

Безопасность «массовых» лекарств – ингибиторы циклооксигеназы-2 - некоторые факты

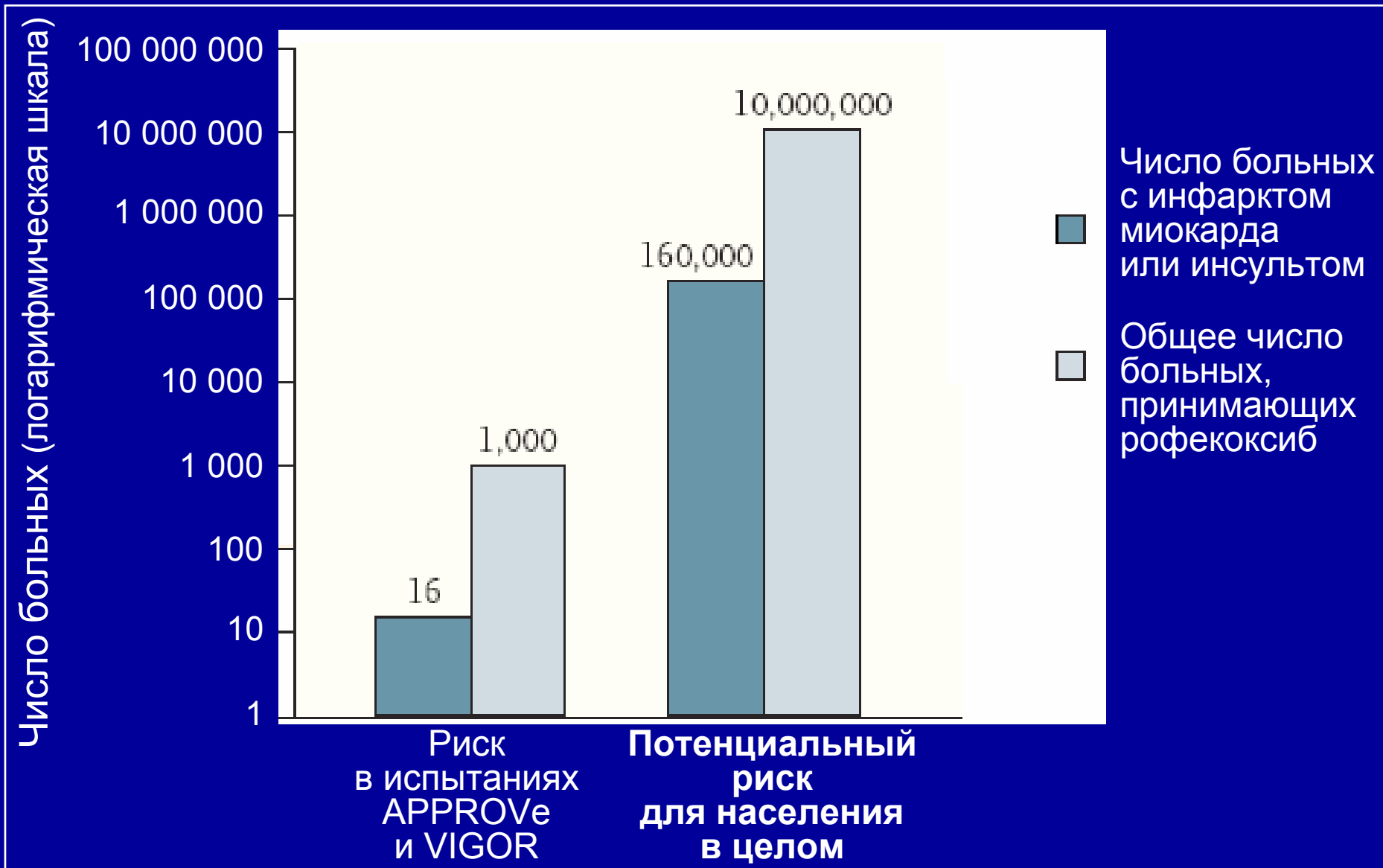
Н.А.Грацианский

*Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической медицины МЗ РФ*

www.athero.ru

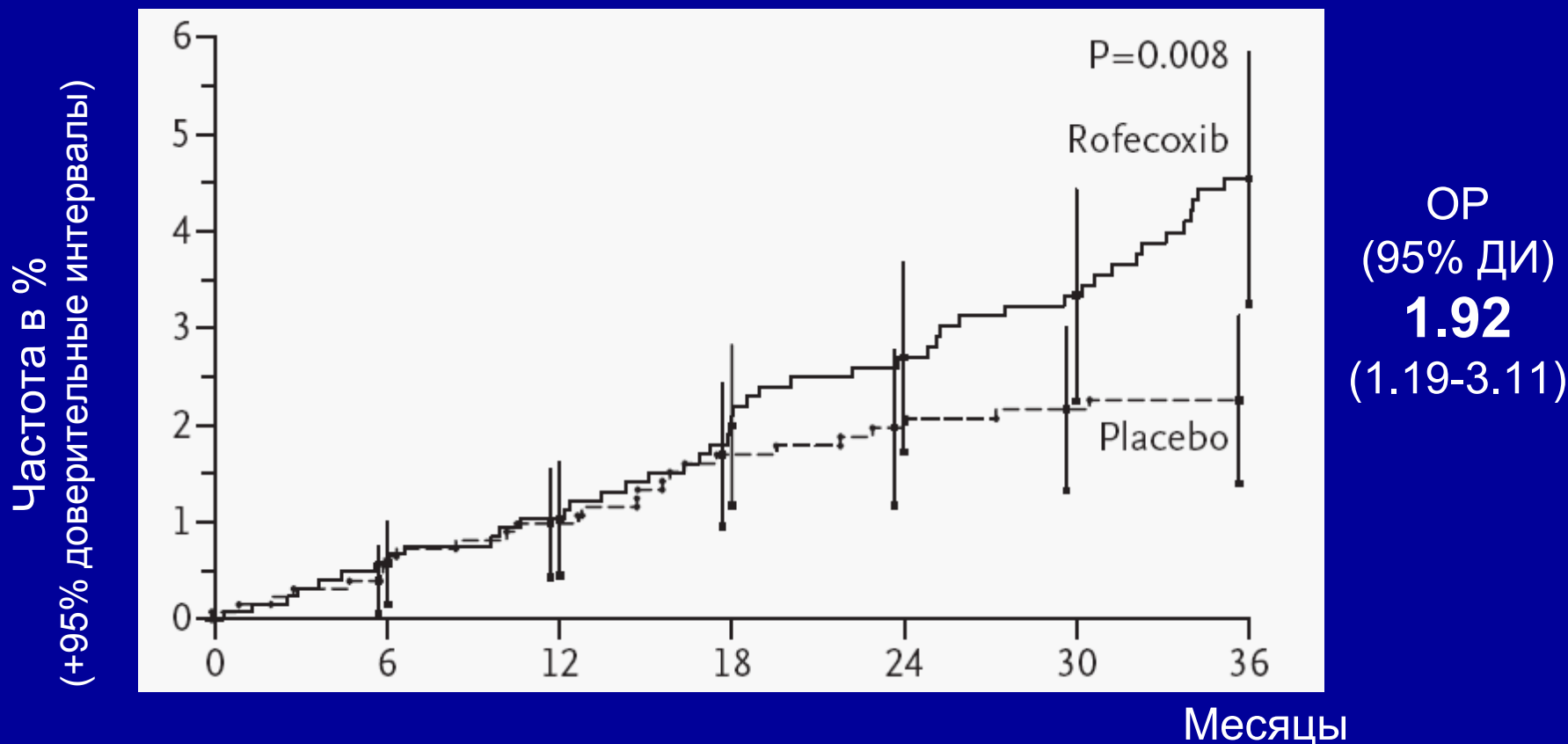
05 апреля 2006

Цена редкого осложнения массового лекарства Риск ИМ/инсульта, связанный с применением рофекоксиба

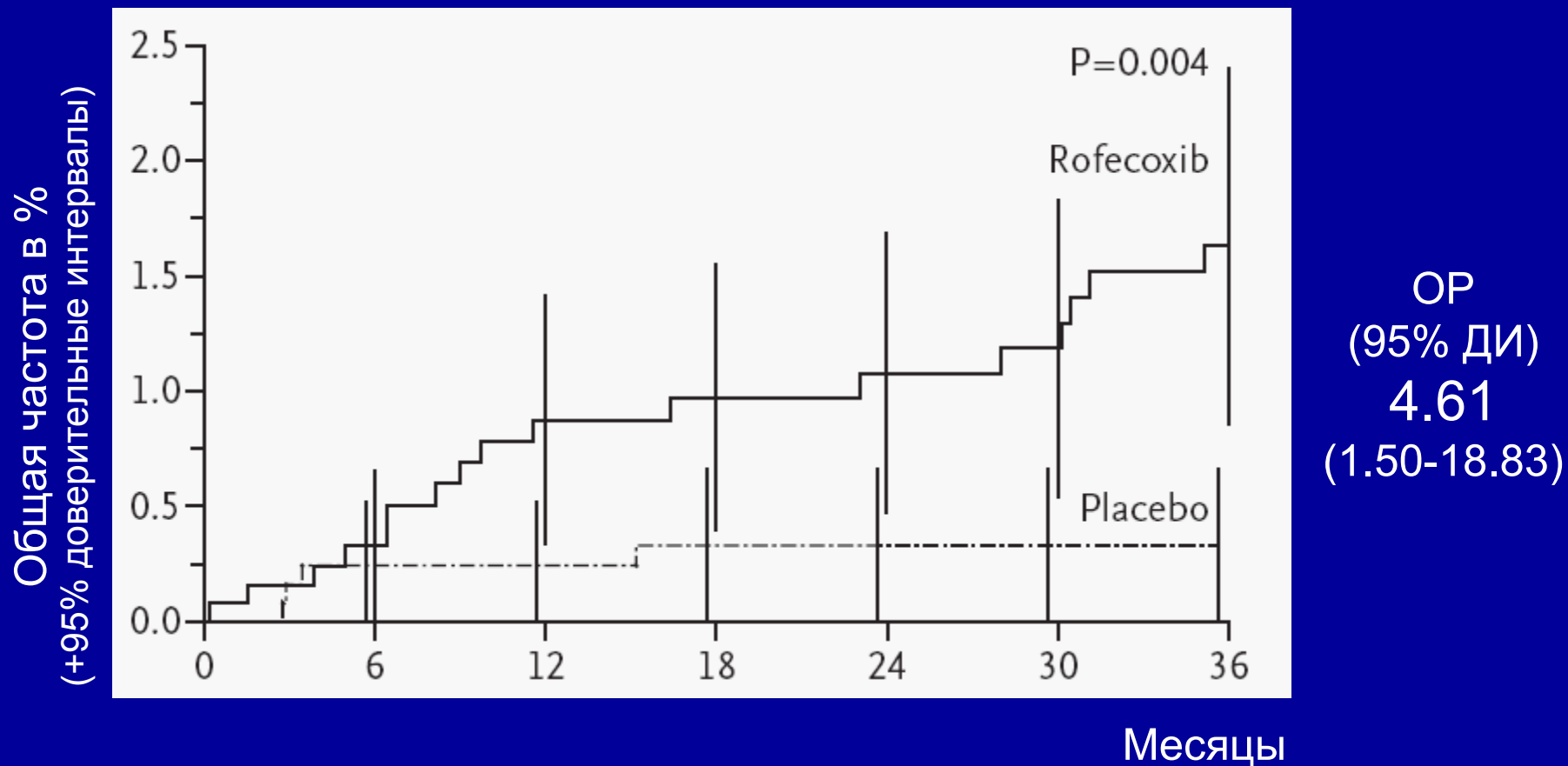


APPROVe – подтвержденные тромботические конечные точки (события)

2586 с колоректальной аденомой «в анамнезе».
Рандомизация: 1287 рофекоксиб 25 мг/сут, 1299 – плацебо.
Плановая длительность - года



APPROVe – застойная сердечная недостаточность, отек легких, или недостаточность сердца (cardiac failure)



APPROVe – подтвержденные тромботические конечные точки (события)

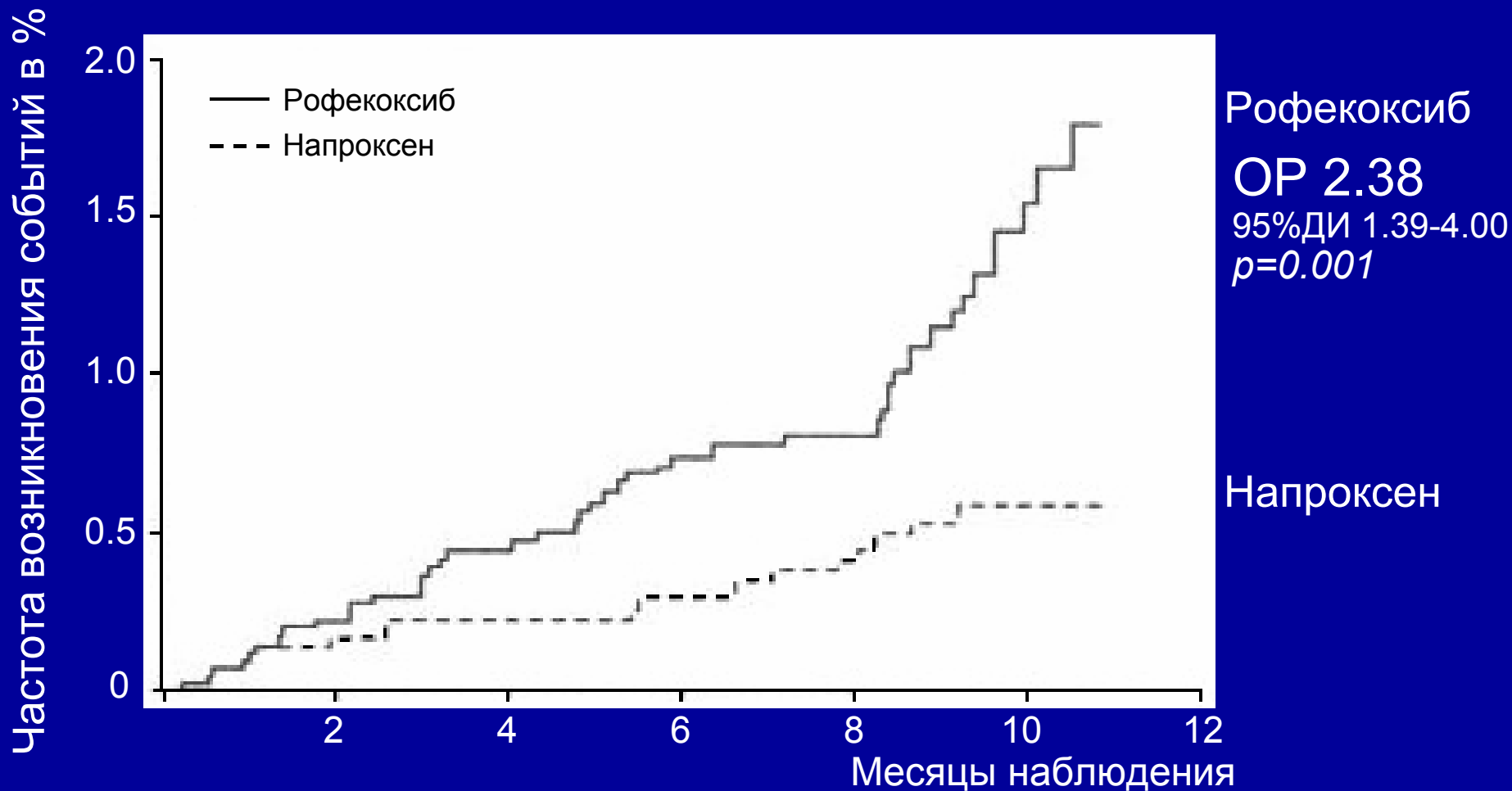
События	Рофекоксиб (N=1287)		Плацебо (N=1299)		Отношение рисков
	N больных (%)	На 100 чел-лет	N больных (%)	На 100 чел-лет	
Всего	46 (3.6)	1.50	26 (2.0)	0.78	1.92
Сердечные	31 (2.4)	1.01	12 (0.9)	0.36	2.80
Инфаркт миокарда	21		9		
Фатальный ИМ	2		3		
Внезапная смерть	3		1		
Нестабильная стено.	7		4		
Цереброваскулярные	15 (1.2)	0.49	7 (0.5)	0.21	2.32
Ишемический инсульт	11		6		
Фатальн. иш.инсульт	1		0		
ТИА (ПНМК)	5		2		
Периферические	3 (0.2)	0.10	7 (0.5)	0.21	0.46
артериальный тромбоз	1		1		
венозный тромбоз	2		4		
Легочная эмболия	0		2		

APPROVe – основание для отзыва рофекоксиба

На самом деле – результаты APPROVe стали последней каплей,
или соломинкой, сломавшей верблюду спину

(см. далее результаты VIGOR и накопительный метаанализ P.Juni)

Время до возникновения сердечно-сосудистых событий в испытании VIGOR



В публикации VIGOR не учтены три инфаркта миокарда

Результаты без учета трех событий

Группа	Человеко-лет экспозиции	ИМ (n)	Относительный риск	95% ДИ
Вся группа				
Рофекоксиб	2315	17	4.25	1.39-17.37
Напроксен	2316	4		
Аспирин показан				
Рофекоксиб	95	8	∞	1.65-∞
Напроксен	92	0		
Аспирин не показан				
Рофекоксиб	2220	9	2.25	0.63- ∞
Напроксен	2224	4		

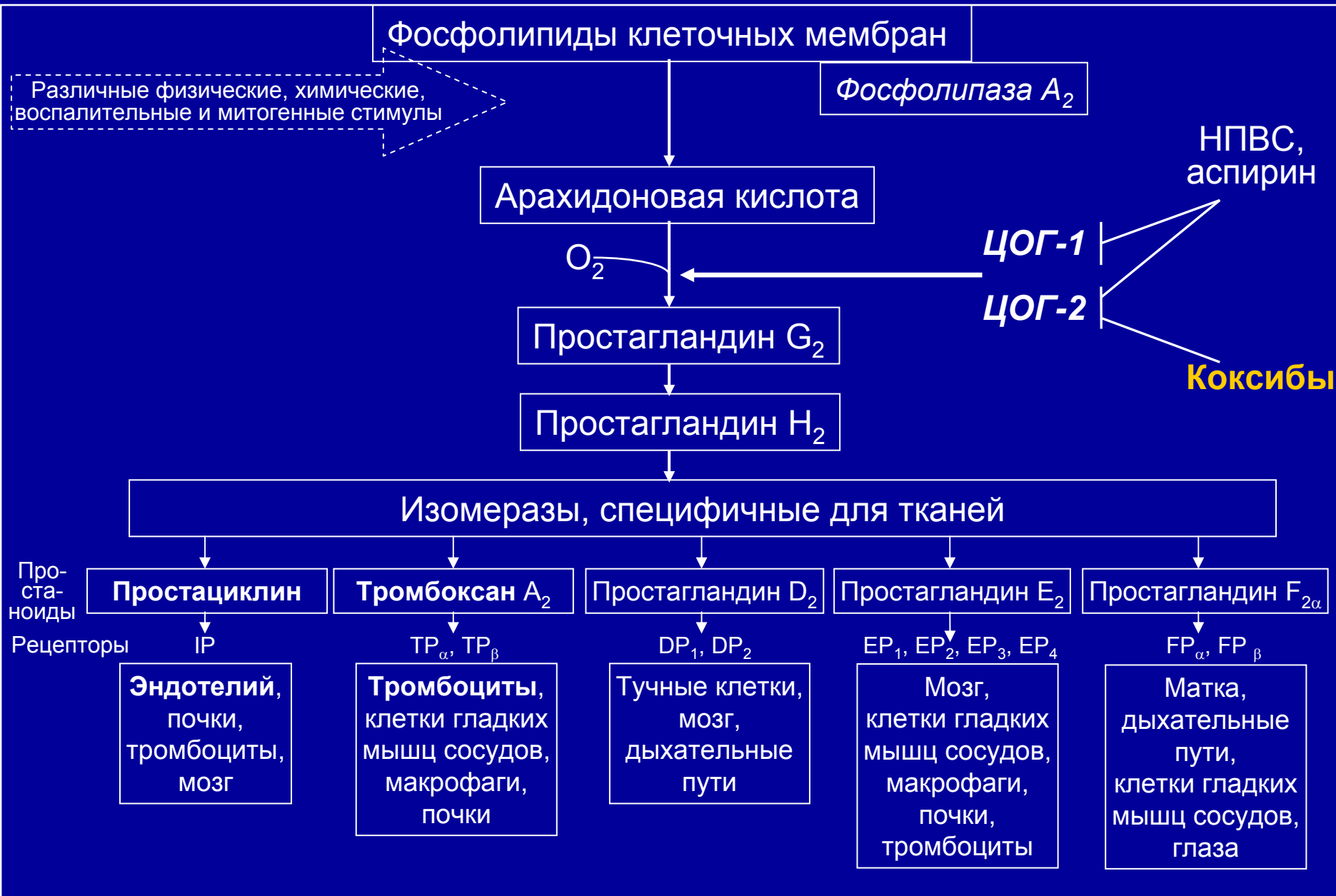
Результаты с учетом трех событий

Группа	Человеко-лет экспозиции	ИМ (n)	Относительный риск	95% ДИ
Вся группа				
Рофекоксиб	2698	20	5.00	1.68-20.13
Напроксен	2699	4		
Аспирин показан				
Рофекоксиб	105	8	∞	1.66-∞
Напроксен	102	0		
Аспирин не показан				
Рофекоксиб	2593	12	3.00	0.91- ∞
Напроксен	2597	4		

Curfman GD et al. *Expression of Concern: Bombardier et al., "Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis," N Engl J Med 2000;343:1520-8. NEJM 2005; 353; 2813. Curfman GD et al. Expression of Concern Reaffirmed. NEJM 2006; 354:1193.*

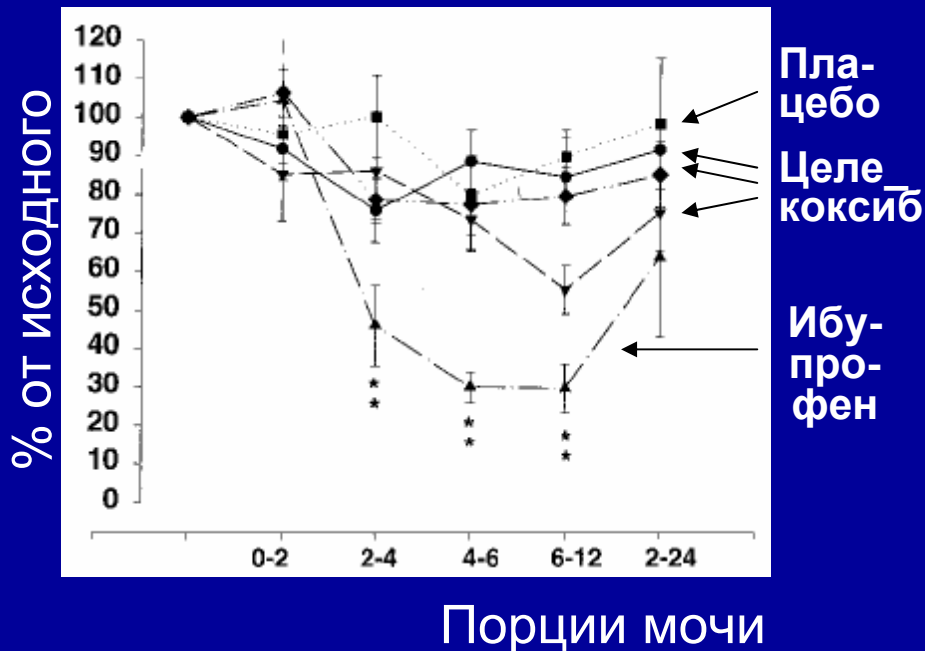
**Теоретические и экспериментальные предпосылки
для неблагоприятного влияния ингибиторов ЦОГ-2
на риск тромботических событий**

Образование и действие простагландинов и тромбоксана

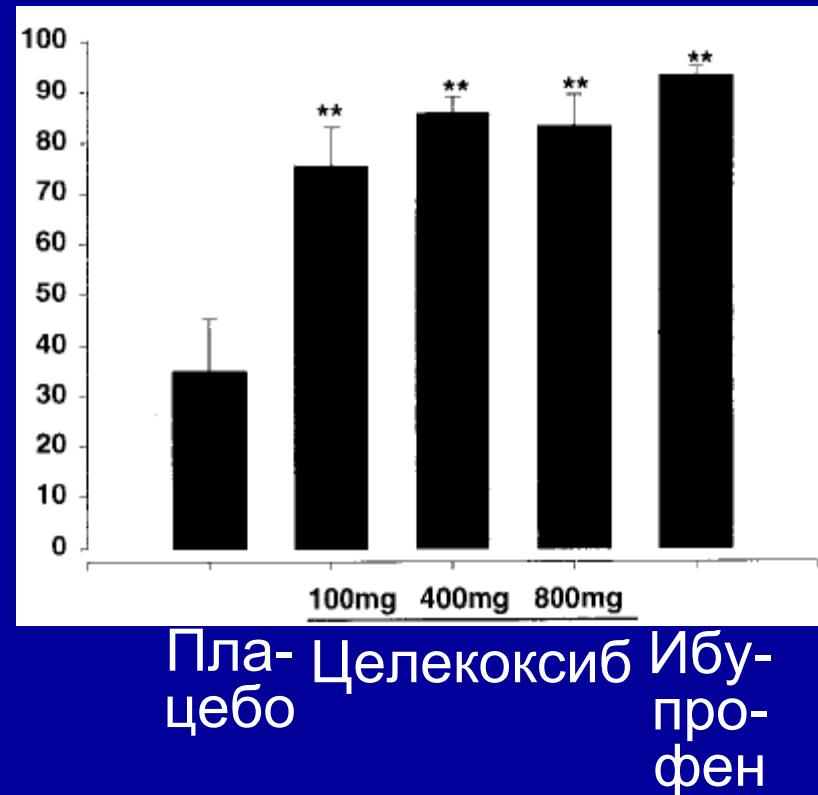


Оценка влияния целекоксиба на образование простагландинов

11-дегидро Тх В2 мочи
% от исходного



Ингибирование ПГЕ2 (%)



PGI-M мочи (средние, пкг/мг креатинина) после приема плацебо, целекоксиба или ибупрофена.

Лечение	Часы после приема	
	4-6 час	6-12 час
Плацебо	117.1	126.2
Целекоксиб, 400 мг	34.2**	25.1**
Целекосиб, 800 мг	22.8**	27.0**
Ибупрофен, 800 мг	51.3*	39.8**

р по отношению к плацебо * <0.05, ** <0.01

Сердечнососудистые эффекты ингибирования циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2 - COX-2)

McAdam BF ... G. A. Fitzgerald et al, Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 272.

Ингибирование синтеза простаглицлина в сосудах
И
отсутствие действия на синтез тромбксана в тромбоцитах



Дисбаланс

Протромботическое
состояние

Повышенный риск тромбозмболических
сердечно-сосудистых событий

“From the outset, the coxib class of medicines seemed destined for potential collapse”

С самого начала класс коксибов
казался предназначенным для потенциального коллапса.

E.J. Topol

Лекарства от артрита

и сердечнососудистые события –

«коксибовый домик»

Arthritis Medicines
and Cardiovascular Events

– “House of Coxibs”

JAMA 2005; 293: 3666

Вывод-предсказание G.A.Fitzgerald и соавт (B.F.Macadam и др.)

Испытания, гораздо более крупные,
чем те, в которых оценивают эффективность
и безопасность при артрите,
будут необходимы, чтобы определить,
не изменят ли [не устранят ли] сердечнососудистые
последствия ингибирования биосинтеза PGI₂ [простациклина]
противовоспалительную пользу
хронического применения ингибиторов ЦОГ-2 у человека.

*Macadam B. F., ... Fitzgerald G. A.
Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2:
The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2.
PNAS 1999; 96: 272–277. †*

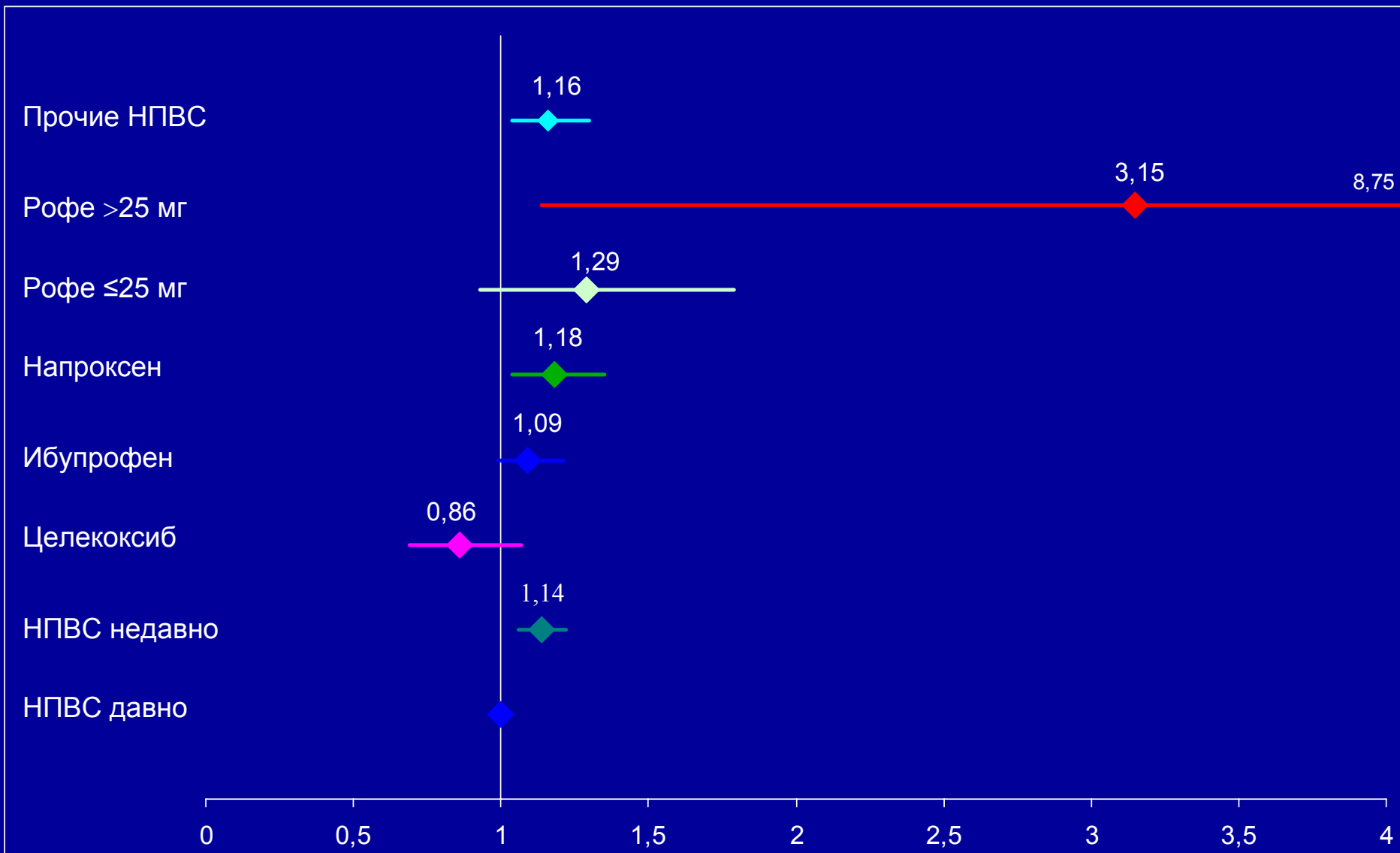
**Результаты исследований, преимущественно
эпидемиологических, создавали впечатление,
что повышение сердечнососудистого риска
– свойство только рофекоксиба в высокой дозе**

Инфаркты миокарда, смерти от КБС и использование нестероидных противовоспалительных средств

Частота КБС у людей 50-84 лет, без угрожающего жизни не СС заболевания, не пользовавшихся (n=202916) и пользовавшихся НПВС (рофекоксиб n=24132, др. n=151728) в рамках расширенной программы Medicaid в Тенесси (США). Январь 1999 - июнь 2001



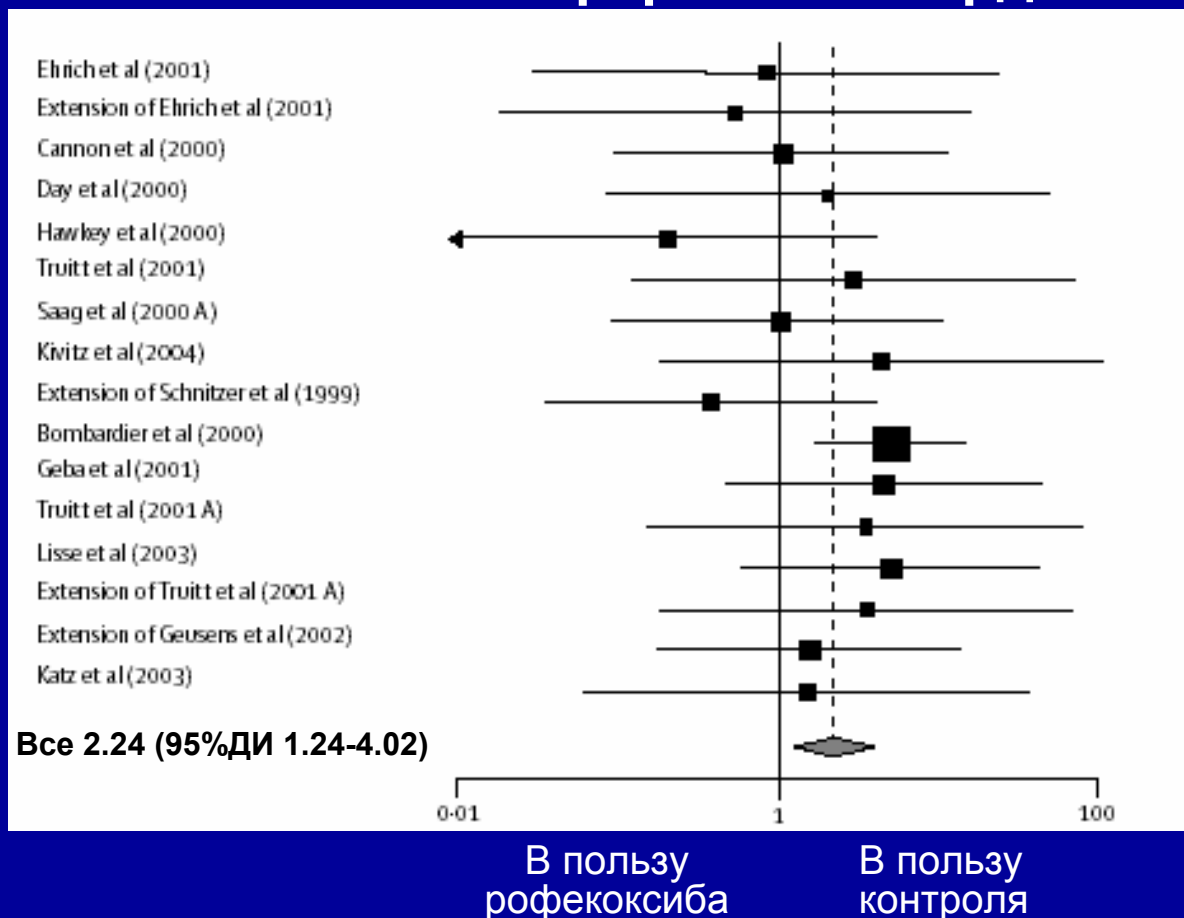
Риск острого инфаркта миокарда у принимающих рофекоксиб, целекоксиб, напроксен, ибупрофен или другие НПВС в сравнении с принимавшими НПВС в отдаленном прошлом



Graham D. 2004-2005 - Kaiser Permanente – экспонировано к НПВС 1394764 человек

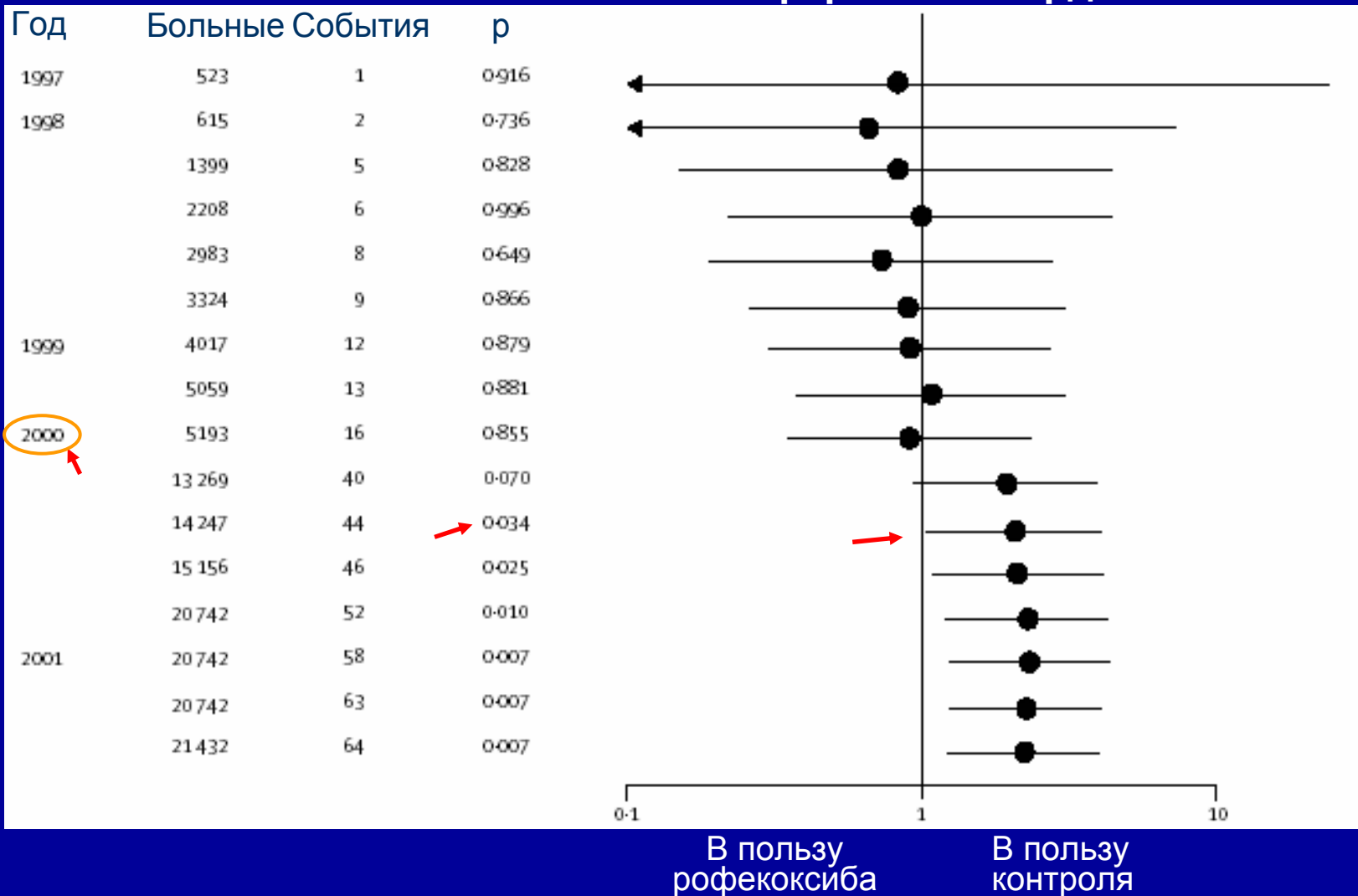
Метаанализ рандомизированных испытаний, в которых рофекоксиб сравнивался с контролем

Относительный риск (95% ДИ) инфаркта миокарда



«Накопительный» метаанализ рандомизированных испытаний, в которых рофекоксиб сравнивался с контролем

Относительный риск (95% ДИ)
инфаркта миокарда



Все:
ОР 2.24
(95%ДИ
1.24-4.02)

Заключение публикации метаанализа Р.Юни и соавт.

Наши результаты показали, что рофекоксиб следовало отозвать
на несколько лет раньше.

Причины, по которым производитель и лицензирующие власти
не осуществляли постоянного мониторингования
и суммирования накапливающихся свидетельств (данных),
нуждаются в прояснении».

Juni P. et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis.

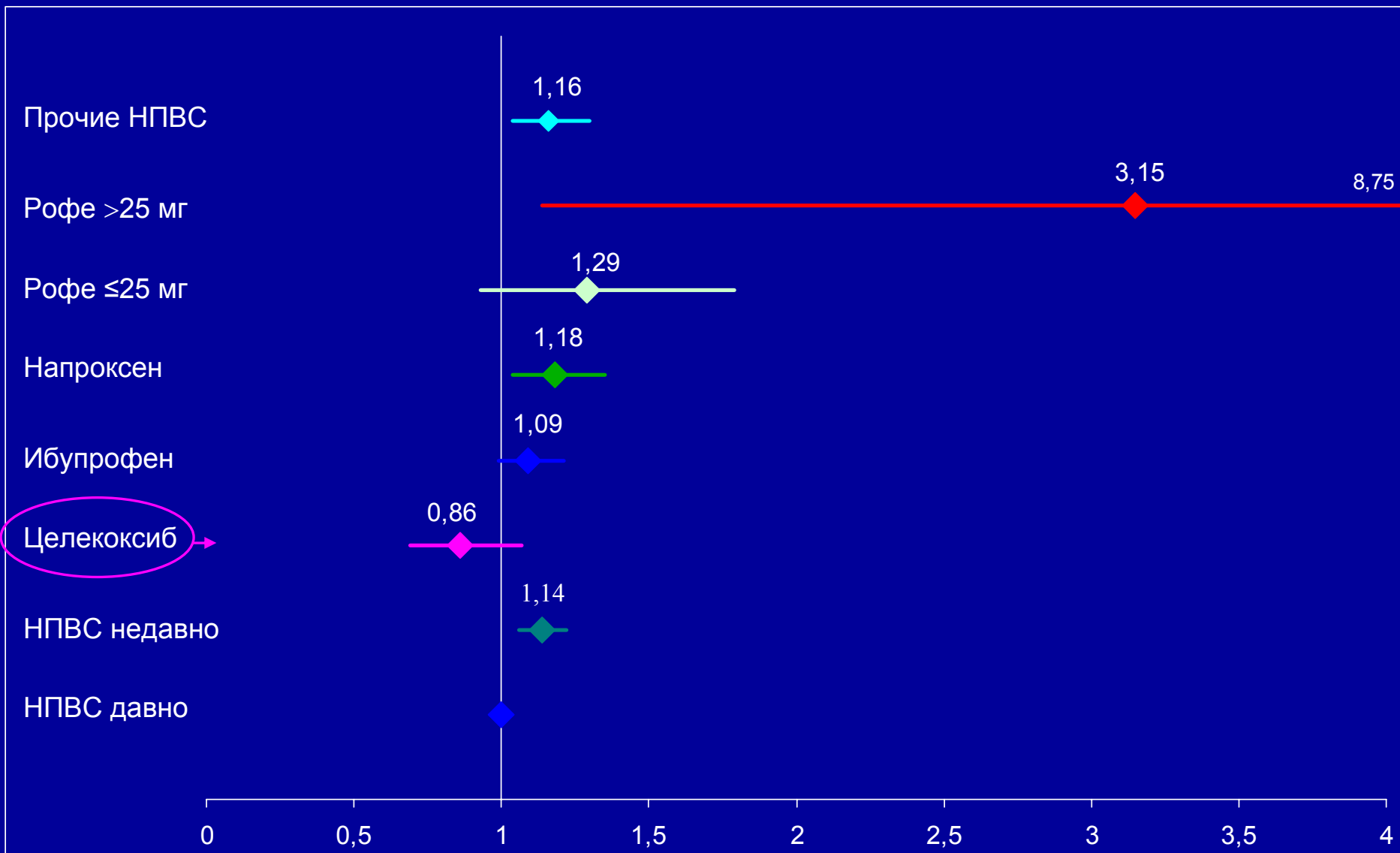
Lancet published online November 5, 2004. <http://image.thelancet.com/extras/04art10237web.pdf>

К каким последствиям привело
применение рофекоксиба
показано на следующем слайде.

Риск инфаркта миокарда или инсульта, связанный с применением рофекоксиба



Риск острого инфаркта миокарда у принимающих рофекоксиб, целекоксиб, напроксен, ибупрофен или другие НПВС в сравнении с принимавшими НПВС в отдаленном прошлом



Оценка числа избыточных случаев инфаркта миокарда и внезапной смерти, обусловленных применением рофекоксиба в США

Применение рофекоксиба в США и число избыточных случаев ИМ и внезапной смерти, обусловленных применением рофекоксиба, а не целекоксиба (*т.е. которых можно было бы избежать, используя целекоксиб вместо рофекоксиба*)

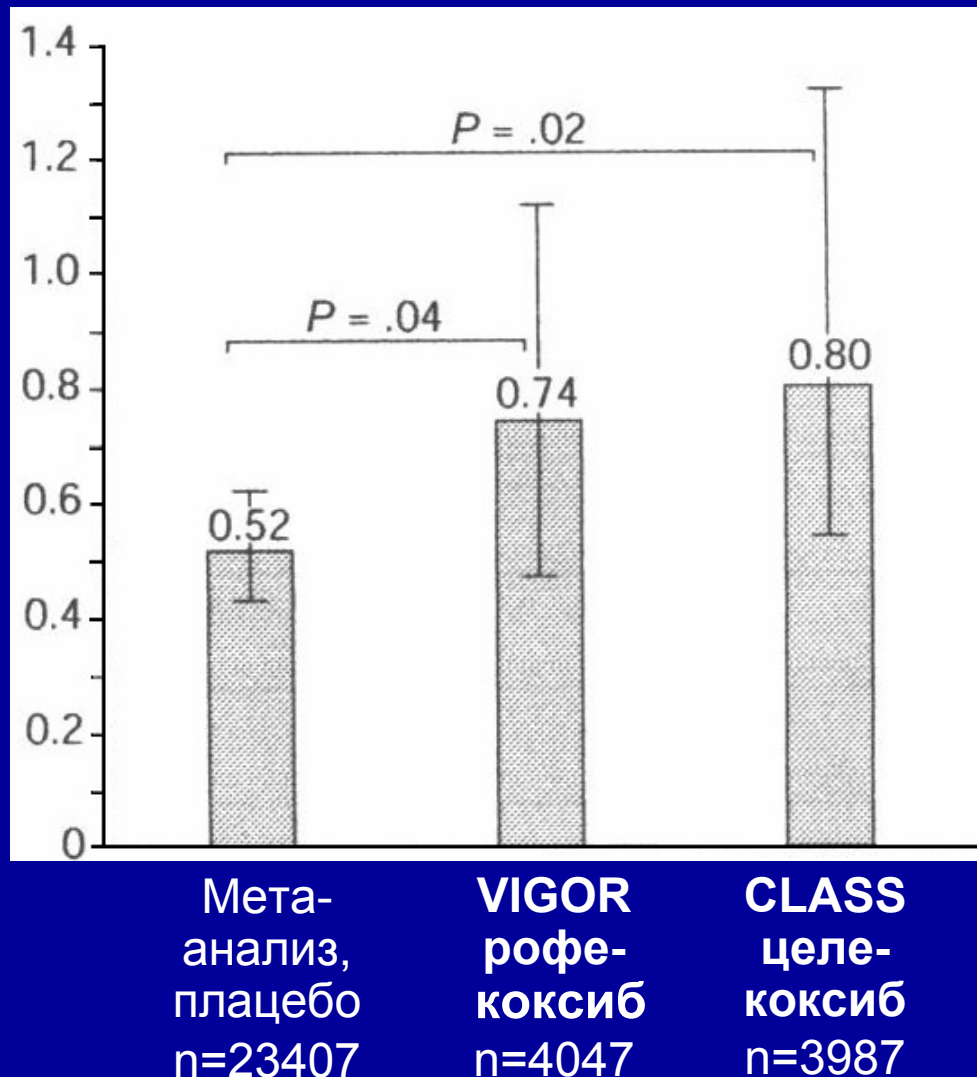
1999-2003	Число рецептов	Человеко-лет	Необходимо лечить, чтобы получить одно событие (NNH) (n)	Избыточные ИМ и внезапные сердечные смерти
Рофекоксиб ≤25 мг/сут	76,406,000	5,893,650	397	14,845
Рофекоксиб >25 мг/сут	16,385,000	970,453	75	12,940
Всего	92,791,000	7,005,626		27,785

**Но есть убедительные указания и на то,
что повышенный риск сердечнососудистых
тромботических событий
связан и с применением целекоксиба (Целебрекса)**

Об этом, в частности, свидетельствует сравнение результатов CLASS с суммарными результатами применения плацебо в рандомизированных испытаниях НПВС, выполненное еще в 2001 г.

Сравнение частоты возникновения инфаркта миокарда у людей, принимавших плацебо, рофе- или целекоксиб

Частота возникновения инфарктов миокарда в год, %

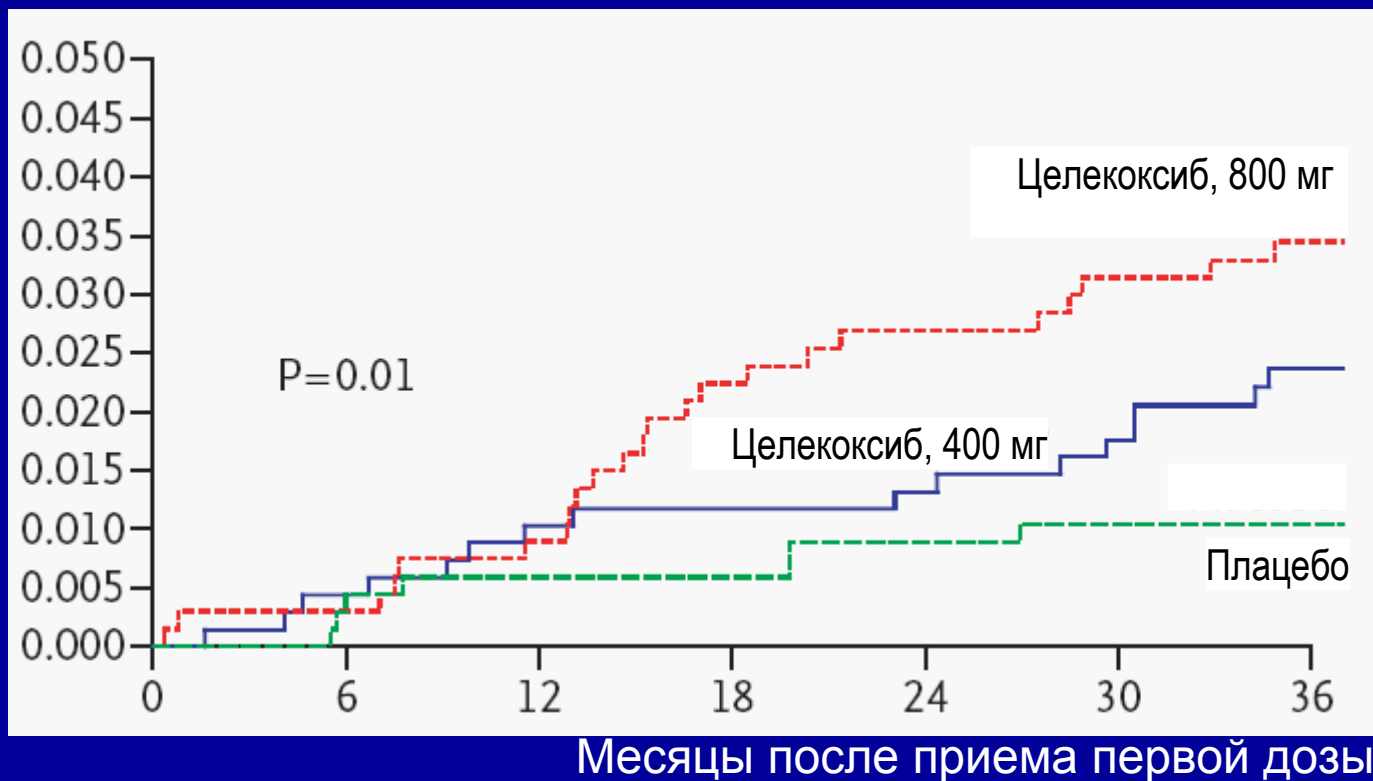


Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954

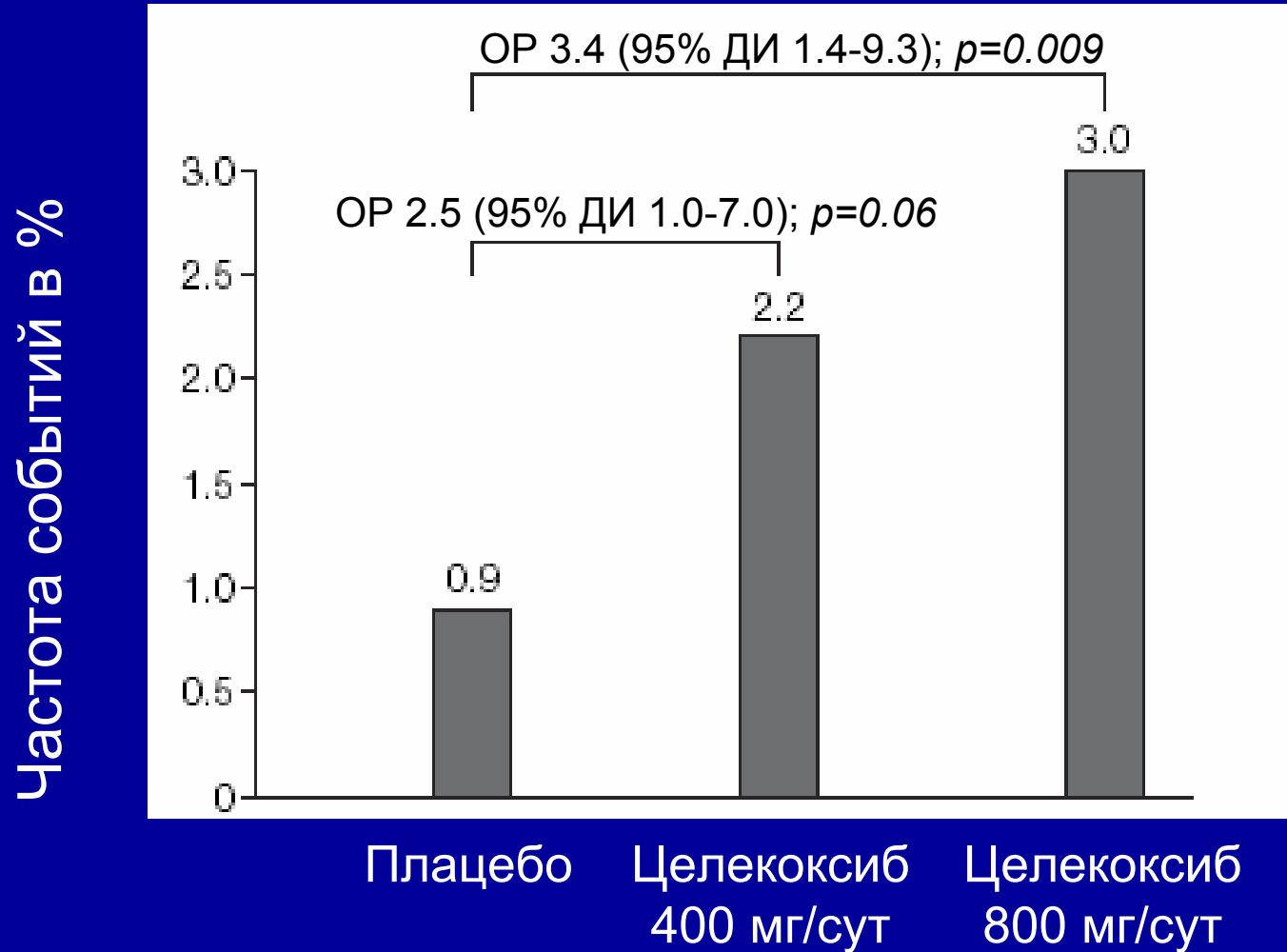
Испытание “Предупреждение аденомы целекоксибом” (APC) прекращено досрочно (декабрь 2004)

2035 больных, перенесших «клоректальную неоплазию» - сравнены 2 дозы целекоксиба (400 и 800 мг/сут). Наблюдение до 3.1 лет

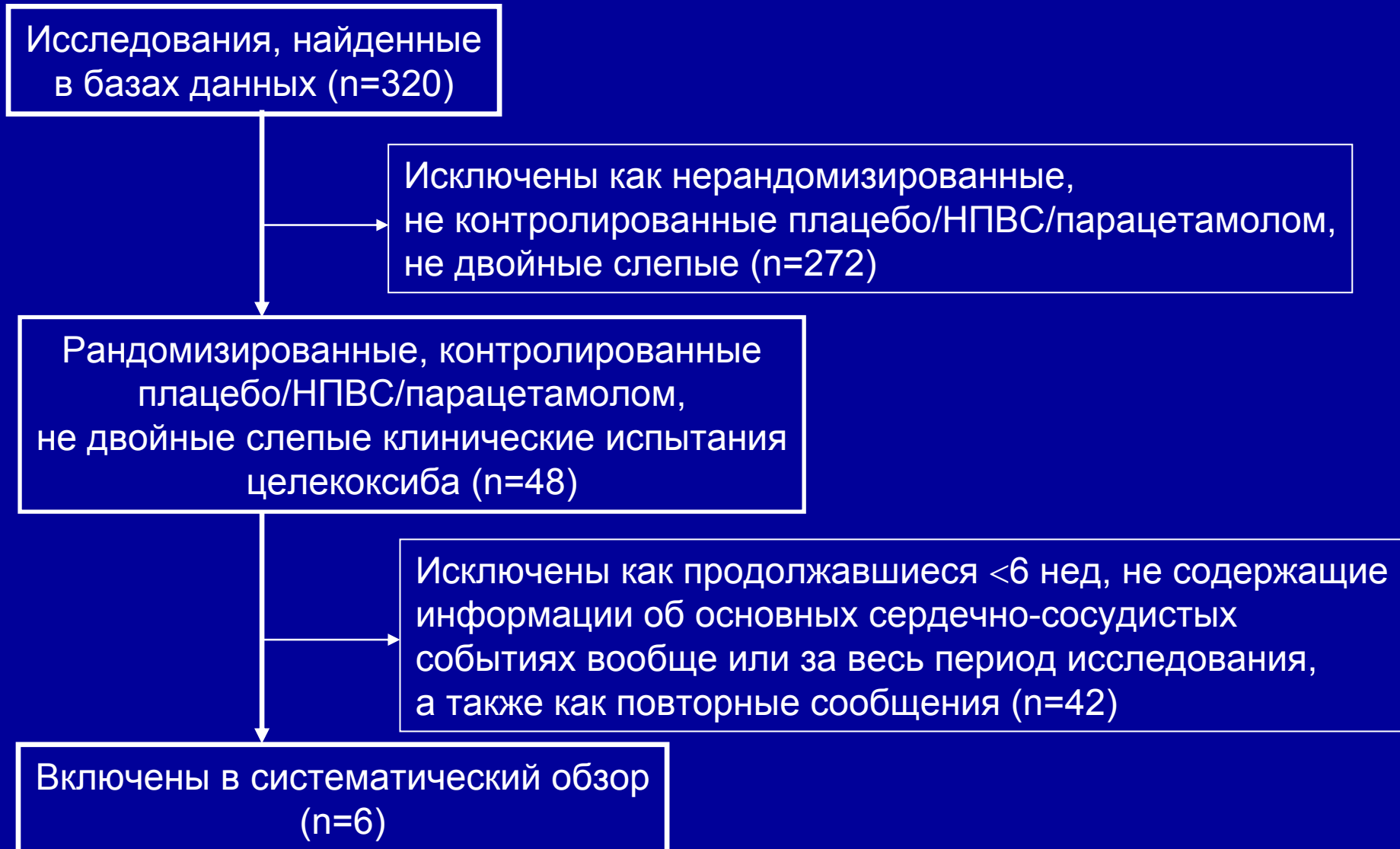
Вероятность составной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, или сердечная недостаточность)



Частота событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) в испытании “Предупреждение аденомы целекоксибом” (APC)



Риск сердечнососудистых событий и целекоксиб систематический обзор и метаанализ

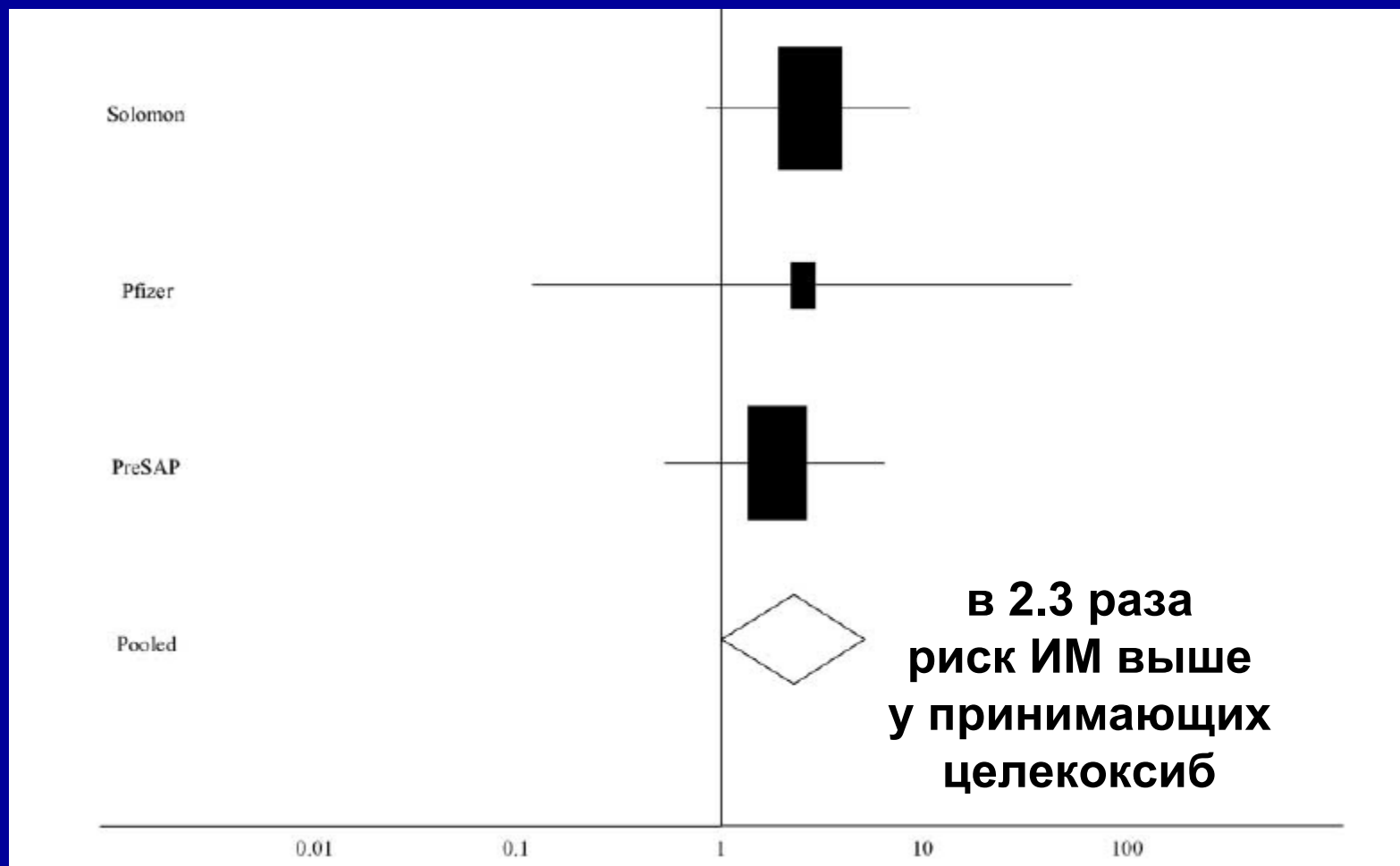


Риск сердечнососудистых событий и целекоксиб систематический обзор и метаанализ

Испытание	Состояние	Длительность (нед)	Целекоксиб			Контроль	
			Число больных	Доза мг/сут	Режим приема	Число больных	Сред- ство
Solomon et al.	Пр	145–161	1356	400- 800	2р	679	Пл
CLASS (White et al.,)*	ОА/РА	52	3987	800	2р	3981	Иб, Ди
Pfizer	БА	52	285	400	2р	140	Пл
McKenna et al.	ОА	6	201	200	2р	399	Пл, Ди
PreSAP (Levin)	Пр	156	933	800	1р	628	Пл
Geba et al.	ОА	6	97	200	1р	94	Пара

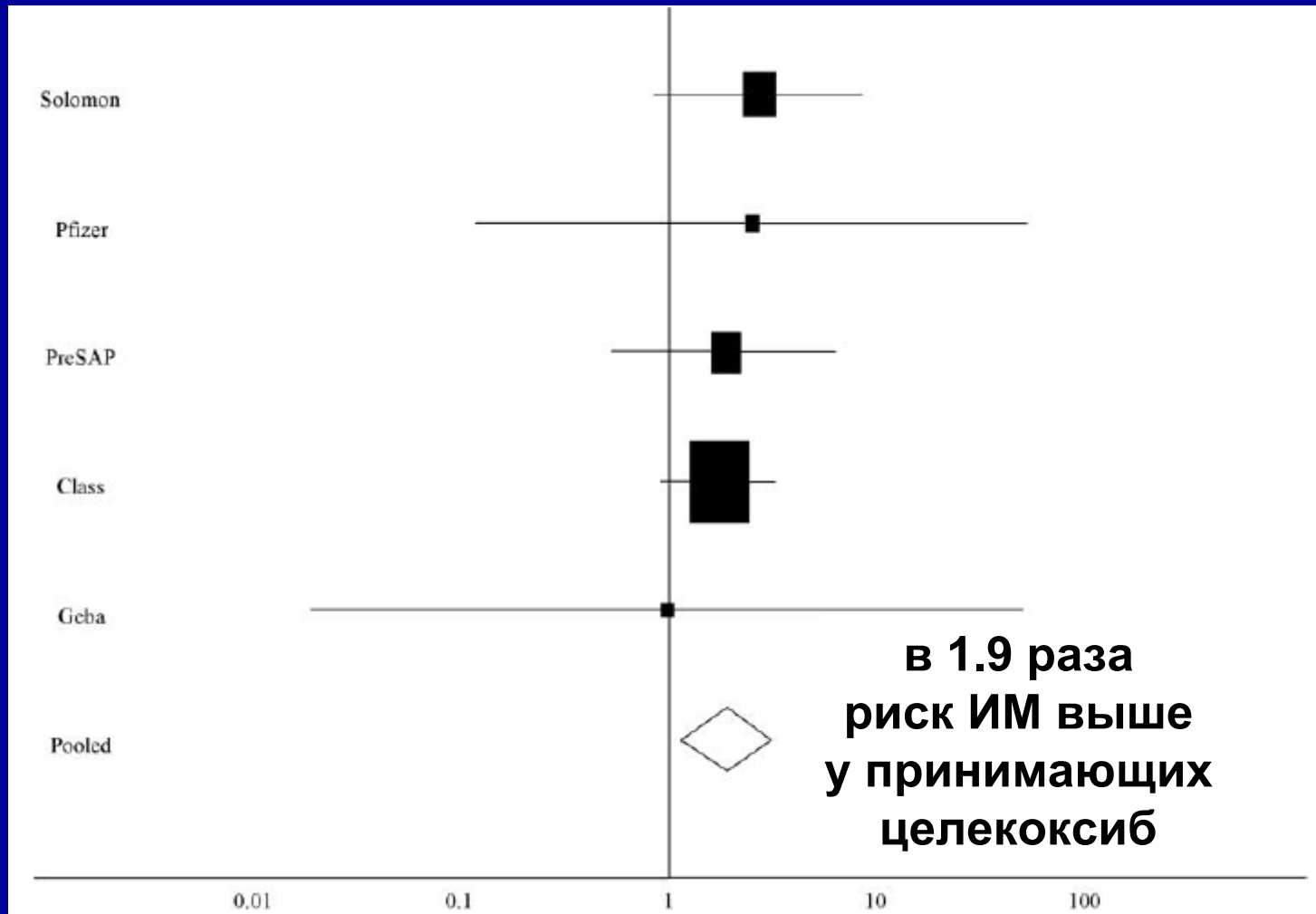
Пр – предупреждение колоректальной аденомы при высоком ее риске,
ОА – остеоартрит, **РА** – ревматоидный артрит, **БА** – болезнь Альцгеймера
Пл – плацебо, **Иб** – ибупрофен, **Ди** – диклофенак, **Пара** - парацетамол

Риск инфаркта миокарда при применении целекоксиба в сравнении с плацебо



Отношение шансов
(логарифмическая шкала)

Риск инфаркта миокарда при применении целекоксиба относительно всех других вмешательств (плацебо, диклофенак, ибупрофен, парацетамол)



Отношение шансов (логарифмическая шкала)

Сравнение целекоксиба с напроксеном и диклофенаком у больных остеоартритом: испытание SUCCESS-1

13274 б-ных остеоартритом. Рандомизация: целекоксиб 100 мг×2р/сут, целекоксиб 200 мг×2р/сут, терапия неселективными НСПВС (диклофенак 50 мг×2р/сут или напроксен 500 мг×2р/сут) на **12 недель**.

Средство	Инфаркты миокарда	Частота	p
НСПВС	1	0.11/100 человеко-лет	
Целекоксиб	10	0.55/100 человеко-лет	0.11

Число сердечнососудистых тромбоэмболических событий мало и различия между группами не достоверны

Эффективности целекоксиба и НПВС в лечении остеоартрита одинаковы !

Средство	Язвы, частота	p
НСПВС	0.8/100 человеко-лет	
Целекоксиб	0.1/100 человеко-лет	0.008

Однако достоверное уменьшение числа язв на целекоксибе было совершенно того же порядка, что и увеличение ИМ.

Риск смерти после острого инфаркта миокарда в зависимости от применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 и других НПВС

Национальный регистр больных Дании.

Идентифицированы больные (n=71515),
поступившие с первым ИМ между 1995 и 2002 гг.

Включены **58432** (81.7%), выписанных живыми.

Выявлены все рецепты на селективные ингибиторы ЦОГ-2
и другие НПВС, выданные после выписки.

Риск смерти или повторного ИМ оценены с помощью анализа
пропорциональных рисков Кокса с поправками на возраст,
пол и сопутствующие заболевания.

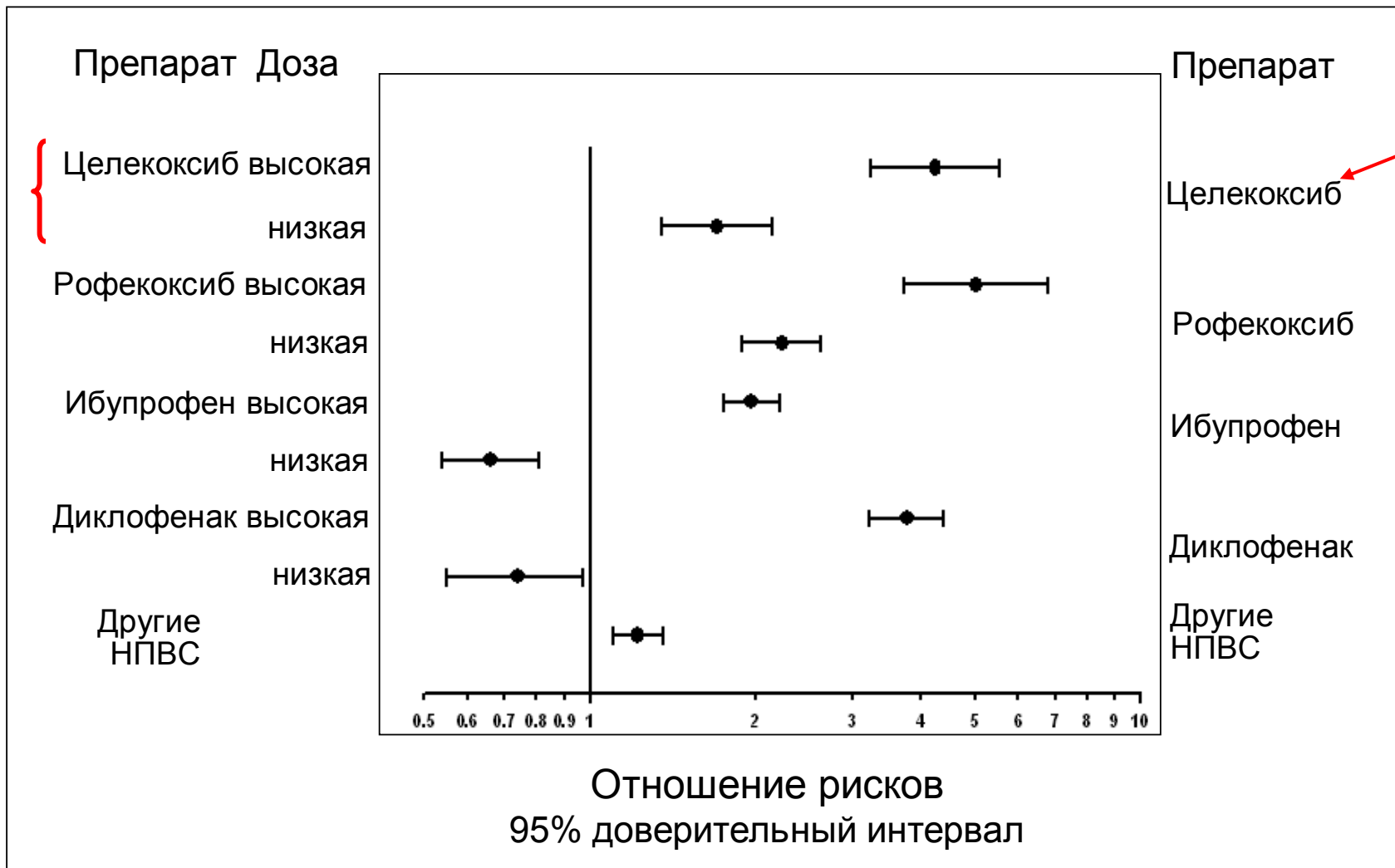
Gislason G.H., et al. Increased Mortality Related to Treatment with Selective Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitors and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs after Acute Myocardial Infarction. Abstracts AHA scientific sessions 2005, abstr. 1838.

Повышение смертности после острого ИМ, связанное с применением селективных ингибиторов ЦОГ-2 и других НПВС

Лекарство	Доза	Отношение рисков	95% ДИ	p
Целекоксиб (Целебрекс)	Низкая	1.70	1.35-2.15	< 0.001
	Высокая	4.24	3.24-5.54	< 0.001
Рофекоксиб	Низкая	2.23	1.89-2.63	< 0.001
	Высокая	5.03	3.73-6.79	< 0.001
Ибупрофен	Низкая	0.66	0.54-0.81	< 0.001
	Высокая	1.96	1.75-2.21	< 0.001
Диклофенак	Низкая	0.74	0.55-0.97	0.047
	Высокая	3.76	3.21-4-39	< 0.001
Другие НПВС	-	1.22	1.10-1.36	< 0.001

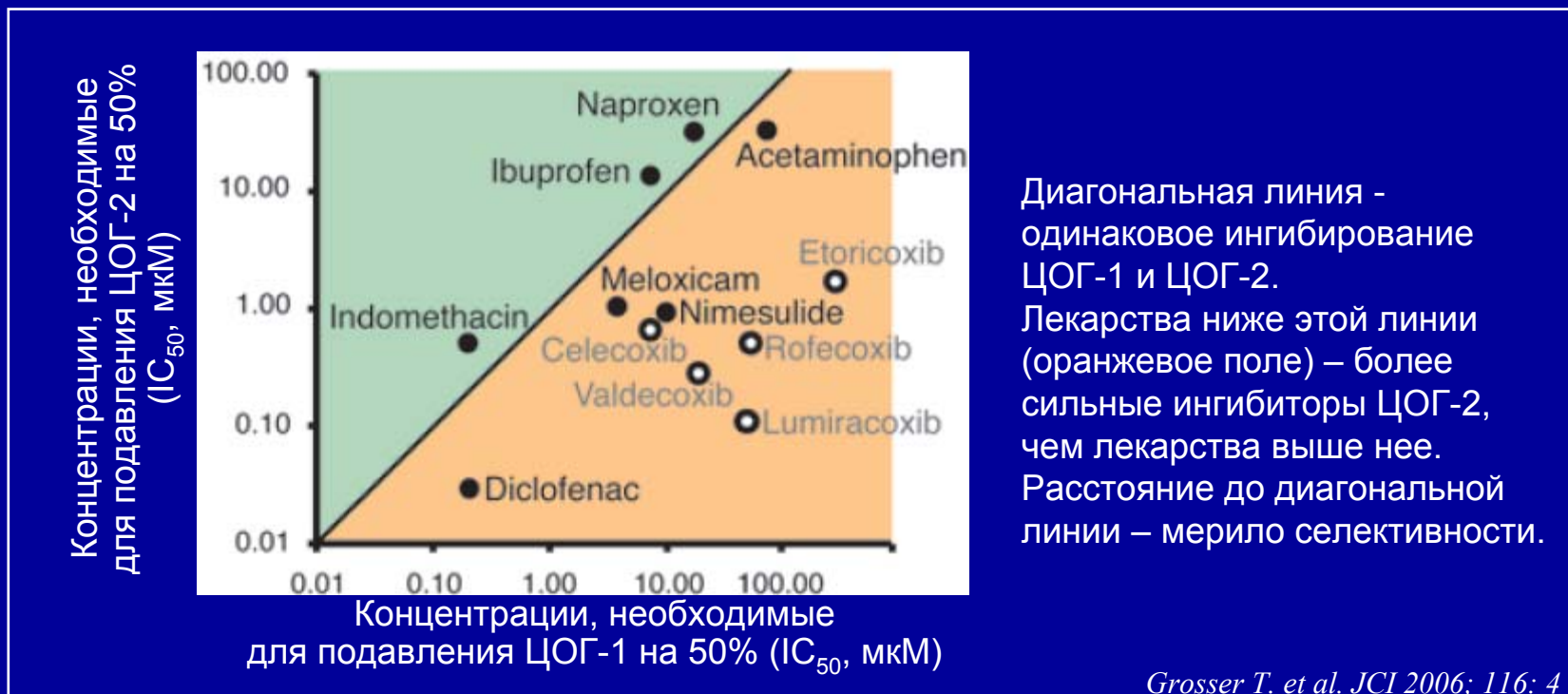
*Gislason GH et al. Abstracts AHA scientific sessions 2005, abstract 1838.
<http://scientificsessions.americanheart.org/portal/scientificsessions/>*

Риск смерти в зависимости от применения ингибиторов ЦОГ-2 или других НПВС



Продолжают появляться и свидетельства фармакоэпидемиологических исследований, что при некоторых состояниях возможный риск, связанный с применением целекоксиба, несколько ниже риска, связанного с применением рофекоксиба или «неселективных» НПВС

Почему «неселективные» – поставлено в кавычки



Различия в исходах больных с застойной сердечной недостаточностью, которым назначены целекоксиб, рофекоксиб, или НПВС

2256 больных, возраст ≥ 66 лет, которым прописаны целекоксиб, рофекоксиб, или НПВС после поступления в больницу в связи с сердечной недостаточностью между *апрелем 2000 и мартом 2002* («индексная госпитализация»).

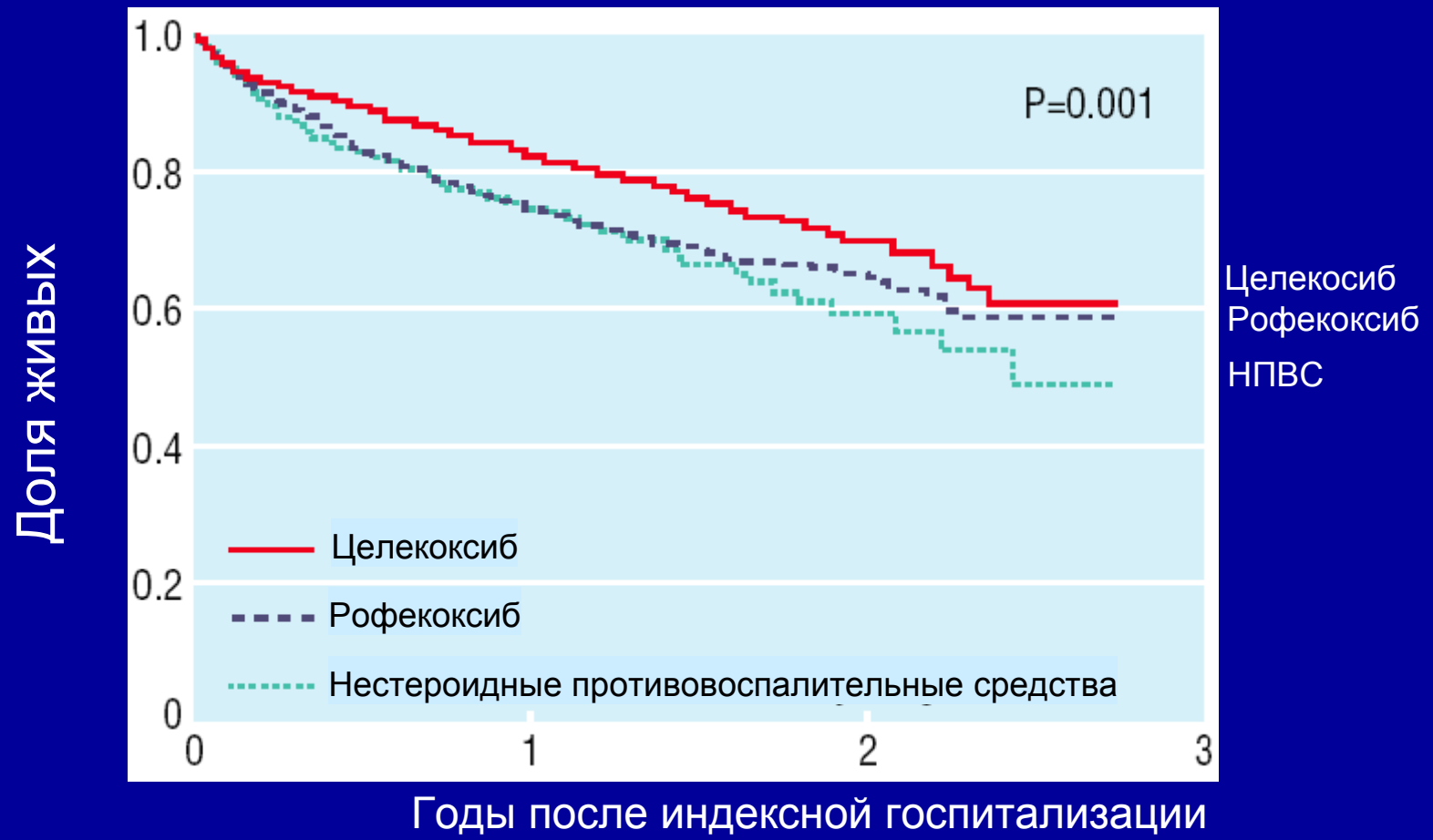
Оценка исходов – время до смерти или повторной госпитализации, или обращения в «палату неотложной помощи» из-за сердечной недостаточности (первичная – оба события вместе, вторичная – каждое в отдельности).

Наблюдение осуществлялось *до 31 декабря 2002 года*.

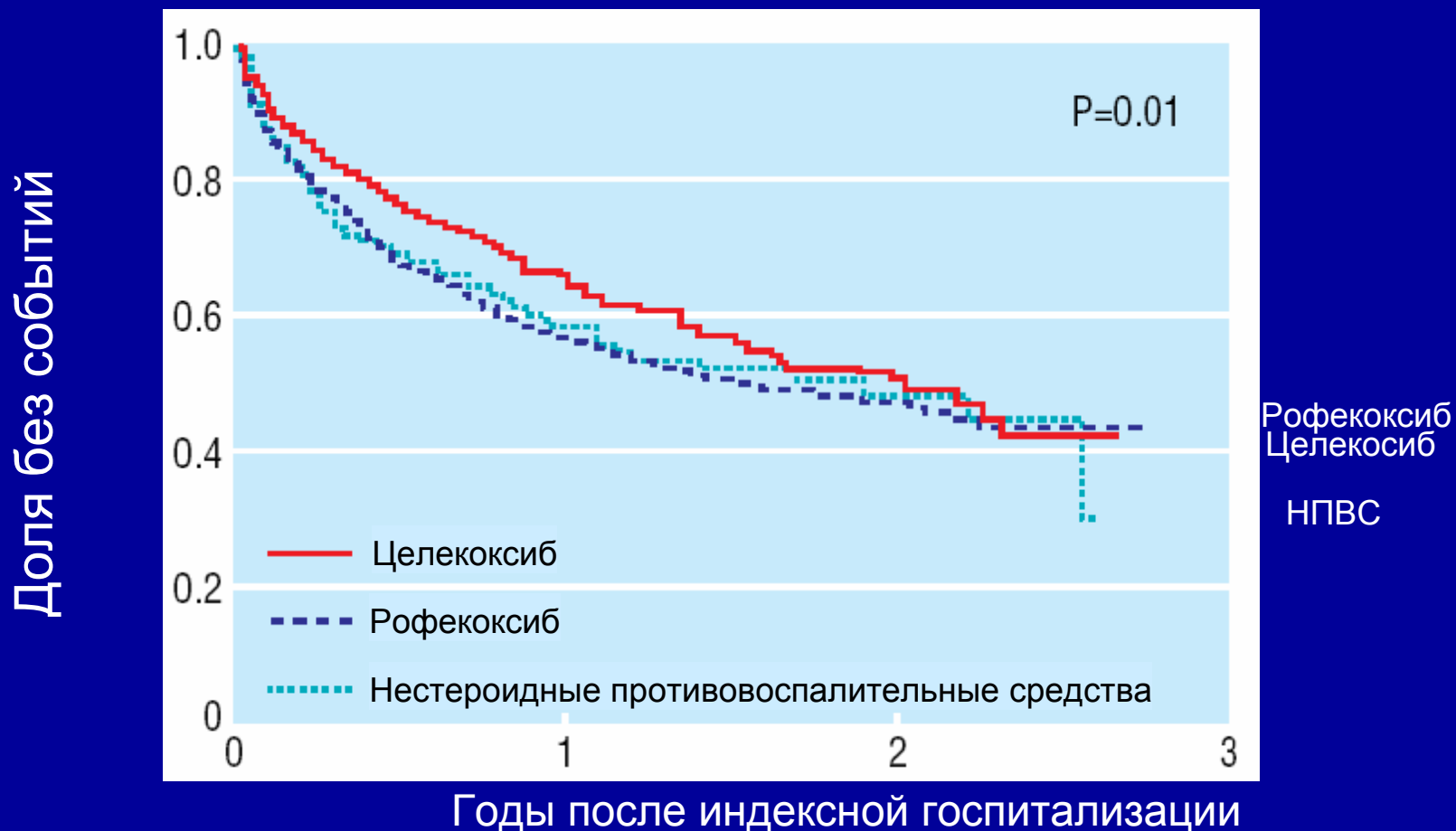
Использована база данных Квебека – все выписанные рецепты и некоторые данные обследования (vital signs)

При анализе использовалась статистическая модель, учитывавшая пол, возраст, важнейшие сопутствующие заболевания, другие лекарства, прописанные до назначения ингибитора ЦОГ-2 или НПВС, характеристики лечащих врача и учреждения (объем получающих помощь больных ЗСН), ОИМ в предшествующие 3 года и т.д.

Время до смерти больных сердечной недостаточностью, которым назначены целекоксиб, рофекоксиб, или НПВС



Время до повторной СН или смерти больных СН, которым назначены целекоксиб, рофекоксиб, или НПВС



Реальное подтверждение признания существования проблемы безопасности целекоксиба (Целебрекса)

Указание Управления по пищевым продуктам
и лекарствам (FDA) США о размещении
предостережения в черной рамке (black box warning)
на информации о целекоксибе для врачей и пациентов.

Предостережение в черной рамке (black box warning) в начале инструкции – вкладыша к целебрексу

CELEBREX® celecoxib capsules

Cardiovascular Risk

- CELEBREX may cause an increased risk of serious cardiovascular thrombotic events, myocardial infarction, and stroke, which can be fatal. All NSAIDs may have a similar risk. This risk may increase with duration of use. Patients with cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease may be at greater risk (see **WARNINGS** and **CLINICAL TRIALS**).
- CELEBREX is contraindicated for the treatment of peri-operative pain in the setting of coronary artery bypass graft (CABG) surgery (see **WARNINGS**).

Gastrointestinal Risk

- NSAIDs, including CELEBREX, cause an increased risk of serious gastrointestinal adverse events including bleeding, ulceration, and perforation of the stomach or intestines, which can be fatal. These events can occur at any time during use and without warning symptoms. Elderly patients are at greater risk for serious gastrointestinal events (see **WARNINGS**).

Предостережение в черной рамке (black box warning) в начале инструкции – вкладыша к целебрексу (prescribing information)

Сердечнососудистый риск.

- «Целебрекс может обуславливать повышенный риск сердечнососудистых тромботических событий, инфаркта миокарда и инсульта, которые могут привести к смерти.

... Этот риск может возрасть с увеличением продолжительности использования.

У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с факторами риска этих заболеваний риск может быть более выраженным.

...

Желудочно-кишечный риск

- *НПВС, включая целебрекс*, являются причиной повышенного риска серьезных желудочно-кишечных нежелательных) явлений, включая кровотечение, образование язвы и перфорацию (прободение) желудка или кишечника, которые могут привести к смерти. ...».

Заключение Европейского агентства по лекарствам (ЕМЕА) по рассмотрению класса ингибиторов ЦОГ-2

« ... Комитет по медицинским продуктам для использования у человека рекомендовал следующие противопоказания к применению этих лекарств и предосторожности при пользовании ими:

... ингибиторы ЦОГ-2 **не должны** использоваться у больных с установленной ишемической болезнью сердца и/или заболеванием мозговых сосудов (инсультом), а также у больных с заболеванием периферических артерий

... следует соблюдать осторожность, назначая ингибиторы ЦОГ-2 больным с факторами риска заболеваний сердца, такими как гипертония, гиперлипидемия, диабет и курение

...

... при применении всех ингибиторов ЦОГ-2 могут развиваться реакции гиперчувствительности и редкие, но серьезные и иногда смертельные кожные реакции. ... риск более высок у больных с известной аллергией на лекарственные вещества»

Реальное подтверждение существования проблемы безопасности целекоксиба особенно при высоком исходном сердечнососудистом риске

Поведение компании-производителя,
начавшей специальное крупное рандомизированное
сравнительное испытание

с клиническими конечными точками -

PRECISION

Испытание PRECISION

**Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen (PRECISION) –
Проспективная Рандомизированная Оценка
Интегральной Безопасности Целекоксиба
в сравнении с Ибупрофеном или Напроксеном.**

~20 000 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.

**Как же поступать в настоящее время
при практическом лечении больных ?**

Использование

нестероидных противовоспалительных средств. Научное рекомендательное письмо (science advisory) Американской Ассоциации Сердца.

Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают важными нежелательными сердечнососудистыми эффектами, включая повышенный риск инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и гипертонии.

Риск проявления этих эффектов вероятно наибольший у больных, уже имеющих сердечно-сосудистое заболевание, или с высоким риском его развития. Среди таких больных использование ингибиторов ЦОГ-2 для облегчения боли должно ограничиваться теми, у кого нет альтернативы, и осуществляться в наименьшей дозе на протяжении наименьшего периода времени.

Характеристика имеющихся средств

Ингибиторы ЦОГ с доказанной кардиопротективной эффективностью	Аспирин в низкой дозе (1a)
Ингибиторы ЦОГ с потенциальной кардиопротективной эффективностью, не одинаковой у разных людей	Напроксен (3a)
Ингибиторы ЦОГ, способные устранить кардиопротективный эффект аспирина	Ибупрофен (3a), Флубипрофен (5), Индометацин (5), Напроксен (5)
Ингибиторы ЦОГ с доказанной гастропротективной эффективностью	Рофекоксиб (отозван) (1b), Люмиракоксиб (1b)

Степень подтвержденности – система оценок источников сведений Оксфордского центра Медицины, основанной на доказанном.

1a - систематический обзор рандомизированных клинических испытаний (РКИ), гомогенные результаты;

1b – отдельные РКИ (с узким доверительным интервалом).

2a – систематический обзор когортных исследований (гомогенные результаты).

2b – отдельные когортные исследования или ЗКИ низкого качества;

2c – исследования исходов (outcome research), экологические исследования.

3a - систематический обзор исследований типа случай-контроль (гомогенные результаты);

3b – отдельные исследования типа случай-контроль.

4 – серии наблюдений (или когортные исследования или исследования случай-контроль низкого качества).

5 – мнение экспертов, основанные на физиологии, экспериментальных исследованиях

Выбор (опции) для хронического лечения больных

<p>Низкий сердечно-сосудистый риск, низкий желудочно-кишечным риск</p>	<p>Напроксен (2b, 2a*). Ибупрофен (2b, 2a).</p>
<p>Низкий сердечно-сосудистый риск, высокий желудочно-кишечный риск</p>	<p>Напроксен + ингибитор протонной помпы (2b, 2a). Ибупрофен + ингибитор протонной помпы (2b, 2a). Диклофенак + ингибитор протонной помпы (2b, 2a). Возможно целекоксиб (хотя его ЖК преимущество над НПВС не доказано).</p>
<p>Высокий сердечно-сосудистый риск, низкий желудочно-кишечным риск</p>	<p>Напроксен + клопидогрель (чтобы избежать потенциального взаимодействия с аспирином) (5) Ибупрофен + клопидогрель (5) (ЖК токсичность этих комбинаций вероятно такова как и комбинации НПВС + низкая доза аспирина, поэтому может быть оправдано добавление ингибитора протонной помпы) (5)</p>
<p>Высокий сердечно-сосудистый риск, высокий желудочно-кишечный риск</p>	<p>Напроксен + ингибитор протонной помпы + клопидогрель (5) Ибупрофен + ингибитор протонной помпы + клопидогрель (5)</p>

* Степень подтвержденности – см. предыдущий слайд