

С. Трелл, С. Рейхенбах, С. Вандел, П. Хильдебранд, Б. Чаннен, П.М. Виллигер, М. Эггер, П. Юни, Институт социальной и профилактической медицины, Бернский университет, Швейцария

Кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов: сетевой метаанализ

У пациентов с остеоартрозом и другими схожими состояниями, связанными с болевым синдромом, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на протяжении многих лет остаются основой терапии, направленной на устранение боли. В США НПВП относятся к числу наиболее часто используемых лекарственных средств и составляет 5% всех врачебных назначений.

В 2004 г. селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ)-2 рофекоксиб был отозван с рынка после получения результатов рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, которое показало повышенный риск кардиоваскулярных осложнений, обусловленных действием препарата. Этот вывод был подтвержден в других исследованиях и в объединенном метаанализе. С тех пор кардиоваскулярная безопасность селективных ингибиторов ЦОГ-2 является предметом постоянных дискуссий, и вскоре начали высказываться аналогичные опасения относительно безопасности традиционных НПВП. Недавно Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) приняло решение отказать в регистрации препарата эторикоксиба на основании недостаточно благоприятного соотношения пользы и риска. Несколько проведенных по стандартной схеме метаанализов не смогли положить конец дебатам, поскольку не удалось объединить все разрозненные данные в единый анализ.

Сетевой метаанализ позволяет провести унифицированный последовательный разбор данных всех рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых НПВП сравнивались между собой или с плацебо с учетом принципов рандомизации.

Цель настоящего исследования – проанализировать кардиоваскулярную безопасность НПВП путем включения всех доступных прямых и непрямых данных в сетевой метаанализ.

Методы

В метаанализ включали крупномасштабные РКИ, в которых сравнивались любые НПВП с другими НПВП, парацетамолом или плацебо, назначаемыми по разным терапевтическим показаниям. Согласно критериям для анализа отбирали исследования, включавшие не менее двух групп терапии с наблюдением не менее чем 100 пациенто-лет. Пациенты с активной формой рака из анализа исключались. Для включения РКИ в сетевой анализ в них должны были участвовать по крайней мере 10 пациентов, которые на фоне приема исследуемых препаратов перенесли инфаркт миокарда (ИМ).

Поиск осуществлялся в библиографических базах данных, материалах конференций, регистрах исследований, на сайте FDA. Также проводился неавтоматизированный поиск в списке приведенных публикаций, соответствующих статей, обнаруженных в Science Citation Index. Последнее обновление данных датируется июлем 2009 г. Все данные были отобраны двумя исследователями независимо друг от друга в соответствии с установленными критериями. Если об исследовании сообщалось не менее чем в двух отчетах, источники данных отбирались в следующей последовательности: отчеты, направленные в FDA, рецензированные статьи, результаты клинических исследований, хранящиеся в базе данных на

сайте www.clinicalstudyresults.org, опубликованные тезисы и другие источники, например информация на сайтах клинических исследований. Наконец, были отправлены запросы авторам всех первичных отчетов исследований и производителям соответствующих НПВП (Pfizer, Merck, Novartis) для получения информации при отсутствии данных по клиническим исходам. Один независимый исследователь и две компании (Pfizer и Novartis) предоставили дополнительную информацию.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой анализа была частота фатального и нефатального ИМ. Вторичные конечные точки включали фатальный и нефатальный геморрагический или ишемический инсульт; смерть от кардиоваскулярных причин, определяемую как смерть от любых кардиоваскулярных заболеваний (ИМ, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, фатальной аритмии, легочной эмболии, инсульта); смерть, наступившую по неустановленной причине; собирательная конечная точка Antiplatelet Trialists' Collaboration – АРТС (нефатальный ИМ, инсульт или кардиоваскулярную смерть).

Статистический анализ

Для оценки эффектов лечения рассчитывали относительный риск (ОР) по показателям, выраженным в пациенто-годах. Данные отношения рассчитывали для медианы и границ 95% доверительного интервала (ДИ) результатов моделирования с использованием последней выборки случайных чисел (апостериорного распределения). В качестве первичной статистической границы был установлен ОР 1,3 – этот показатель использовался как предел не меньшей эффективности в международной программе MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term).

Результаты

Для анализа было отобрано 31 РКИ, проводился анализ результатов при использовании семи различных НПВП. Действие целекоксиба оценивалось наиболее часто (в 15 исследованиях), проводилось также пять сравнений с другими видами терапии. Ибупрофен исследовался реже – в двух исследованиях, сравнение проводилось с двумя другими препаратами, эторикоксиб – в трех РКИ, но сравнивался только с одним видом терапии. Наибольшее число наблюдений приходилось на долю эторикоксиба и диклофенака (26 025 и 27 819 пациенто-лет соответственно), наименьшее – ибупрофена (4832 пациенто-года). Всего в анализ первичной конечной точки включены 116 429 больных (117 218 пациенто-лет наблюдения).

Инфаркт миокарда

Частота ИМ определялась в 29 РКИ (554 случая). Для трех препаратов (напроксена, диклофенака и эторикоксиба) риск ИМ не превышал такового при

использовании плацебо. Для других НПВП в сравнении с плацебо ОР ИМ был выше запланированной статистической границы 1,3: у ибупрофена – 1,61 (95% ДИ 0,50–5,77), целекоксиба – 1,35 (0,71–2,72), рофекоксиба – 2,12 (1,26–3,56) и лумиракоксиба – 2,00 (0,71–6,21).

Инсульт

Частота инсульта оценена по данным 26 РКИ (377 случаев). Применение любых НПВП сопровождалось увеличением ОР инсульта по сравнению с плацебо. Расчетные уровни ОР были выше 1,3 при использовании напроксена – 1,76 (0,91–3,33), ибупрофена – 3,36 (1,00–11,60), диклофенака – 2,86 (1,09–8,36), эторикоксиба – 2,67 (0,82–8,72), лумиракоксиба – 2,81 (1,05–7,48).

Кардиоваскулярная смертность

Анализ кардиоваскулярной смертности проведен по данным 26 РКИ, в которых зафиксировано 312 событий, что составляет 46% смертельных случаев от всех причин. Все НПВП за исключением напроксена увеличивали риск смерти от кардиоваскулярных осложнений: ибупрофен – 2,39 (0,69–8,64), диклофенак – 3,98 (1,48–12,70), целекоксиб – 2,07 (0,98–4,55), эторикоксиб – 4,07 (1,23–15,70), рофекоксиб – 1,58 (0,88–2,84), лумиракоксиб – 1,89 (0,64–7,09).

Общая смертность

Общая смертность оценена по результатам 28 РКИ (676 случаев). Применение любых НПВП сопровождалось увеличением риска смерти от любых причин в сравнении с плацебо. Значения ОР были выше 1,3 для ибупрофена (1,77; 0,73–4,30), диклофенака (2,31; 1,00–4,95), целекоксиба (1,50; 0,96–2,54), эторикоксиба (2,29; 0,94–5,71), рофекоксиба (1,56; 1,04–2,23) и лумиракоксиба (1,75; 0,78–4,17).

Обсуждение

Результаты сетевого анализа не обнаружили четкой взаимосвязи между специфичностью ингибирования ЦОГ-2 и повышением риска развития кардиоваскулярных осложнений. Это опровергает предыдущие утверждения о том, что высокая селективность ингибиторов ЦОГ-2 связана с увеличением кардиоваскулярного риска. Предполагалась возможная роль нескольких механизмов, но наибольшее число сторонников завоевала гипотеза о нарушении равновесия между уровнями простагличина и тромбосана А2, приводящем к повышенному риску тромбоза. Тем не менее отсутствие подтвержденной взаимосвязи между использованием селективных ингибиторов ЦОГ-2 и увеличением риска кардиоваскулярных событий означает, что следует принимать во внимание и другие механизмы. По всей видимости, увеличению риска кардиоваскулярных событий способствует несколько эффектов, в том числе дифференцированное воздействие на синтез простагличина и тромбосана А2, функции эндотелия и выработку оксида азота, параметры кровяного давления, удержание объема жидкости и другие почечные эффекты. Различия в фармакокинетике могут также способствовать развитию токсичности. Препараты с длительным периодом полувыведения, принимаемые 1 раз в сутки (например, рофекоксиб), и препараты с более коротким периодом полувыведения,

принимаемые чаще 1 раза в сутки (например, диклофенак), могут постоянно подавлять активность ЦОГ по сравнению с действием препаратов с более коротким периодом полувыведения, которые принимаются 1 раз в сутки (например, целекоксиб).

Данный анализ имеет некоторые ограничения. Во-первых, не было возможности оценить все НПВП: большинство «старых» и некоторые более новые препараты, такие как мелоксикам и вальдекоксиб, не исследовались в масштабных РКИ. Тем не менее в анализ были включены все ингибиторы ЦОГ-2, за исключением вальдекоксиба, и три наиболее часто используемых традиционных НПВП. Во-вторых, авторам удалось получить неопубликованные данные только по исследованиям с целекоксибом и лумиракоксибом, в то время как компания Merck – производитель рофекоксиба и эторикоксиба – не выразила готовности предоставить неопубликованные данные по безопасности препаратов. В-третьих, в одном исследовании изучалось влияние дозы и режима терапии, исходя из объединенных данных, полученных в шести рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с использованием целекоксиба. Было обнаружено, что однократный суточный прием низких доз этого препарата, позволявший избежать непрерывного лекарственного подавления метаболизма простагличина, ассоциировался с более низким уровнем ОР по комбинированному кардиоваскулярному исходу по сравнению с назначением высоких доз 2 раза в сутки.

Для проведения настоящего анализа использовалась комплексная стратегия поиска и подбирались подходящие источники для получения потенциально значимой информации, касающейся РКИ. Сетевой метаанализ позволил интегрировать все рандомизированные данные, касающиеся безопасности НПВП для кардиоваскулярной системы в одном анализе при полном сохранении схемы рандомизации. Объединение результатов прямых и непрямых сравнительных исследований повысило точность статистических расчетов по сравнению с предыдущими анализами.

Выводы

В целом по итогам исследования напроксен видится наиболее безопасным анальгетиком для пациентов с остеоартрозом с точки зрения риска развития кардиоваскулярных осложнений, но это преимущество следует оценивать с учетом токсического действия этого препарата на желудочно-кишечный тракт и необходимости одновременного назначения ингибиторов протонной помпы у многих пациентов. Учитывая результаты анализа кардиоваскулярного профиля безопасности в шести РКИ, целекоксиб 400 мг 1 раз в сутки может рассматриваться в качестве альтернативы.

Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *British Medical Journal* 2011; 342: e7086

Сокращенный перевод с англ. **Алексея Терещенко**

Информационная статья опубликована при поддержке компании Pfizer