

Очередной раз об опасности возникновения сердечно-сосудистых осложнений при применении ингибиторов циклооксигеназы-2. Риск сердечно-сосудистых событий и целекоксиб: систематический обзор и метаанализ.

Подготовлено Н.А.Грацианским.

Как известно, использование представителей класса ингибиторов циклооксигеназы-2 рофекоксиба, вальдекоксиба и парекоксиба оказалось связанным с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, и клиническое применение этих средств прекращено [1,2]. Информация о риске сердечнососудистых событий при использовании еще одного представителя той же группы - целекоксиба – противоречива [1]. Поэтому Управление по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США ограничилось требованием добавить к официальным документам, касающимся целекоксиба, предостережение в черной рамке (black box warning) о потенциальной опасности «сердечнососудистых тромботических событий, инфаркта миокарда, и инсульта» [2, 3]¹.

Только что опубликованы результаты метаанализа рандомизированных испытаний целекоксиба, не только подтвердившего безусловную правильность этого предупреждения [4], но и поставившего под сомнение «исключительность» целекоксиба. Кроме того, эти результаты предоставили дополнительные аргументы в пользу представлений о повышении риска сердечнососудистых осложнений, в частности инфаркта миокарда, как эффекте класса специфических ингибиторов ЦОГ-2.

Приводим некоторые выдержки из соответствующей публикации и перевод ее резюме [4].

«Предметом серьезного обсуждения является вопрос о том, до какой степени повышенный риск, связанный с применением специфического ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) рофекоксиба, распространяется на целекоксиб. Программа исследований целекоксиба первично предназначалась для определения его эффективности и сопутствующего риска желудочно кишечных нежелательных явлений, и клинические испытания не имели достаточной мощности для для оценки риска сердечно сосудистых событий.

Существует явное расхождение между данными разных испытаний, предоставивших информацию о сердечно-сосудистых событиях. Например, согласно сообщениям о результатах CLASS (Исследование безопасности длительного применения целекоксиба при артрите), в нем не было увеличения основных сердечнососудистых тромбозмболических событий, включая инфаркт миокарда. В недавнем же Colorectal Adenoma Prevention Trial (Исследование по предупреждению аденомы толстой и прямой кишок) выявлено повышение риска сердечно сосудистых событий в 2.3 и 3.4 раза при использовании соответственно доз 400 и 800 мг.

Авторы выполнили систематический обзор и метаанализ двойных слепых рандомизированных контролируемых испытаний целекоксиба, предоставивших сведения о серьезных сердечнососудистых событиях. Первичный анализ включал испытания, в которых сопоставлялись целекоксиб и плацебо [5-8], при вторичном анализе плацебо

¹ Этот факт никак не отражен в публикациях Российских официальных специалистов по применяемым для лечения хронических заболеваний противовоспалительным средствам.

контролируемые испытания были объединены с испытаниями, где в качестве вмешательства сравнения использовались нестероидные противовоспалительные средства или парацетамол [9-10]».

Резюме.

«Цель. Выяснить, является ли повышенный риск сердечно-сосудистых событий при применении рофекоксиба отражением эффекта класса специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

План. Систематический обзор и метаанализ рандомизированных двойных слепых клинических испытаний целекоксиба продолжительностью по крайней мере 6 недель и представивших сведения о серьезных сердечнососудистых тромбоэмболических событиях. Источники информации включали 6 библиографических баз данных, имеющие отношение к проблеме файлы Управления по лекарствам и пищевым продуктам США, и Интернет сайты фармацевтических компаний.

Основные критерии (оценки, характеристики) исходов. Суммарные фиксированные оценки отношений шансов для риска сердечнососудистых событий при применении целекоксиба в сравнении с сопоставляемым лечением. Эти оценки были рассчитаны с использованием метода обратного взвешенного дисперсионного анализа (inverse variance weight method). Основным показателем, характеризующим исходы, было развитие инфаркта миокарда.

Результаты. Четыре плацебо-контролируемых испытания на 4422 больных были включены в первичный мета-анализ сравнения целекоксиба и плацебо. Отношение шансов возникновения инфаркта миокарда при применении целекоксиба по сравнению с плацебо было **2.26** (95% доверительный интервал 1.0-5.1). Для суммы сердечнососудистых событий (отношение шансов 1.38 95%ДИ 0.91-2.10), случаев сердечнососудистой смерти [ОШ 1.06 (95% ДИ 0.38-2.95)] и инсульта [ОШ 1.0 (95% ДИ 0.51 - 1.84)] достоверного увеличения, связанного с целекоксибом, не отмечено. Вторичный метаанализ, в который было включено 6 испытаний на 12780 больных (с плацебо, диклофенаком, ибупрофеном, и парацетамолом как вмешательствами сравнения) дал близкий результат с достоверно увеличенным риском инфаркта миокарда при применении целекоксиба [ОШ **1.88** (95% ДИ 1.15 - 3.08)]. Увеличения риска других исходов не было.

Заключение. Имеющиеся данные свидетельствуют об увеличении риска инфаркта миокарда при терапии целекоксибом, соответствующем эффекту класса специфических ингибиторов ЦОГ-2».

Некоторые дополнительные сведения из публикации.

Всего авторы нашли 48 двойных слепых рандомизированных испытаний. Исключены 42 так как их длительность не достигала 6 недель или так как в сообщениях о них отсутствовали сведения об основных сердечнососудистых событиях (инфаркт миокарда, церебральнососудистое событие или сердечнососудистая смерть). Отобранные испытания выполнены на больных с различными состояниями (ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Альцгеймера, и высокий риск аденом толстой и прямой кишки), в них использовались дозы целекоксиба 200, 400 и 800 мг/сут [5-10]. Длительность колебалась от 6 до 161 недель.

Ни одно из испытаний не было предназначено для определения риска сердечнососудистых тромбоэмболических событий, связанных с применением целекоксиба, и не

имело необходимой для этого статистической мощности. Сообщения об испытаниях не содержали указаний на проведение систематического наблюдения для выявления сердечнососудистых событий (например, регистрации ЭКГ в исходном состоянии и на лечении). Только в одном были приведены критерии для диагноза сердечнососудистого осложнения. Некоторые другие факты также характеризуют недостаточно корректную регистрацию сердечнососудистых событий в испытаниях целекоксиба. В частности, отмечены существенные расхождения данных о числе событий между сообщениями результатов одного испытания. В качестве примера приводится CLASS: в первичной публикации не было указаний на сердечнососудистые смерти, в докладе FDA упомянуты 13 случаев смерти от сердечнососудистых заболеваний, в публикации White и соавт – 20 (в мета-анализе использованы данные из этой публикации). Другой пример – несовпадения числа церебральнососудистых событий в разных документах, содержащих данные испытания при болезни Альцгеймера [6, 11]. Кроме того, в части испытаний не были уточнены причины сердечнососудистой смерти и оказалось невозможным определить число фатальных инфарктов миокарда и цереброваскулярных событий.

Результаты первичного анализа.

Инфаркт миокарда. Данные содержались в сообщениях о 3 испытаниях. Было 29 случаев среди 2574 больных (1.13%) на целекоксибе и 6 – среди 1447 больных (0.41%) на плацебо. **Отношение рисков 2.26** (95%ДИ 1.0-5.1).

Цереброваскулярные события. Было 24 события среди 2775 больных (0.86%) на целекоксибе и 13 – среди 1647 (0.79%) на плацебо.

Сердечно-сосудистые смерти. Данные содержались в сообщениях о 3 испытаниях. Было 16 случаев смерти на 2574 больных (0.62%) на целекоксибе и 7 среди 1447 больных (0.48%) на плацебо.

Все сердечнососудистые события. Было 79 событий среди 2775 больных (2.85%) на целекоксибе и 30 – среди 1647 (1.82%) на вмешательствах сравнения. **Отношение рисков 1.38** (95%ДИ 0.91-2.10).

Результаты вторичного анализа.

Инфаркт миокарда. Данные содержались в сообщениях о 5 испытаниях. Было 55 случаев среди 6658 больных (0.83%) на целекоксибе и 21 – среди 5522 больных (0.38%) на вмешательствах сравнения. **Отношение рисков 1.88** (95%ДИ 1.15-3.08).

Цереброваскулярные события. Было 28 событий среди 6859 больных (0.41%) на целекоксибе и 27 – среди 5921 (0.46%) на вмешательствах сравнения.

Сердечно-сосудистые смерти. Данные содержались в сообщениях о 5 испытаниях. Было 26 случаев смерти на 6561 больных (0.40%) на целекоксибе и 17 среди 5428 больных (0.31%) на вмешательствах сравнения.

Все сердечнососудистые события. Было 134 события среди 6859 больных (1.95%) на целекоксибе и 81 – среди 5921 (1.37%) на вмешательствах сравнения. **Отношение рисков 1.22** (95%ДИ 0.92-1.62).

Из заключения публикации.

Эти результаты предполагают, что предпочтительная оценка FDA отношения риск/польза целекоксиба (по сравнению с другими ингибиторами ЦОГ-2) возможно не поддерживается имеющимися в настоящее время фактическими данными.

Комментарий.

Существует уже достаточно указаний на возможное повышение различных неблагоприятных событий при применении целекоксиба. Достаточно для того, чтобы практическому врачу было ясно, что до получения окончательного заключения о сердечно-сосудистой безопасности этого средства, его применение должно быть минимизировано с учетом содержания «черного ящика» (см. приложение ниже [12]). В тех случаях, когда врач считает, что избежать назначения целекоксиба нельзя, необходимо следовать рекомендации FDA «использовать в соответствии с целями лечения конкретного больного наименьшую эффективную дозу и наименьшую продолжительность применения». Эту рекомендацию следует, очевидно, соблюдать пока не станут известны результаты специально спланированного исследования PRECISION (Перспективное рандомизированное оценка интегральной безопасности целекоксиба в сравнении с ибупрофеном или напроксеном), которое предполагается осуществить примерно на 20000 больных [13].

В PRECISION будут включаться пациенты с сочетанием артрита и сердечнососудистого заболевания (например инфаркта миокарда, инсульта) или заболевания периферических сосудов или диабета. Т.е. это будут больные, нуждающиеся в активной вторичной профилактике. Соответственно все они будут получать аспирин. Кроме того, для защиты желудочно-кишечного тракта, а также ослепления лечения, у всех больных будет использоваться ингибитор протонного насоса (омепразол).

А пока испытания целекоксиба, предназначенные для других целей, продолжают поставлять свидетельства повышения риска кардиоваскулярных событий. В частности любопытный результат был получен в только что опубликованном относительно краткосрочном (12 недель) сравнительном испытании эффективности и желудочно-кишечной безопасности целекоксиба, напроксена и диклофенака **SUCCESS-I** у больных с остеоартритом [14]. В **SUCCESS-I** было включено 13274 больных. Целекоксиб использовался в дозах 200 и 400 мг/сут. Исследование не имело достаточной мощности для выявления различий в частоте сердечнососудистых событий и число этих событий за такой короткий срок было малым во всех группах. Тем не менее, среди рандомизированных к неспецифическим нестероидным противовоспалительным средствам за 4 месяца развился 1 инфаркт миокарда, а среди рандомизированных к целекоксибу за это время возникло 10 инфарктов миокарда (!).

Литература и другие источники информации.

1. Н.А.Грацианский. Падение целекоксиба. Последует ли за ним падение всего класса ингибиторов циклооксигеназы-2. Консилиум 2004; 6, №12: 918-925.
2. FDA Public Health Advisory. FDA Announces Important Changes and Additional Warnings for COX-2 Selective and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Date created: April 7, 2005.
<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>
3. CELEBREX celecoxib capsules. Prescribing information. LAB-0036-8.0. Revised: July 2005. Pfizer. Available at <http://www.celebrex.com/information/prescribinginfo.asp#>
4. Caldwell B., Aldington S., Weatherall M., Shirtcliffe P., Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. J R Soc Med 2006; 99: 132-140.

5. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071–1080.
6. Pfizer Inc. A double-blind, randomized, placebo-controlled, comparative study of celecoxib (SC-58635) for the inhibition of progression of Alzheimer's disease. [[www.clinicalstudyresults.org/ documents/company-study_75_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_75_0.pdf)].
7. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 11–18.
8. Levin B. Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps Trial [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4090S1_09_FDALevin_files/frame.htm#slide0714.htm].
9. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89: 425–430.
10. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Vioxx, Acetaminophen, Celecoxib Trial (VACT) Group. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 64–71.
11. Advisory Committee Briefing Document. Celecoxib and valdecoxib cardiovascular safety. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1_03_Pfizer-Celebrex-Bextra.pdf].
12. CELEBREX celecoxib capsules. Prescribing information. LAB-0036-8.0. Revised: July 2005. Pfizer. Available at <http://www.celebrex.com/information/prescribinginfo.asp#>
13. Celecoxib trial aims to answer arthritis/heart disease risk/benefit questions once and for all. Prepared by Z.Chustecka. www.theheart.org. Dec 14, 2005.
14. Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L., et al.; SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006; 119: 255-266.

Приложение.

Предостережение в черной рамке (black box warning) в начале инструкции – вкладыша к Целебрексу (prescribing information) [12].

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**).

Сердечнососудистый риск

«Целебрекс может обуславливать повышенный риск сердечнососудистых тромботических событий, инфаркта миокарда, и инсульта, которые могут привести к смерти (могут быть фатальными). [Применение] всех нестероидных противовоспалительных средств может быть связано с таким же риском. Этот риск может возрастать с увеличением продолжительности использования. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска сердечнососудистых заболеваний риск может быть большим [более выраженным].

....

Желудочно-кишечный риск Нестероидные противовоспалительные средства, включая целебрекс, являются причиной повышенного риска серьезных желудочно-кишечных побочных (нежелательных) явлений, включая кровотечение, образование язвы и перфорацию (прободение) желудка или кишечника, которые могут привести к смерти. Эти события могут произойти в любое время на протяжении приема [этих лекарств] и без предостерегающих симптомов. У больных старшего возраста (престарелых больных) риск серьезных желудочно-кишечных событий более высок».