

## ДИСКУССИЯ

Представленная ниже статья посвящена критическому обсуждению недавно опубликованных результатов исследования PRECISION. Как известно, PRECISION – масштабное проспективное исследование, в котором сравнивалась частота развития кардиоваскулярных осложнений при использовании целекоксиба, напроксена и ибупрофена у больных с исходно повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Оно вызвало огромный интерес и широкий резонанс в мировом медицинском сообществе, в том числе и в нашей стране.

Редакция

## Результаты исследования PRECISION: удалось ли ответить на вопрос, насколько безопасны коксибы в сравнении с «традиционными» нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений?

Довгань Е.В.

ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск, Россия  
214018, Смоленск, просп. Гагарина, 27

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее назначаемых лекарственных средств в мире и, как и любое лекарственное средство, могут вызывать развитие нежелательных лекарственных реакций. Поскольку в настоящее время НПВП, относящиеся к группе коксибов, довольно широко применяются в клинической практике, изучению безопасности именно этого класса препаратов уделяется самое пристальное внимание.

В статье проанализированы результаты одного из наиболее масштабных исследований, посвященного изучению безопасности НПВП, – PRECISION, целью которого была оценка сердечно-сосудистой безопасности целекоксиба в сравнении с ибупрофеном и напроксеном у пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты; целекоксиб; ибупрофен; напроксен; PRECISION.

**Контакты:** Валерий Евгеньевич Довгань; [dovganrus@mail.ru](mailto:dovganrus@mail.ru)

**Для ссылки:** Довгань ЕВ. Результаты исследования PRECISION: удалось ли ответить на вопрос, насколько безопасны коксибы в сравнении с «традиционными» нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений? Современная ревматология. 2017;11(3):129–131.

**Results of the PRECISION study: Could an answer be given to the question of how safe coxibs versus traditional NSAIDs are in treating patients at high risk for cardiovascular events?**

Dovgan E. V.

Smolensk Regional Clinical Hospital  
27, Gagarin Prospect, Smolensk 214018

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most prescribed drugs worldwide and, like any medication, can cause adverse drug reactions. Since NSAIDs belonging to the group of coxibs, are quite commonly used in clinical practice now, the study of the safety of this class of drugs is given the highest priority.

The paper analyzes a largest-scale PRECISION study of the safety of NSAIDs, the aim of which was to assess the cardiovascular safety of celecoxib versus that of ibuprofen and naproxen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; celecoxib; ibuprofen; naproxen; PRECISION.

**Contact:** Valery Evgenyevich Dovgan; [dovganrus@mail.ru](mailto:dovganrus@mail.ru)

**For reference:** Dovgan EV. Results of the PRECISION study: Could an answer be given to the question of how safe coxibs versus traditional NSAIDs are in treating patients at high risk for cardiovascular events? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):129–131.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-129-131>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее широко назначаемым в мире лекарственным средствам. Например, в США ежегодно выписывают более 100 млн рецептов на НПВП [1]. Несмотря на наличие большого количества различий, все представители НПВП объединены общим механизмом действия, который заключается в нарушении синтеза различных простаноидов за счет ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) либо простагландин- $E_2$ -синтетазы.

Все НПВП могут приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций (НЛР). И если еще 10–15 лет назад

наиболее часто регистрировались реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), то в настоящее время в связи с широким использованием высокоселективных НПВП (например, коксибов) на первый план выходят НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [2]. Публикация результатов исследования VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) буквально перевернула представления о безопасности НПВП и заставила по-новому взглянуть на проблему кардиоваскулярных (КВ) НЛР, возникающих на фоне применения НПВП [3, 4]. Данные о неблагоприятном влия-

## ДИСКУССИЯ

Таблица 1.

Характеристика пациентов, включенных в исследование PRECISION (по [1] с изменениями)

Характеристика	Целекоксиб (n=8072)	Напроксен (n=7969)	Ибупрофен (n=8040)
Возраст, годы	63±9,5	63,3±9,4	63,2±9,4
ИМТ	32,7±7,3	32,6±7,3	32,5±7,4
Прием аспирина в настоящее время, %	45,8	45,8	46,2
Категория КВ-риска, %:			
первичная профилактика	76,9	77,6	77,2
вторичная профилактика	23,1	22,4	22,8
СД в анамнезе, %	35,2	34,7	35,9
АГ в анамнезе, %	78	77,1	78,4
Дислипидемия в анамнезе, %	62,9	62,3	62,2
Курение в настоящее время, %	20,9	20,5	20,9
Применение статинов в настоящее время, %	54,1	54,0	53,6
Уровень САД, мм рт. ст.	125,3±10,5	125,0±10,6	125,4±10,4
Уровень ДАД, мм рт. ст.	75,5±8,0	75,4±8,0	75,5±7,9
Уровень креатинина, мг/дл	0,9±0,23	0,9±0,22	0,9±0,22

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление.

нии коксибов на ССС, полученные в исследовании VIGOR, позднее были подтверждены и другими авторами [4]. Результаты ряда рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали связь между риском КВ-осложнений и дозой препарата. Так, в исследовании APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) была выявлена прямая зависимость между риском смерти от КВ-осложнений (инсульт, инфаркт миокарда или сердечная недостаточность) и дозой целекоксиба: при назначении препарата в суточной дозе 400 и 800 мг отношение рисков (ОР) составляло 2,3 и 3,4, соответственно [5]. Вместе с тем есть данные, свидетельствующие о том, что ОР развития КВ-осложнений на фоне применения коксибов может быть еще более высоким и достигать 8 [4].

Результаты метаанализа, в котором изучался риск развития КВ-осложнений у пациентов, получавших «традиционные» НПВП или коксибы, свидетельствуют о том, что часть «традиционных» НПВП (прежде всего, диклофенак и ибупрофен) также могут повышать риск НЛР [6]. Так, в этом метаанализе показано, что лишь напроксен в дозе 500 мг 2 раза в сутки не увеличивал риск развития КВ-осложнений, в то время как другие «традиционные» НПВП его повышали [6].

Проанализировав результаты клинических исследований, с 2005 г. регуляторные органы (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США – Food and Drug Administration, FDA, Европейское медицинское агентство – European Medicines Agency, EMA) требуют, чтобы в инструкциях по медицинскому применению всех НПВП содержалась информация о возможном увеличении риска КВ-осложнений, при этом коксибы вообще не должны назначаться пациентам с заболеваниями ССС [4]. Несколько позднее EMA распространило аналогичные ограничения и на применение диклофенака и ибупрофена (высокие дозы) [7].

Результаты исследований, продемонстрировавших неблагоприятное влияние коксибов на ССС, и требования регуляторных органов способствовали проведению долгосрочного проспективного исследования безопасности целекоксиба в сравнении с ибупрофеном и напроксеном у пациентов с ос-

теоартритом (ОА) и ревматоидным артритом (РА) – PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen) [1]. Это исследование проводилось с октября 2006 г. по июнь 2014 г. на базе 926 центров из 13 стран и включало более 24 тыс. пациентов (90% из них страдали ОА) [1]. Среди рандомизированных пациентов 77% получали препараты для первичной профилактики осложнений со стороны ССС, а 23% проводилась вторичная профилактика. Наряду с этим низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирин, НДА) для профилактики КВ-осложнений принимали 46% включенных в исследование пациентов. В то же время публикация не содержит информации об использовании других препаратов для лечения и профилактики заболеваний ССС (за исключением статинов), что затрудняет оценку адекватности их терапии и не позволяет проанализировать потенциальные лекарственные взаимодействия [1] (табл. 1).

Наиболее важным результатом исследования явилось отсутствие значительных различий в частоте осложнений со стороны ССС у пациентов всех трех групп. При этом у пациентов, получавших целекоксиб, частота конечных точек (смерть от патологии ССС, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) была даже ниже, чем у пациентов, принимавших препараты сравнения (2,3% против 2,5% при использовании напроксена и 2,7% – ибупрофена; табл. 2).

Однако после публикации результатов PRECISION в декабре 2016 г. появился ряд статей, указывающих на довольно серьезные ограничения данного исследования, ставящие под сомнение выводы, сделанные авторами этой работы [4, 8].

Во-первых, авторы позиционируют данное исследование как «исследование с участием пациентов с повышенным риском развития осложнений со стороны ССС», однако в него включали пациентов с невысоким КВ-риском: более 75% пациентов получали первичную профилактику; среднее артериальное давление не превышало 126/76 мм рт. ст., что подтверждается низкой частотой (примерно 1% в год) развития осложнений со стороны ССС.

## ДИСКУССИЯ

Таблица 2. Основные результаты исследования PRECISION (популяция Intention-to-Treat; по [1] с изменениями)

Результат	Целекоксиб (n=8072)	Напроксен (n=7969)	Ибупрофен (n=8040)
Конечные точки	2,3	2,5	2,7
Серьезные события со стороны ССС	4,2	4,3	4,8
Серьезные ЖКТ-события	1,1	1,5	1,6
Серьезные события со стороны почек	0,7	0,9	1,1
Госпитализация по причине ХСН	0,6	0,6	0,6
Госпитализация по причине АГ	0,3	0,4	0,5
Смерть от любых причин	1,6	2,0	1,8

**Примечание.** Данные представлены в процентах. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Во-вторых, обращает на себя внимание то, что, согласно протоколу исследования, суточная доза целекоксиба составляла 100 мг 2 раза в сутки, напроксена – 375 мг 2 раза в сутки, а ибупрофен назначали в дозе 600 мг 3 раза в сутки. В ходе последующих визитов врачи могли повышать дозу препаратов у пациентов с РА: целекоксиба – до 200 мг 2 раза в сутки, напроксена – до 500 мг 2 раза в сутки, ибупрофена – до 800 мг 3 раза в сутки. У пациентов с ОА разрешалось увеличивать дозу напроксена и ибупрофена, но не целекоксиба. В итоге средние суточные дозы целекоксиба, напроксена и ибупрофена составили  $209 \pm 37$ ;  $852 \pm 103$  и  $2045 \pm 246$  мг соответственно [1]. В связи с этим необходимо помнить, что ранее проведенные исследования показали, что ОР возникновения серьезных КВ-осложнений для целекоксиба в суточной дозе 200 мг равен 0,95, а при повышении дозы до 400 и 800 мг/сут – уже 1,29 и 2,96 соответственно [8]. Таким образом, в данном протоколе изначально была выбрана наиболее безопасная доза лишь для целекоксиба, но не для препаратов сравнения, и более высокая частота развития НЛР на фоне терапии напроксеном и ибупрофеном, воз-

можно, связана с тем, что эти препараты назначали в более высоких дозах.

В-третьих, на протяжении исследования 69% пациентов прекратили прием исследуемого препарата, а 27% были из-под наблюдения (follow-up), что не позволяет в полной мере оценить безопасность препаратов [4]. Наряду с этим низкий уровень комплаентности и большой процент выбывших больных несколько затрудняют подтверждение гипотезы «не хуже» («noninferiority») для целекоксиба [8].

Еще одним моментом, заслуживающим внимания, является проблема нежелательных лекарственных взаимодействий. Так, около 45% пациентов в каждой группе получали НДА. В то же время известно, что ибупрофен может снижать кардиопротективный эффект НДА за счет конкурентного связывания с ЦОГ1 тромбоцитов. Комбинация этих препаратов может рассматриваться как потенциально нежелательная и даже опасная [9, 10]. У целе-

коксиба таких нежелательных взаимодействий с аспирином не выявлено, а данные G. Singh и соавт. указывают на то, что НДА могут снижать риск развития инфаркта миокарда у пациентов, получающих целекоксиб. В связи с этим часть осложнений со стороны ССС в группе пациентов, получавших ибупрофен, могла быть связана с нежелательными межлекарственными взаимодействиями [11]. Также следует отметить, что существуют данные об уменьшении антитромботического эффекта аспирина на фоне применения напроксена [11]. Таким образом, пациенты, использовавшие комбинацию НДА с ибупрофеном или напроксеном, имели потенциально более высокий риск развития КВ-осложнений, чем те, кто получал целекоксиб.

В заключение следует отметить, что исследование PRECISION не смогло в полной мере ответить на вопрос о том, насколько безопасны коксибы в сравнении с «традиционными» НПВП у пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ССС, и данный вопрос требует дополнительного изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
- Grigoriou A, Ibrahim F, Chaabo K, et al. Cardiovascular risk with NSAIDs in rheumatoid arthritis: an analysis using routinely collected data. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Apr;55(4):763-4. doi: 10.1093/rheumatology/kev386. Epub 2015 Nov 24.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Nov 23;343(21):1520-8.
- Patrono C, Baigent C. Coxibs, Traditional NSAIDs, and Cardiovascular Safety Post-PRECISION: What We Thought We Knew Then and What We Think We Know Now. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Aug;102(2):238-245. doi: 10.1002/cpt.696. Epub 2017 May 26.
- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005 Mar 17;352(11):1071-80. Epub 2005 Feb 15.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006 Jun 3;332(7553):1302-8.
- Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation.* 2014 Feb 25;129(8):907-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004480.
- FitzGerald GA. Imprecision: Limitations to Interpretation of a Large Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2017 Jan 10;135(2):113-115. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026324. Epub 2016 Nov 13.
- Schuijt MP, Huntjens-Fleuren HW, de Metz M, Vollaard EJ. The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *Br J Pharmacol.* 2009 Jul;157(6):931-4. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00243.x. Epub 2009 May 19.
- FDA. Information for Healthcare Professionals: Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin. 2006. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm125222.htm>
- Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):4-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23

Поступила 3.08.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.