

Применение относительно мало известного избирательного ингибитора ЦОГ-2 и традиционного нестероидного противовоспалительного средства с выраженной ЦОГ-2 активностью сопровождалось одинаково низкой частотой тромботических событий. Результаты программы MEDAL.

Подготовлено Н.А.Грацианским.

«Многие ожидали драматического увеличения сердечнососудистых событий при селективных ингибиторах ЦОГ-2, но крупное рандомизированное испытание показало, что этого не произошло».

C. Cannon
www.theheart.org

«Исследование ЦОГ-2 [MEDAL] добавляет к литературе, но оставляет много вопросов».

H. Krumholz
www.theheart.org

Опубликованы результаты анализа тромботических событий в программе MEDAL. Эта программа была предназначена для оценки относительной сердечнососудистой безопасности двух противовоспалительных средств для длительного лечения остеоартрита и ревматоидного артрита: избирательного ингибитора циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) эторикоксиба и широко применяемого традиционного нестероидного противовоспалительного средства (НПВС) диклофенака. Разработчики программы стремились охватить широкий спектр пациентов, чтобы отразить всю популяцию больных с артритом, в том числе с факторами риска, как сердечнососудистыми (включая уже имеющееся заболевание сосудов), так и желудочнокишечными. Программа была проспективно спланирована, чтобы объединить данные трех рандомизированных двойных слепых клинических испытаний: MEDAL, EDGE (сравнение желудочнокишечной переносимости и эффективности эторикоксиба и диклофенака натрия) и EDGE II. В испытаниях использовались близкие критерии включения и дозы препаратов.

Перевод (не полностью дословный) резюме публикации приводится ниже.

«Предпосылки. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 ассоциировались с повышенным риском тромботических сердечно-сосудистых событий в плацебо-контролируемых испытаниях. Но ни какое клиническое испытание не ставило в качестве первичной цели оценить относительный сердечнососуди-

стый риск этих лекарств в сравнении с традиционными нестероидными противовоспалительными средствами. Программа MEDAL была призвана предоставить точную оценку тромботических сердечнососудистых событий при применении избирательного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и традиционного НПВС диклофенака.

Методы. Мы заранее (т.е. до начала работы) запланировали общий объединенный анализ данных из трех испытаний, в которых больные остеоартритом или ревматоидным артритом были в случайном порядке распределены к приему эторикоксиба (60 или 90 мг/сут) или диклофенака (150 мг/сут). Согласно первичной гипотезе предполагалось, что эторикоксиб не уступит (окажется не хуже - *not inferior to*) диклофенаку, что было определено как верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) меньше отношения рисков тромботических сердечнососудистых событий при анализе «по протоколу»^{*} чем 1.30. Анализ «по намерению лечить»[†] был также выполнен, чтобы оценить непротиворечивость (*consistency*) результатов.

Результаты. Включены 34 701 больных (24 913 с остеоартритом и 9 787 с ревматоидным артритом). Средняя продолжительность лечения была 18 месяцев (СО 11.8). 320 больных в группе эторикоксиба и 323 – в группе диклофенака имели тромботические сердечнососудистые события. Частота событий была соответственно 1.24 и 1.30 на 100 человеко-лет и отношение рисков 0.95 (95% ДИ 0.81–1.11) для эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Частоты клинических событий в верхнем отделе желудочнокишечного тракта (перфорация, кровотечение, обструкция, язва) были ниже при применении эторикоксиба, чем при применении диклофенака (0.67 и 0.97 на 100 человеко-лет), отношение рисков 0.69 [95% ДИ 0.57–0.83]). Но частоты осложненных событий в верхнем отделе желудочнокишечного тракта при использовании эторикоксиба (0.30) и диклофенака (0.32) были одинаковыми.

Интерпретация. Частоты тромботических сердечнососудистых событий у больных с артритом на эторикоксибе были такими же, как у больных на диклофенаке при длительном использовании этих лекарств».

Некоторые дополнения из публикации.

Исследование выполнялось между июнем 2002 г. и маем 2006 г. в 1380 центрах 46 стран. Включались больные старше 50 лет с клиническим диагнозом остеоартрита колена, бедра, кисти, или позвоночника, или с клиническим диагнозом ревматоидного артрита при наличии 4 из 7 критериев Американской Ассоциации Ревматизма 1987 г., если по мнению исследователей они нуждались в хроническом лечении НПВС. Всего в группы эторикоксиба включено 17412, в группы диклофенака – 17289 больных. По 11.6% больных в этих группах имели признаки атеросклеротического сердечнососудистого заболевания.

В MEDAL первые 4333 больных с остеоартритом и все больные ревматоидным артритом получали эторикоксиб в дозе 90 мг 1 раз в сут или диклофенак 75 мг 2 раза в сут. Последующие пациенты в MEDAL получали 60 мг эторико-

* Анализ только участников, согласно протоколу испытания принимавших средство, к которому они были рандомизированы.

† Анализ данных всех участников, прошедших процедуру рандомизации

сиба 1р/сут или 75 мг диклофенака 1 2 р/сут. В EDGE и EDGE II больные получали по 90 мг эторикоксиба 1р/сут или диклофенак в дозах 50 мг 3 р/сут (EDGE) или 75 мг 2 р/сут (EDGE II).

Прием аспирина (≤ 100 мг/сут) рекомендовали больным с явным сердечно-сосудистым, периферическим артериальным, или цереброваскулярным заболеванием, а также больным диабетом. Точного указания на то, сколько больных в действительности во время испытания принимали аспирин, в публикации найти не удалось. Есть только упоминание о том, что низкие дозы аспирина использовали «примерно третью больных».

Конечные точки испытания. Первичной составной тромботической конечной точкой было первое возникновение следующих фатальных и нефатальных событий: инфаркт миокарда (включая «немой»), нестабильная стенокардия, внутрисердечный тромбоз, оживление после остановки сердца, тромботический инсульт, цереброваскулярный тромбоз, преходящие ишемические атаки (нарушения мозгового кровообращения), тромбоз периферических вен, эмболия легочной артерии, тромбоз периферических артерий, внезапная или необъясненная смерть. Вторичные сердечнососудистые конечные точки: (1) подтвержденные артериальные события - инфаркт миокарда и ишемический инсульт; (2) инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть – конечная точка, используемая Сотрудничеством по Антитромбоцитарным Испытаниям.

Характеристики выбранных препаратов [1]. Эторикоксиб – высокоселективный ингибитор ЦОГ-2. В дозах, используемых в клинической практике, он не ингибирует ЦОГ-2, и вызывает достоверно меньше желудочнокишечных язв, чем традиционные НПВС. Он эффективен в лечении остеоартрита и ревматоидногоартрита.

Диклофенак был выбран как традиционное НПВС сравнения по нескольким причинам. Во-первых, диклофенак – наиболее широко прописываемое НПВС в мире. В отличие от ибупрофена и напроксена диклофенак не препятствует анти-тромбоцитарному эффекту низких доз аспирина, которые в программе MEDAL использовались примерно третью больных. Соответственно, ожидается, что диклофенак не должен противодействовать кардиопротективным свойствам аспирина. Хотя последнее не было оценено в рандомизированных клинических испытаниях.

В отличие от эторикоксиба или целекоксиба диклофенак в клинических дозах ингибирует ЦОГ-1. Хотя и в меньшей степени, чем ибупрофен или напроксен.

Клинические свидетельства действия диклофенака на ЦОГ-1 желудочно-кишечного тракта получены в эндоскопических исследованиях. В них показано, что применение диклофенака ассоциируется с частотой образования гастродуоденальных язв, близкой к наблюдаемой при применении ибупрофена, но более высокой, чем при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Диклофенак, как и многие традиционные НПВС, не обеспечивают постоянного торможения производной от ЦОГ-1 тромбоксан-зависимой функции тромбоцитов. Для того, чтобы нарушилась функция тромбоцитов, необходимо торможение тромбоксана на 95%. Во время его пика концентрации в диклофенака в плазме (через 2 часа) достигается ингибирование тромбоксана на 87%. Затем вы-

раженность торможения тромбосана быстро уменьшается (до 55% через 6 часов после приема диклофенака). Эторикосиб, селективный ингибитор ЦОГ-2, вызывает ингибирование тромбосана и таким образом, не оказывает действия на агрегацию тромбоцитов в диапазоне используемых в клинике дозировок. В отличие от НПВС, ежедневный прием аспирина в низкой дозе обеспечивает длительное ингибирование тромбосана, благодаря необратимому связыванию с ЦОГ-1.

Основные результаты представлены на таблице.

Таблица. Частоты возникновения тромботических сердечнососудистых событий.

	Лечение	N	n/ человеко-лет	Частота (95% CI)*	Отношение рисков (95% ДИ)
Тромботические события					
По протоколу	Эторикосиб	16 819	320/25836	1·24 (1·11–1·38)	0·95 (0·81–1·11)
	Диклофенак	16 483	323/24766	1·30 (1·17–1·45)	
По намерению лечить	Эторикосиб	17 412	495/39654	1·25 (1·14–1·36)	1·05 (0·93–1·19)
	Диклофенак	17 289	468/39413	1·19 (1·08–1·30)	
Артериальные тромботические события					
По протоколу	Эторикосиб	16 819	272/25839	1·05 (0·93–1·19)	0·96 (0·81–1·13)
	Диклофенак	16 483	272/24771	1·10 (0·97–1·24)	
По намерению лечить	Эторикосиб	17 412	407/39767	1·02 (0·93–1·13)	1·03 (0·89– 1·18)
	Диклофенак	17 289	394/39513	1·00 (0·90–1·10)	
Инфаркты миокарда, инсульты, сосудистая смерть					
По протоколу	Эторикосиб	16 819	216/25851	0·84 (0·73–0·95)	0·96 (0·79–1·16)
	Диклофенак	16 483	216/24787	0·87 (0·76–1·00)	
По намерению лечить	Эторикосиб	17 412	332/39894	0·83 (0·75–0·93)	1·02 (0·87–1·18)
	Диклофенак	17 289	325/39623	0·82 (0·73–0·91)	

Примечания. Извлечение из табл. 2 публикации результатов MEDAL [1]. * на 100 человеко лет

Ограничения.испытания [1]. В испытании не было группы плацебо. Считается, что длительные плацебо контролируемые испытания у больных артри-

том невозможны, так как у многих больных группы плацебо вероятно появление симптомов, требующих какой либо противовоспалительной терапии. Поэтому абсолютный сердечно-сосудистый риск, связанный с применением эторикоксиба или диклофенака, не мог быть установлен в этом испытании. Другое ограничение - то, что результаты, наблюдавшиеся при изучении этих двух лекарств, не обязательно могут быть распространены на другие селективные ингибиторы ЦОГ-2 и традиционные НПВС. Только испытания, в которых лекарства сравниваются непосредственно, могут обеспечить определенную информацию о различиях в сердечнососудистых и желудочнокишечных исходах.

Из комментария в Ланцете к публикации результатов MEDAL [2].

Оба типа НПВС (как ЦОГ-2 неселективные, так и ЦОГ-2 селективные) подавляют простаглицлин более чем на 60%. Это предполагает, что в биосинтез простаглицлина преобладающий вклад вносит ЦОГ-2. Комментаторы отмечают, что диклофенак обладает практически таким же действием на ЦОГ-2, как и целекоксиб. Соответственно сравнивались эффекты лекарств, различающихся только по относительному ингибированию ЦОГ-1. Поэтому одинаковый риск тромботических событий при применении эторикоксиба и диклофенака может быть объяснен одинаковым действием на ЦОГ-2, так как различия во влиянии на ЦОГ-1 (более выраженном у диклофенака) не могло изменить профиль сердечнососудистого риска.

Для кардиопротективного эффекта необходимо почти полное (>95%) и постоянное подавление ЦОГ-1 тромбоцитов. Такую степень подавления обеспечивает только аспирин, который необратимо инактивирует ЦОГ-1 этот фермент.

К ограничениям MEDAL L.I.Garcia Rodrigues и P.Patrignani отнесли, кроме отмеченного авторами отсутствия группы не получавших лечение, еще и отсутствие группы больных, лечившихся другим «традиционным» НПВС, менее избирательным по отношению к ЦОГ-2, таким как напроксен или ибупрофен. Согласно эпидемиологическим данным применение этих средств ассоциируется с более благоприятным сердечнососудистым профилем, чем диклофенак. Напроксен и ибупрофен являются неселективными НПВС, которые подавляют оба ЦОГ более чем на 95% во время пика концентрации в плазме. Их различие заключается в длительности существования в плазме - у ибупрофена период полужизни составляет 2 часа, у напроксена он превышает 12 час. Таким образом, у отдельных больных может быть достигнуто полное подавление ЦОГ-1 между приемами напроксена, но не ибупрофена. Это соответствует полученным в некоторых обсервационных исследованиях указаниям на наличие у напроксена некоторого кардиопротективного эффекта, и о нейтральном в этом отношении действии ибупрофена.

Заключение.

Следует согласиться с Н.Krumholz, высказывание которого на сайте theheart.org приведено здесь в качестве одного из эпиграфов. Исследование действительно является ценным добавлением к литературе о безопасности НПВС, но не дает ответа на важные вопросы. То, что абсолютный риск тромботических событий во всей популяции кандидатов на симптоматическую терапию НПВС

при применении ингибиторов ЦОГ-2 невелик, известно давно. Известно также, что *по абсолютной величине* увеличение риска, связанное с применением избирательных ингибиторов ЦОГ-2 также невелико, однако значение этого увеличения существенно из-за массовости использования лекарств этого класса. То, что сравнение двух лекарств, формально принадлежащих к разным группам НПВС, в отношении сердечнососудистой безопасности дало одинаковые результаты, безусловно интересно и важно. Но очевидно также, что значимость этого факта снижается тем, что диклофенак является сильным ингибитором ЦОГ-2 и по некоторым сведениям способен увеличивать риск тромботических событий [3].

Насколько увеличивают избирательные ингибиторы ЦОГ-2 вероятность возникновения осложнений имеющих сердечнососудистых заболеваний или развития этих осложнений у пациентов с очень высоким сердечнососудистым риском, остается неизвестным и сейчас.

Публикация MEDAL заключается предположением, что «данные этого крупного рандомизированного клинического испытания... поощряют комитеты по созданию руководств продолжить разработку рекомендаций по оптимальному лечению больных артритом». Продолжить-то они продолжают, но приготовить основанный на доказанном продукт эти комитеты очевидно смогут только после окончания испытания PRECISION PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen – Проспективная Рандомизированная Оценка Интегральной Безопасности Целекоксиба в сравнении с Ибупрофеном или Напроксеном). В это испытание предполагается включить примерно 20000 больных артритом и заболеванием сердца (перенесенные ИМ или инсульт, ангиопластика, периферическое сосудистое заболевание, и/или диабет). Все участники будут принимать малые дозы аспирина для сердечнососудистой профилактики и ингибитор протонной помпы (омепразол) для защиты желудочно-кишечного тракта и для обеспечения ослепления между тремя группами.

Литература.

1. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A., Krum H., Kaur A., Bolognese J.A., Reicin A.S., Bombardier C., Weinblatt M.E., van der Heijde D., Erdmann E., Laine L., for the MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multi-national Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–1781.
2. Gacchia Rodrigues L.I. и Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. *Lancet* 2006; 368: 1745-1747.
3. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633 – 1644.