

**Сердечнососудистые
нежелательные эффекты
противовоспалительных средств**

Н.А.Грацианский

Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической Медицины МЗ России

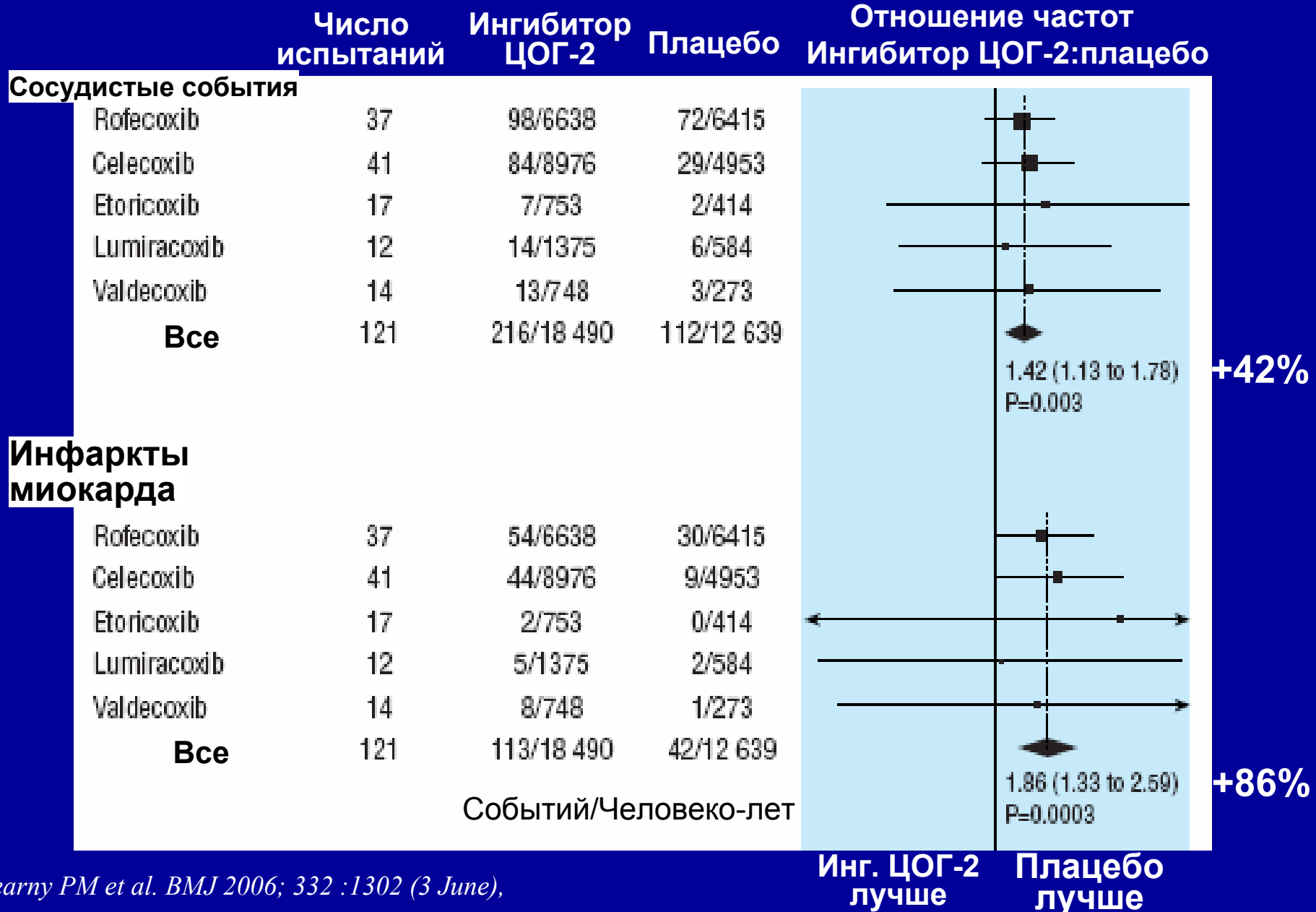
athero.ru

Увеличивают ли ингибиторы ЦОГ-2 и *традиционные НПВС* риск атеротромбоза ? Мета-анализ рандомизированных испытаний.

Рандомизированные испытания продолжительностью по крайней мере 4 недели, если они включали хотя бы одно сравнение селективного ингибитора ЦОГ-2 с плацебо или селективного ингибитора ЦОГ-2 с традиционным НПВС, и если в них регистрировались серьезные (т.е. приведшие к госпитализации или смерти) сердечнососудистые события.

Основной регистрируемый исход – «серьезное сосудистое событие» -
- нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, или сосудистая смерть.

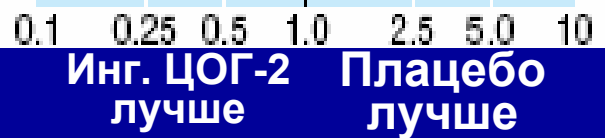
Ингибиторы ЦОГ-2 и плацебо



Ингибиторы ЦОГ-2 и плацебо в испытаниях ≥1 года

Сосудистые события

Болезнь	Ингибитор ЦОГ-2	Плацебо	Отношение частот ингибитор ЦОГ-2:плацебо
Альцгеймера			
078	29/1369	29/1563	
091	4/300	11/367	
126	6/186	5/192	
Aisen	6/122	2/111	
001	13/250	2/120	
002	1/24	2/13	
Все	59/2251 (2.6%/год)	51/2366 (2.2%/год)	1.14 (0.78 to 1.68) P=0.5
Полипсы			
APPROVe	34/3070	18/3334	
APC	35/4089	6/2063	
PreSAP	19/2794	12/1875	
Все	88/9953 (0.9%/год)	36/7272 (0.5%/год)	1.80 (1.25 to 2.59) P=0.001
Итого	147/12 204 (1.2%/год)	87/9638 (0.9%/год)	1.45 (1.12 to 1.89) P=0.005

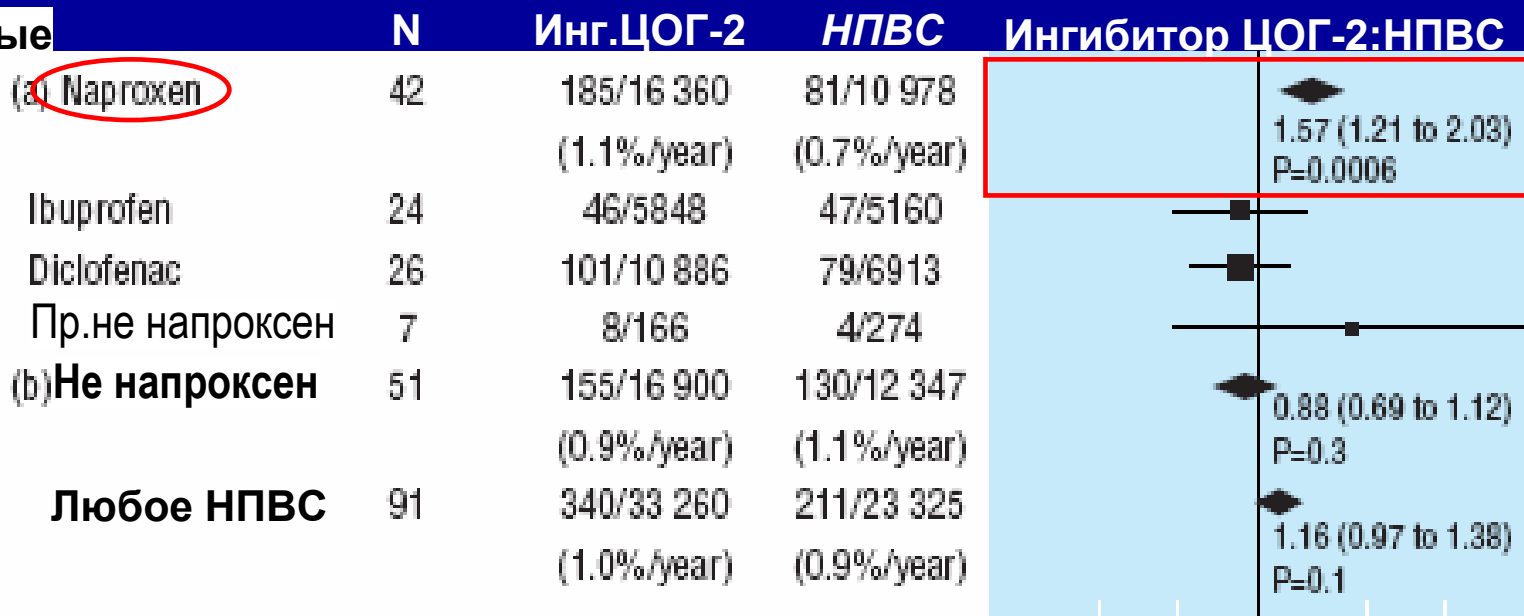


+45%

Ингибиторы ЦОГ-2 и традиционные НПВС

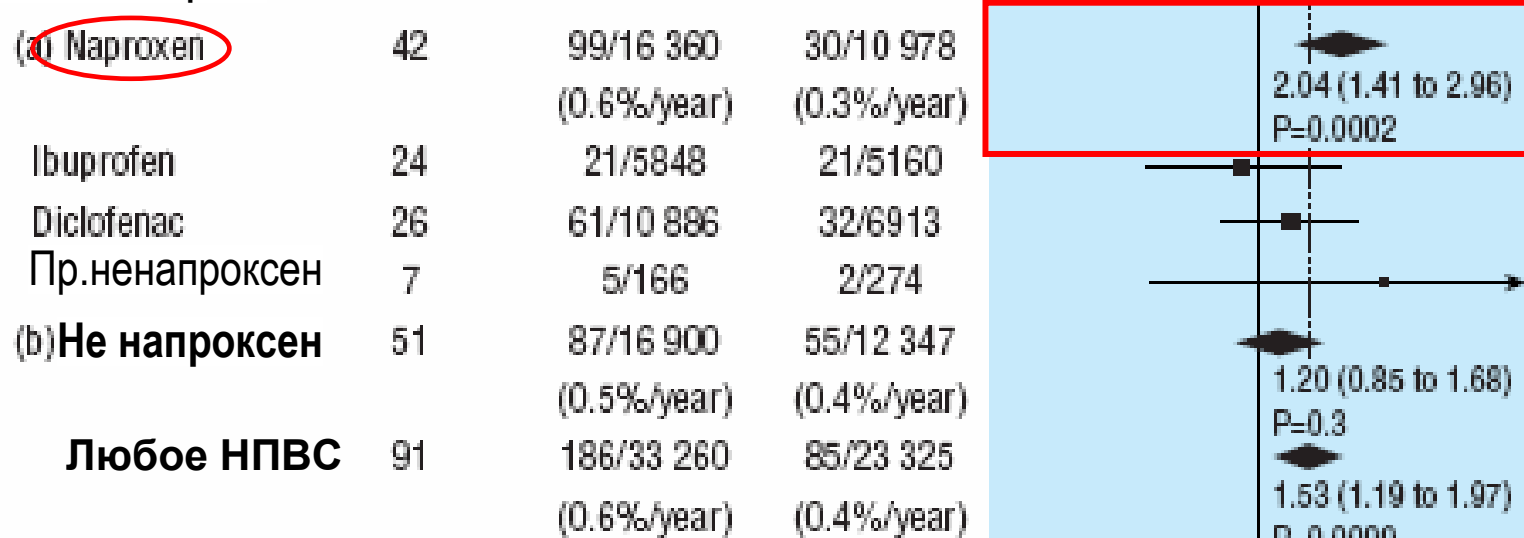
Сосудистые события

НПВС, с которым сравнивали инг.ЦОГ-2



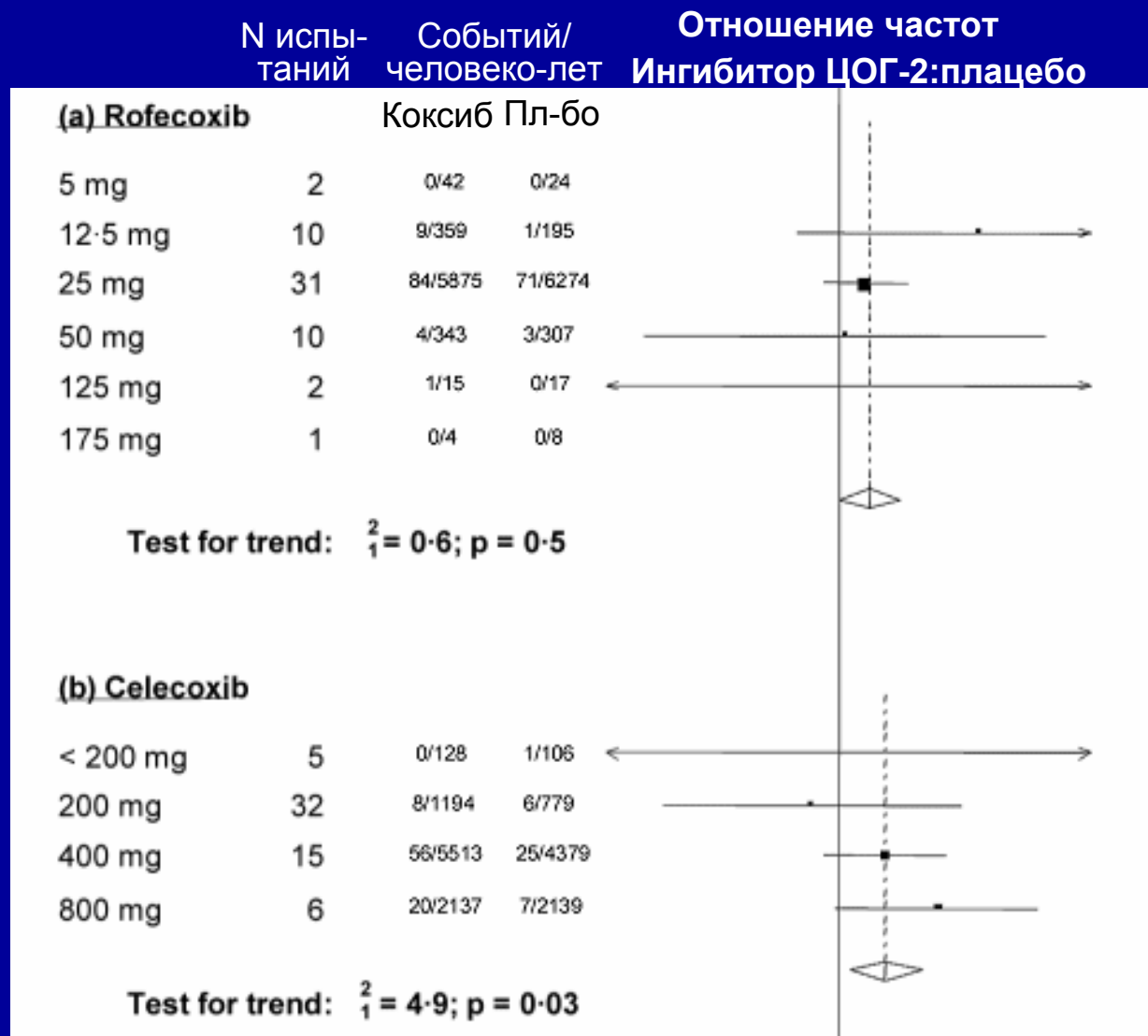
Инфаркты миокарда

НПВС, с которым сравнивали инг.ЦОГ-2



×2

Сравнение эффектов разных ингибиторов ЦОГ-2 и плацебо в зависимости от доз препаратов

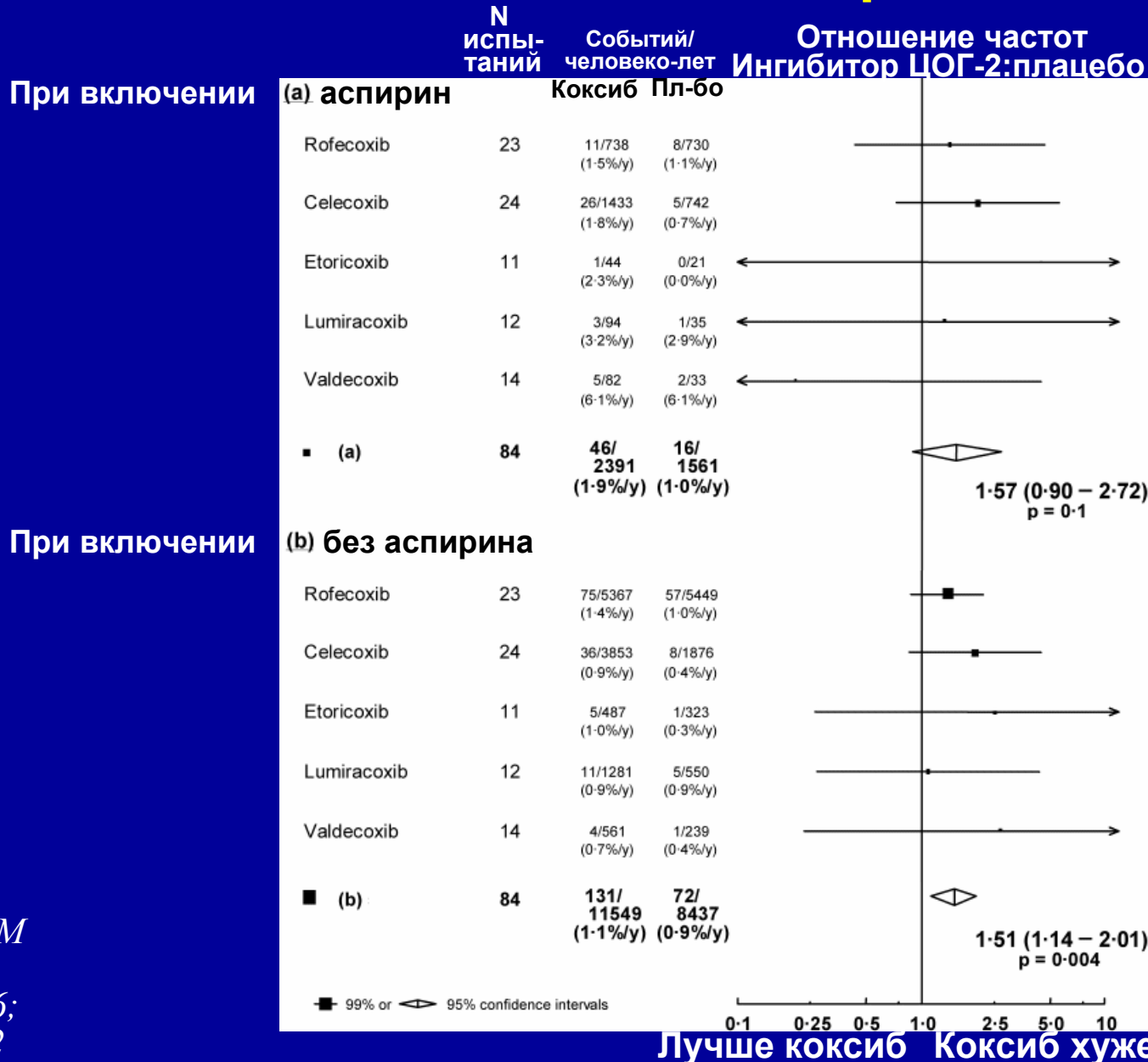


Сосудистые
события

Коксиб
лучше

Коксиб
хуже

Сравнение эффектов разных ингибиторов ЦОГ-2 и плацебо в зависимости от приема аспирина



Сосудистые
события

При включении

Kearny PM
et al.
BMJ 2006;
332 :1302

Увеличивают ли ингибиторы ЦОГ-2 и традиционные НПВС риск атеротромбоза ? Мета-анализ рандомизированных испытаний.

Заключение

Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 ассоциируется с умеренно повышенным риском сосудистых событий, в основном обусловленным двукратным увеличением риска ИМ.

Режимы с высокими дозами некоторых традиционных НПВС, таких как диклофенак или ибупрофен, ассоциируются с близким избыточным риском сосудистых событий.

Это не распространяется на высокие дозы напроксена.

Выбор между несколькими противовоспалительными режимами требует оценки абсолютного риска сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных событий.

Систематический обзор обсервационных исследований селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ-2

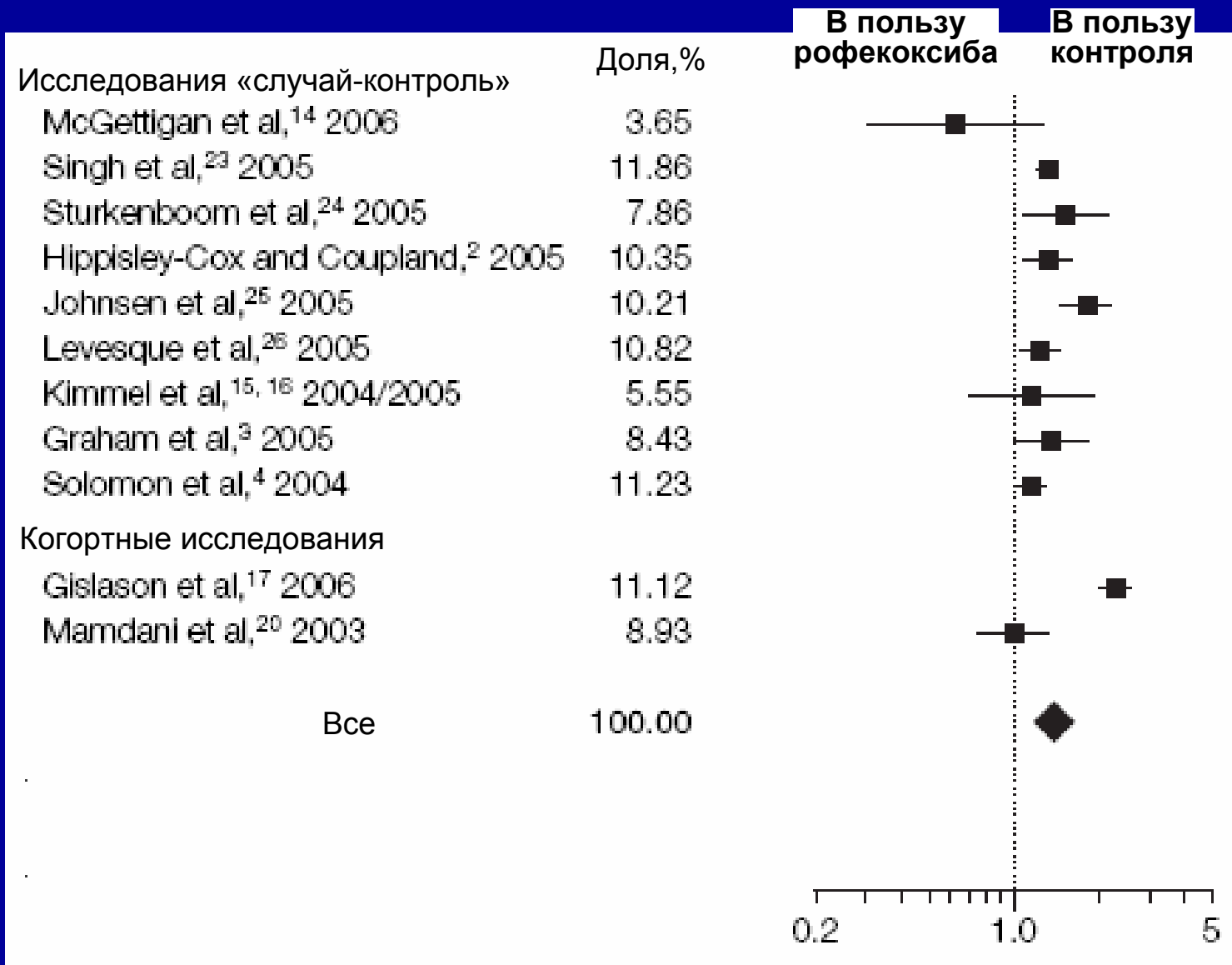
Цель:

на основании обзора и мета-анализа контролируемых обсервационных исследований сравнить риски сердечнососудистых событий при применении НПВС и ингибиторов циклооксигеназы-2.

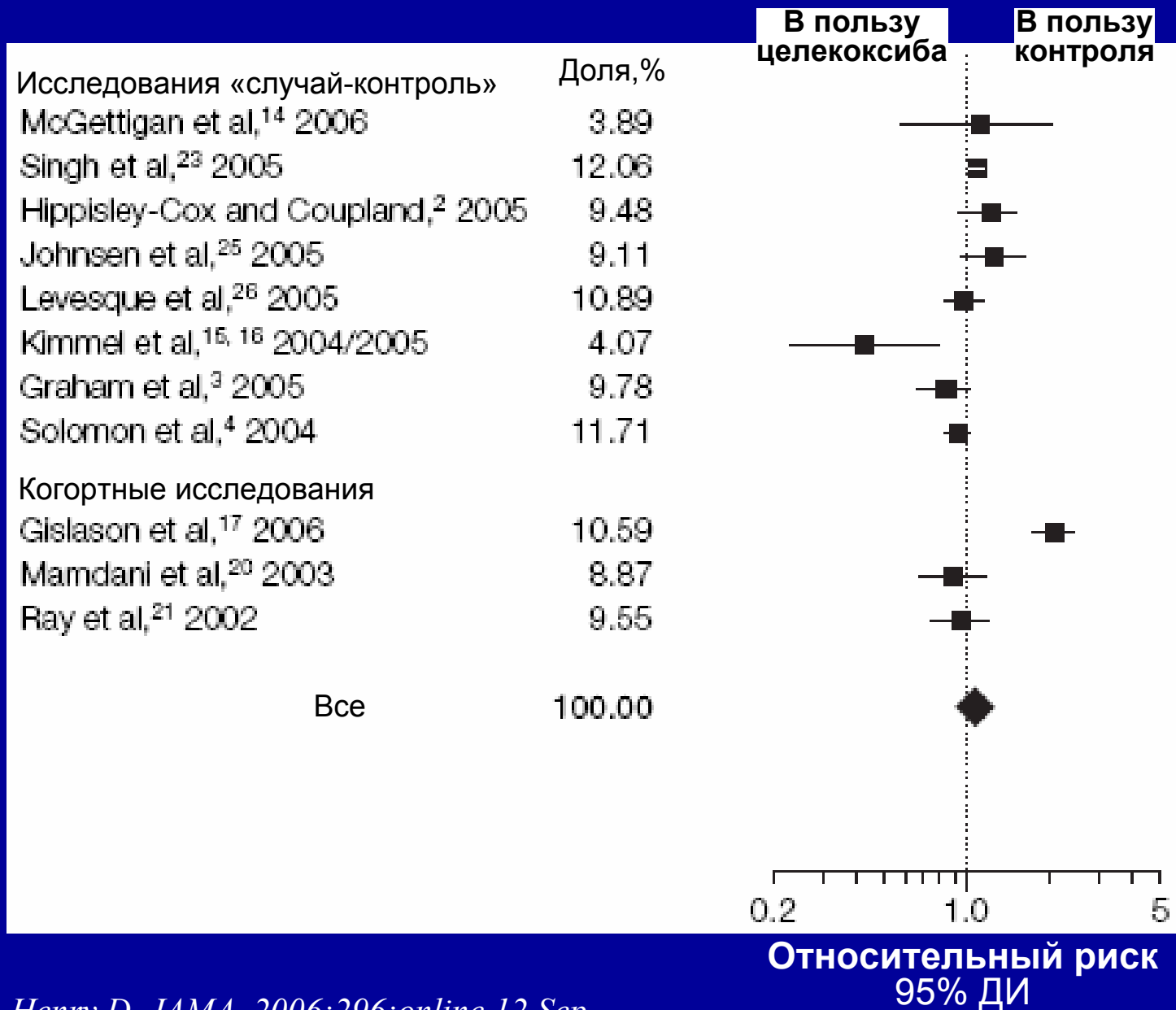
Материал:

исследования типа «случай-контроль» (n=17) и когортные (n=6), в которых учитывались сердечно-сосудистые события (преимущественно ИМ), как при применении НПВС и ингибиторов ЦОГ-2, так и у неиспользовавших эти средства, или использовавших их в прошлом.

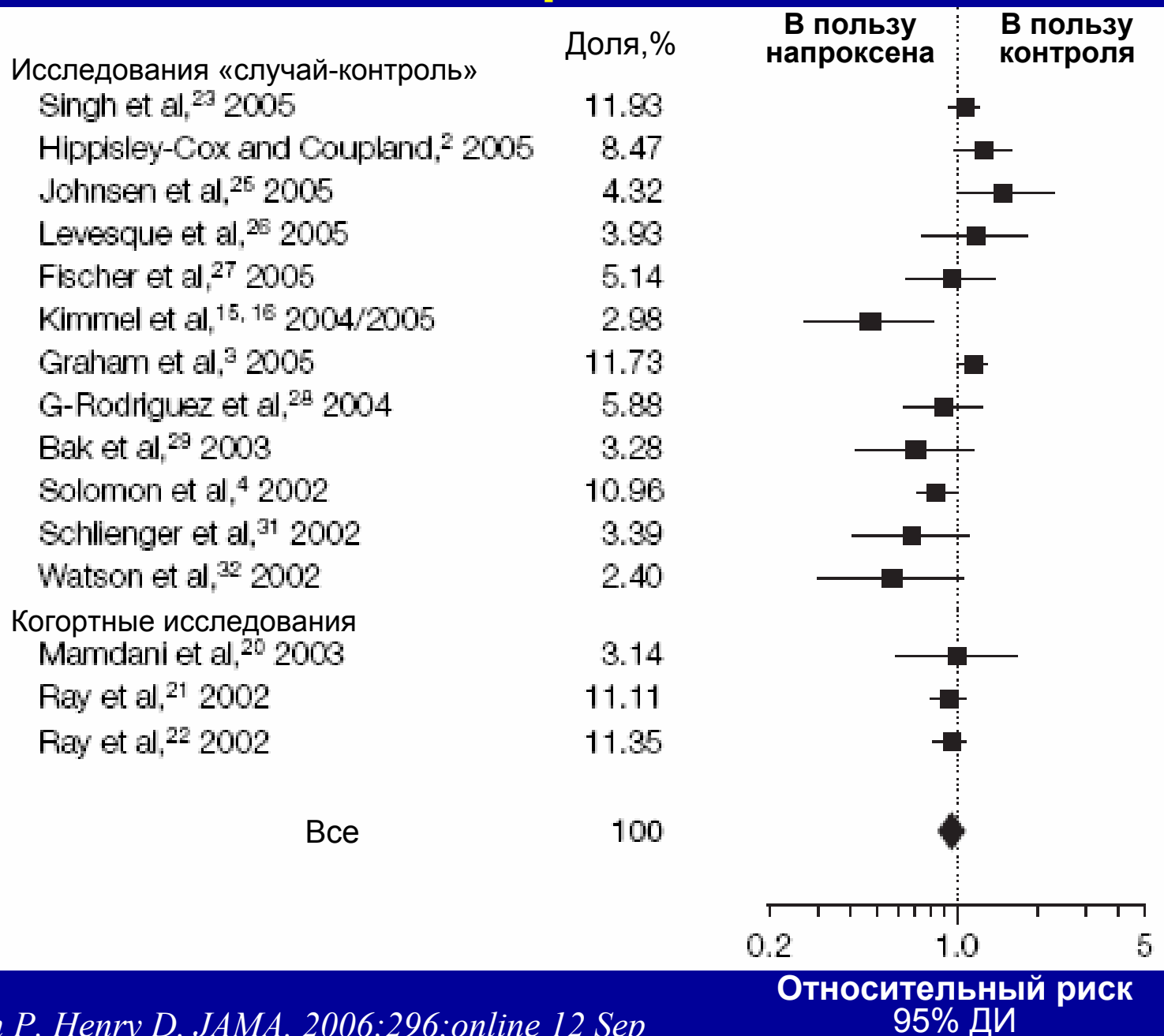
Рофекоксиб



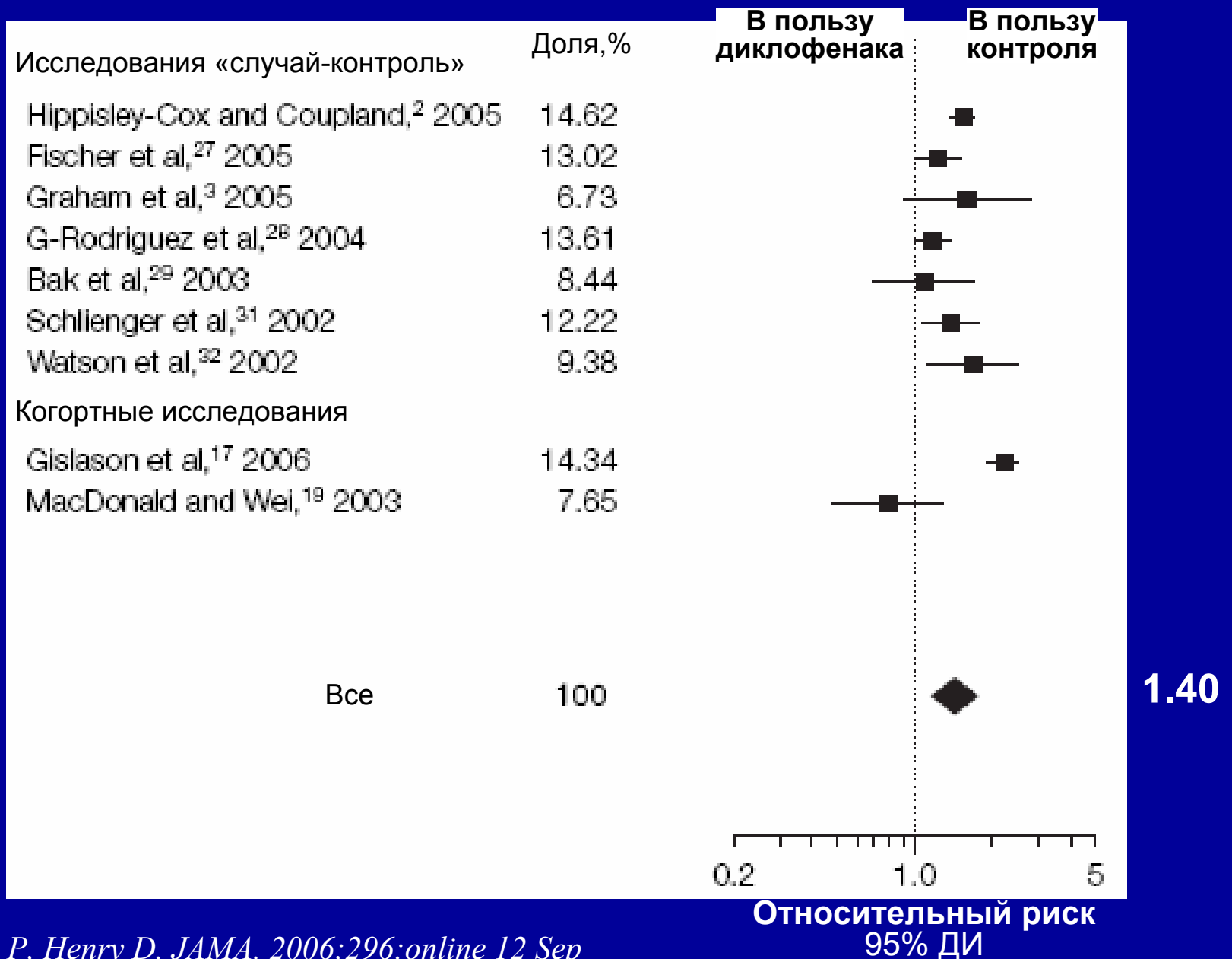
Целекоксиб



Напроксен



Диклофенак



Относительный риск сосудистых событий при применении различных НПВС (после добавления данных Helin-Salmivaara et al)

Средство	Относительный риск	95% ДИ
Рофекоксиб	1.36	1.18-1.58
Целекоксиб	1.06	0.92-1.22
Диклофенак	1.40	1.19-1.65
Мелоксикам	1.24	1.06-1.45
<u>Напроксен</u>	0.99	0.89-1.09
<i>Ибупрофен</i>	1.09	0.99-1.20
Индометацин	1.36	1.15-1.61

Систематический обзор обсервационных исследований селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ-2

Заключение

Данные подтверждают дозо-зависимый риск сердечно-сосудистых событий, связанный с применением селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Довольно «старое» НПВС, вероятно, также повышает этот риск, но в отличие от целекоксиба, повышение риска проявляется при использовании обычных доз препарата.

Применение селективных к ЦОГ-2 нестероидных противовоспалительных лекарств и риск острого инфаркта миокарда

Исследование случай-контроль в когорте из **486378** человек, зарегистрированных в Исследовательской базе данных общей практики Соединенного Королевства, которым был выписан по крайней мере 1 рецепт на НПВС между 1 июня 2000 года и 31 октября 2004 года.

3643 случая ОИМ сопоставлены с **13918** контрольными пациентами, подобранными к «случаям» по возрасту, полу, году регистрации в когорте и принадлежности к конкретной общей практике.

Рассчитаны отношения частот возникновения ОИМ, ассоциированных с использованием селективных ЦОГ-2 и неселективных НПВС.

Многофакторный ОР: поправка на применение других НПВС, наличие КБС, заболевания сосудов мозга, гиперлипидемии, гипертонии, диабета, ревматоидного артрита, курения, и индекс массы тела.

Селективные к ЦОГ-2 НПВС и риск ОИМ

		Случаи, n=3643 (%)	Контрольные пациенты, n=13 918 (%)	Многофакторный относительный риск (95% ДИ)
Не использование НПВС		795 (21.8)	3265 (23.5)	1
ЦОГ-2 селективные НПВС I поколения	Рофекоксиб			
	<25 мг/сут	55 (1.5)	222 (1.6)	1.01 (0.74–1.40)
	≥25 мг/сут	65 (1.8)	175 (1.3)	1.58 (1.16–2.15)
	Целекоксиб			
	≤200 мг/сут	96 (2.6)	281 (2.0)	1.44 (1.12–1.87)
	>200 мг/сут	15 (0.4)	25 (0.2)	2.46 (1.26–4.81)
ЦОГ-2 селективное НПВС II поколения	Эторикоксиб			
	≤60 мг/сут	7 (0.2)	19 (0.1)	1.51 (0.61–3.76)
	>60 мг/сут	9 (0.3)	15 (0.1)	2.80 (1.15–6.81)

Неселективные к ЦОГ-2 НПВС и риск ОИМ

		Случаи, n=3643 (%)	Контрольные пациенты, n=13 918 (%)	Многофакторный относительный риск (95% ДИ)
Не использование НПВС		795 (21.8)	3265 (23.5)	1
Не- селективные НПВС	Диклофенак			
	≤100 мг/сут	148 (4.1)	504 (3.6)	1.31 (1.06–1.62)
	>100 мг/сут	245 (6.7)	788 (5.7)	1.35 (1.13–1.61)
	Ибупрофен			
	≤1200 мг/сут	173 (4.8)	767 (5.5)	0.99 (0.81–1.21)
	>1200 мг/сут	28 (0.8)	108 (0.8)	1.14 (0.74–1.77)
	Напроксен			
	≤750 мг/сут	33 (0.9)	121 (0.9)	1.19 (0.79–1.80)
	>750 мг/сут	26 (0.7)	103 (0.7)	1.05 (0.66–1.66)

Применение селективных к ЦОГ-2 нестероидных противовоспалительных лекарств и риск острого инфаркта миокарда

«Результаты исследования поддерживают гипотезу,
что повышенный риск ОИМ
является эффектом класса ингибиторов ЦОГ-2.
Увеличение риска представляется зависящим от дозы,
но для подтверждения этого
необходимо дальнейшее накопление данных».