

Результаты ретроспективного когортного анализа безопасности применения селективных ингибиторов ЦОГ-2

В феврале 2007 г. Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) опубликовала официальное заключение о применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при наличии скелетно-мышечной боли у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями или факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно этому документу в тех случаях, когда ацетаминофен, ацетилсалициловая кислота (АСК), трамадол или краткосрочный прием наркотических анальгетиков не обеспечивают контроль симптомов у указанной категории пациентов, следующим шагом является назначение неацетилированных салицилатов, затем – неселективных НПВП и НПВП с умеренной селективностью относительно циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и лишь при их неэффективности – высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2. Также отмечается, что на каждом из этих этапов необходимо уравнивать риск и пользу терапии, используя АСК и ингибиторы протонной помпы (ИПП) для минимизации риска тромботических осложнений и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) соответственно. В 2005 г. Американская коллегия ревматологии (American College of Rheumatology, АСР) внесла в свое руководство следующую поправку: «Соотношение польза/риск у специфических ингибиторов ЦОГ-2 позволяет продолжить их применение в США, однако пациенты должны быть проинформированы о потенциальном кардиоваскулярном риске». Хотя все НПВП ассоциируются со схожими кардиоваскулярными рисками, некоторые средства, по всей видимости, являются более безопасными, чем другие.

Вопрос о взаимосвязи между приемом ингибиторов ЦОГ-2 и повышением риска инфаркта миокарда (ИМ) впервые возник после подведения итогов исследования VIGOR, в котором частота ИМ в группе рофекоксиба была достоверно выше, чем напроксена, в связи с чем исследователи предположили наличие у последнего кардиопротективных свойств. В нескольких последующих ретроспективных исследованиях был подтвержден кардиопротективный эффект напроксена, в то время как в других нет. Метаанализы Р.М. Kearney et al. (2006) и Р. McGettigan et al. (2006) показали, что напроксен является кардионейтральным препаратом. В проспективном исследовании TARGET напроксен ассоциировался с достоверно меньшей частотой кардиоваскулярных событий (в том числе, ИМ в 5 раз) по сравнению с лумиракоксибом. Еще два рандомизированных проспективных исследования – APPROVe и APC – продемонстрировали повышение кардиоваскулярного риска при применении высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 рофекоксиба и целекоксиба по сравнению с плацебо. Эти данные четко указывают на повышение сердечно-сосудистого риска при применении высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, однако остается неясным, являются ли кардиоваскулярные побочные реакции «классовым эффектом» этих препаратов или нет.

Этодолак – НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 in vitro и in vivo, характеризующийся благоприятным профилем гастроинтестинальной безопасности. Его кардиотоксичность была оценена в двух ретроспективных исследованиях. В исследовании случай-контроль, проведенном Solomon et al. (2002), оценивали риск ИМ при приеме ряда НПВП. Его результаты относительно оценки кардиоваскулярного риска на фоне лечения этодолаком, который принимали 93 пациента, были неоднозначны – относительный риск (ОР) составил 1,28 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,0-1,64). В когортном исследовании Motsko et al. (2006) оценивали риск ИМ, связанного с приемом этодолака, у ветеранов в течение трехлетнего периода. Риск ИМ был достоверно выше у пациентов, принимавших целекоксиб и рофекоксиб, по сравнению с напроксеном и не повышался при приеме этодолака. Авторы отметили значительное повышение риска у лиц, принимавших целекоксиб или рофекоксиб более 180 дней, а также у пациентов старше 65 лет. Таким образом, было показано, что по степени кардиоваскулярного риска этодолак отличается от других селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Цель данного исследования – оценка потенциальной кардиотоксичности этодолака у мужчин пожилого возраста (пациентов клиники для ветеранов) с исходно высоким кардиоваскулярным риском.

Методы

В ретроспективном когортном исследовании оценивали риск ИМ при применении этодолака по сравнению с напроксеном, в качестве положительного контроля использовали селективные ингибиторы ЦОГ-2 –

целекоксиб и рофекоксиб в дозах, традиционно назначаемых в клинической практике. Участниками исследования были мужчины – пациенты медицинского центра для ветеранов г. Далласа (США), которые:

- получали этодолак ≥ 800 мг/сут, напроксен ≥ 1000 мг/сут, целекоксиб ≥ 200 мг/сут или рофекоксиб $\geq 12,5$ мг/сут в период между 1 октября 1998 г. и 30 сентября 2004 г.;
- не принимали при этом другие НПВП за исключением АСК.

Критериями исключения служили: сепсис, тромбоэмболия легочной артерии, травма, острая почечная недостаточность, длительная некардиогенная гипотензия (например, ЖКК), приступы остановки сердца не ишемического генеза, употребление стимуляторов или кокаина.

Пациентов с повышением уровня кардиальных ферментов или застойной сердечной недостаточностью включали в исследование только при наличии других признаков ишемии миокарда (стенокардия покоя, признаки ишемии на ЭКГ, коронарная реваскуляризация).

Результаты

38 601 пациент принимал исследуемые препараты с 1 октября 1998 г. до 30 сентября 2004 г. Средний возраст участников исследования составил 58 ± 13 лет. Из анализа были исключены данные 343 пациентов, которые принимали исследуемые препараты недостаточно длительно или дополнительно применяли другие НПВП. Из оставшихся 38 258 больных 25 656 принимали этодолак, 16 276 – напроксен, 2997 – целекоксиб, 2828 – рофекоксиб. 8423 пациента использовали более одного исследуемого НПВП в виде монотерапии в течение 6-летнего периода исследования.

В исследуемой когорте (n=38 258) у 1693 пациентов было отмечено повышение уровня тропонина, креатинкиназы МВ или установлен диагноз ИМ. У 36 из них медицинская документация была неполной, в связи с чем пациенты были исключены из исследования. Диагноз ИМ был подтвержден у 426 пациентов, из них 100 принимали исследуемые НПВП в течение 3 дней перед госпитализацией по поводу ИМ.

Частота ИМ в расчете на одного пациента в год была наименьшей в группе напроксена (0,28%), в группе этодолака она составила 0,39%, целекоксиба – 0,46%, рофекоксиба – 0,61%. Различия между группами по нескорректированному показателю частоты ИМ были статистически достоверны только между группами рофекоксиба и напроксена (p=0,04).

С помощью метода логистической регрессии было установлено, что достоверными независимыми предикторами ИМ были: ИМ в анамнезе (p<0,01), возраст ≥ 50 лет (p<0,01), ИБС (p<0,01), прием рофекоксиба (p=0,04) и целекоксиба (p=0,03). Применение этодолака не ассоциировалось с достоверным увеличением риска ИМ по сравнению с напроксеном (ОР 1,32; 95% ДИ 0,81-2,16, p=0,27). В то же время прием рофекоксиба (ОР 2,16; 95% ДИ 1,04-4,35; p=0,04) и целекоксиба (ОР 2,18; 95% ДИ 1,09-4,46) сопровождался статистически достоверным увеличением риска ИМ по сравнению с напроксеном.

Связь между длительностью приема НПВП и увеличением риска ИМ не была установлена.

Post-hoc анализ, проведенный методом логистической регрессии, показал, что применение этодолака в группе лиц, перенесших ранее ИМ, не ассоциируется с повышением риска повторного ИМ (ОР 0,5; 95% ДИ 0,12-2,1), в то время как прием высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиба и рофекоксиба) увеличивал риск повторного ИМ в 4,26 раза (95% ДИ 1,17-15,6). У пациентов без ИМ в анамнезе не было отмечено достоверное повышение риска повторного ИМ при применении любого из исследуемых НПВП.

Обсуждение и выводы

Проведенное исследование показало, что кардиоваскулярный риск при применении этодолака сопоставим с таковым напроксена, в то время как при использовании таких высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, как рофекоксиб и целекоксиб, он достоверно выше. Однако post-hoc анализ показал, что повышение риска ИМ в группе терапии

высокоселективными ингибиторами ЦОГ-2 является результатом неоднородности группы, то есть наличия пациентов с и без ИМ в анамнезе. Так, назначения селективных ингибиторов ЦОГ-2 следует избегать у больных, перенесших ИМ, в то время как у лиц без ИМ в анамнезе прием препаратов этой группы может не сопровождаться повышением кардиоваскулярного риска.

В данном исследовании наименьший риск ИМ был отмечен в группе напроксена. Однако не следует забывать, что напроксен ассоциируется с более высоким риском ЖКК или перфорации желудочно-кишечного тракта по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ-2. Минимизировать риск наиболее важных побочных эффектов НПВП и высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 – ЖКК и кардиотоксичности – можно с помощью применения этодолака. В ряде исследований было показано, что этодолак реже, чем неселективные НПВП, вызывает гастроинтестинальные осложнения (T.D. Warner et al., 1999; D.H. Neustadt, 1997; R.A. Weideman et al., 2004), но в то же время не ассоциируется с повышением риска ИМ, о чем свидетельствуют результаты как проведенного ранее (S.P. Motsko et al., 2006), так и настоящего исследования. Таким образом, этодолаку следует отдавать предпочтение у пациентов с повышенным риском ассоциированных с НПВП гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений.

Статья напечатана в сокращении.

J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2008 Dec; 13 (4): 252-60

Перевод с англ. Натальи Мищенко



Этол Форт
Этодолак 400 мг
14, 28 таблеток

Селективный ингибитор ЦОГ-2

ПОБЕДА над болью

- ♦ Быстрое анальгетическое действие¹
- ♦ Выраженная противовоспалительная активность²
- ♦ Эффективен для купирования послеоперационной боли³
- ♦ Высокий профиль безопасности⁴

1 таблетка
2 раза в сутки

1. Baumer W. P. Postgraduate Med., Vol. 92, № 2, Feb. 1995. 2. Стручковский В.С., Кошкин С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Медицинское пособие. Смоленская государственная медицинская академия. Кафедра клинической фармакологии. 2001. 3. Tripathi S.K. et al. Cochrane Database Syst Rev. Jul 8, 2009. 4. Y.F. Chen, J. Wang, P. Barton. P. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2008; Vol. 12, No. 11.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Нобель Илакс»: Украина, 04074, г. Киев, ул. Автозаводская, 2, 2 корпус, 8 этаж. Тел.: +38 (044) 586-20-64, факс: +38 (044) 586-20-65 www.nobel.com.ua, www.nobel.com.tr

NOBEL PHARMA