Как видно, нет четких доказательств того факта, что целекоксиб в дозе 400 мг/сут у больных ОА более опасен, чем в дозе 200 мг/сут.

4. Эффективность целекоксиба. Критики PRECISION утверждают, что целекоксиб был менее эффективен, чем препараты контроля, что было связано с применением «маленькой» дозы. Формально это может соответствовать действительности. Но каково было различие в лечебном действии исследуемых НПВП? Уменьшение боли (в миллиметрах по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале — ВАШ) при приеме целекоксиба, напроксена и ибупрофена составило $-9,32 \pm 0,26$, $-9,54 \pm 0,26$ и $-10,20 \pm 0,26$ мм соответственно. Число больных, выбывших из-за неэффективности лечения, составило 764 из 8072 (9,5%), 676 из 8040 (8,4%) и 661 из 7969 (8,2%). Различия были досто-

Число тромботических осложнений при приеме различных доз целекоксиба по данным РКИ при ОА и РА (данные контрольных групп не приведены) [7–11]

РКИ, длительность	Доза, мг	Число больных	Инфаркт миокарда	Инсульт/ТИА*	Иные серьезные сосудистые осложнения
CLASS, 6 мес	800	3987	10	5	24**
SUCCESS-1, 3 мес	200	4393	8	1	1
	400	4407	2	4	2
CONDOR, 6 мес	400	2238	2	5	6
CEASAR, 12 мес	200	458	4	1	3
Итого...		15 483	26	16	36

Примечание. * ТИА — транзиторная ишемическая атака; ** — в исследовании CLASS к этому разряду отнесены эпизоды стенокардии (без развития инфаркта миокарда), возникшие у 24 (0,6%) больных. В контрольных группах (прием диклофенака или ибупрофена) стенокардия отмечена у 22 (0,6%) больных.

верным с точки зрения статистики (только потому, что размеры исследуемых групп были очень велики), но на самом деле очевидно, что оно было клинически ничтожным.

Следует еще раз напомнить, что 200 мг/сут — не низкая, а оптимальная средняя терапевтическая доза целекоксиба, что подтверждено серией масштабных РКИ и их метаанализом [13]. Именно в этой дозе целекоксиб показал преимущество над парацетамолом в дозе 4 г/сут (PACES-a и PACES-b) [14], значительное уменьшение числа рецидивов ОА при постоянном применении в течение 6 мес в исследовании V. Strand и соавт. [15] и замедление рентгенологического прогрессирования анкилозирующего спондилита в классическом двухлетнем исследовании A. Wanders и соавт. [16].

5. Влияние приема аспирина и ингибиторов протонной помпы (ИПП). Высказывается мнение, что число кардиоваскулярных осложнений в группах ибупрофена и напроксена могло быть выше из-за того, что антитромботическое действие аспирина, который получали больные, могло быть подавлено этими препаратами. Но развитие кардиоваскулярных осложнений НПВП связано со многими факторами, и одним из них как раз может быть неблагоприятное фармакологическое взаимодействие с антитромботическими и антигипертензивными средствами. И если целекоксиб не имеет такого негативного взаимодействия, так это еще одно достоинство этого препарата.

Очевидно, что многие пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы получают аспирин. И как, по мнению критиков, должны были поступить организаторы PRECISION в отношении этого контингента больных? Не включать их в исследование — но тогда из него были бы исключены многие пациенты с очень высоким кардиоваскулярным риском (вся «вторичная профилактика»). Отменить аспирин? Но это спровоцировало бы повышение частоты угрожающих тромботических осложнений. Наверное, с точки зрения критиков, это сделало бы результаты исследования более наглядными, но ведь речь идет о жизни людей.

Следует отметить еще один важный аспект. Хотя о негативном фармакологическом взаимодействии аспирина, ибупрофена и напроксена хорошо известно, тем не менее на Западе в реальной практике их сочетают достаточно часто. Так, в масштабных исследованиях последних лет, где изучалась безопасность комбинированных препаратов ибупрофен+фамотидин и напроксен+эзомепразол, около 15–20% больных получали аспирин вместе с этими препаратами [17, 18].

Критики почему-то забывают, что в PRECISION был проведен subgroup-анализ частоты кардиоваскулярных осложнений у принимавших и не принимавших аспирин. Он показал отсутствие разницы в результатах. Так, ОШ для целекоксиба vs напроксен без аспирина составило 0,83 (95% ДИ 0,61–1,11), с аспирином — 1,03 (95% ДИ 0,79–1,35; $p=0,29$). ОШ для целекоксиба vs ибупрофен составило без аспирина 0,78

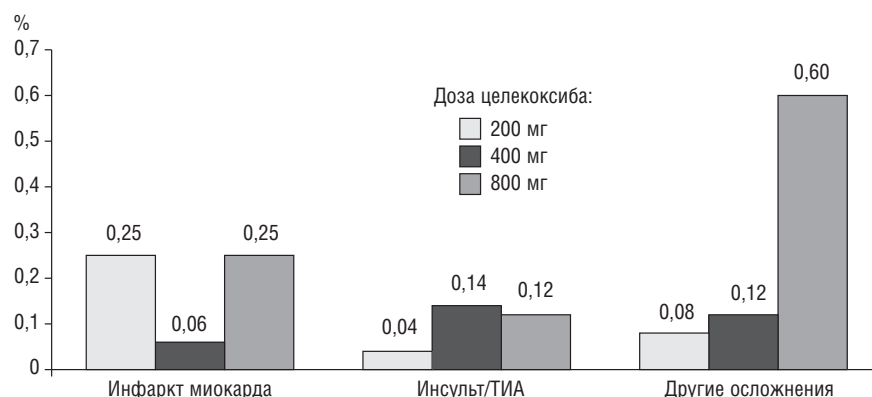
(95% ДИ 0,58–1,04), с аспирином — 0,93 (95% ДИ 0,71–1,20; $p=0,4$).

То же самое касается назначения ИПП. Вероятно, длительный прием ИПП и в самом деле может в определенной степени повышать риск кардиоваскулярных осложнений. Но поскольку ИПП получали все больные, то все исследуемые группы находились в равных условиях.

Кстати, следует отметить, что если бы ИПП не использовались, то целекоксиб получил бы в PRECISION гораздо большее преимущество в отношении низкой частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Но опять же, речь идет о жизни людей. Поэтому ставить такой «эксперимент» — назначать пациентам более чем на два года неселективные НПВП (напроксен и ибупрофен), особенно на фоне приема аспирина, без эффективной профилактики ЖКТ-осложнений — никто бы не решился.

И самое главное. PRECISION — очень важное, но не единственное доказательство того факта, что риск кардиоваскулярных осложнений при использовании целекоксиба не превышает аналогичный риск для «традиционных» НПВП. Этих доказательств много: классический метаанализ РКИ, выполненный S. Trelle и соавт. [19], метаанализы популяционных исследований, выполненные P. McGettigan и D. Henry [20], а также C. Varas-Lorenzo и соавт. [12], недавний метаанализ B. Gunter и соавт. [21].

Обращая внимание на недостатки PRECISION, критики не хотят видеть главный результат этого исследования. Для практикующего врача важны не отдельные аспекты безопасности того или иного препарата, а ее комплексный уровень. Целекоксиб превосходил препараты контроля именно по этому параметру — *сочетанию кардиоваскулярной и ЖКТ-безопасности*. Очевидно, что большинство больных ОА (основной контингент в популяции, нуждающийся в длительном применении НПВП) имеют факторы риска осложнений со стороны как CCC, так и ЖКТ. И целекоксиб 200 мг — именно тот инструмент, который на сегодняшний день представляется наиболее удачным в данной ситуации. А решением проблемы повышения эффективности может быть кратковременное использование препарата в дозе 400 мг/сут в период обострения (по официально зарегистрированному показанию «лечение болевого синдрома») с последующим переходом на дозу 200 мг/сут после стабилизации ситуации.



Частота тромботических осложнений при использовании разных доз целекоксиба (по данным, приведенным в [7–11]), %. * — см. примечание к таблице

И следует полностью согласиться с мнением глубокого уважаемого Ю.В. Муравьева в отношении PRECISION, обозначенным в названии его статьи. Действительно, для понимания ключевых вопросов безопасности НПВП это исследование является не только не последним, а одним из первых.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление 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. FitzGerald GA. Imprecision: Limitations to interpretation of a large randomized clinical trial. *Circulation*. 2017;135(2):113-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026324
2. Patrono C, Baigent C, Coxibs, traditional NSAIDs, and cardiovascular safety Post-PRECISION: What we thought we knew then and what we think we know now. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(2):238-45. doi: 10.1002/cpt.696
3. Муравьев ЮВ. Почему исследование комплексной безопасности цекоксиба при артритах, названное PRECISION, является последним по счету, а не по значимости? Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):324-6 [Muravyev YuV. 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):324-6 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2017-324-326
4. Nissen S, Yeomans N, Solomon D, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Nov 13. doi: 10.1056/NEJMoa1611593
5. Bertagnoli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Five-year efficacy and safety analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib Trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009 Apr;2(4):310-21. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0206. Epub 2009 Mar 31.
6. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med*. 2006 Aug 31;355(9):885-95. doi: 10.1056/NEJMoa061652
7. Fabule J, Adebajo A. Comparative evaluation of cardiovascular outcomes in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis on recommended doses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014 Aug;6(4):111-30. doi: 10.1177/1759720X14541668
8. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247-55. doi: 10.1001/jama.284.10.1247
9. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med*. 2006 Mar;119(3):255-66. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.054
10. Chan FK, Lan A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):173-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3. Epub 2010 Jun 16.
11. Dahlberg LE, Holme I, Hoyer K, Ringertz B. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2009 Mar-Apr;38(2):133-43. doi: 10.1080/03009740802419065
12. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:559-70. doi: 10.1002/pds.3437. Pub. online 25 April 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).
13. Xu C, Gu K, Yassen Y, Hou Y. Efficacy and safety of celecoxib therapy in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(20):e3585. doi: 10.1097/MD.0000000000003585
14. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):931-9. doi: 10.1136/ard.2003.020313. Epub 2004 Apr 13.
15. Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol*. 2011 Dec;38(12):2625-34. doi: 10.3899/jrheum.110636. Epub 2011 Nov 1.
16. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1756-65. doi: 10.1002/art.21054
17. 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. doi: 10.1038/ajg.2011.443
18. 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. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04378.x
19. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:7086. doi: 10.1136/bmj.c7086
20. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.
21. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Feb;42(1):27-38. doi: 10.1111/jcpt.12484. Epub 2016 Dec 26.