

---

ОРИГИНАЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ

---

**Риск развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в когорте пациентов, принимавших нимесулид и другие нестероидные противовоспалительные препараты в районе Фриули-Венеция-Джулия (Италия)<sup>†‡</sup>**

Jordi Castellsague<sup>1\*</sup>, Federica Pisa<sup>2</sup>, Valentina Rosolen<sup>3</sup>, Daniela Drigo<sup>2,3</sup>, Nuria Riera-Guardia<sup>1</sup>, Manuela Giangreco<sup>3</sup>, Elena Clagnan<sup>4</sup>, Francesca Tosolini<sup>4</sup>, Loris Zanier<sup>4</sup>, Fabio Barbone<sup>2,3</sup> и Susana Perez-Gutthann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *ApTiAй-Хелс Сольюшнс, Барселона, Испания*

<sup>2</sup> *Институт гигиены и клинической эпидемиологии, Университетский госпиталь гор. Удине, Италия*

<sup>3</sup> *Факультет медицинских и биологических наук, Университет Удине, Италия*

<sup>4</sup> *Direzione Centrale della Salute, Integrazione Socio Sanitaria e Politiche Sociali, район Фриули-Венеция-Джулия, Италия*

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования.** Информация о риске развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ) у пациентов, принимающих нимесулид, наиболее распространенный нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) в Италии, является недостаточной. В рамках контроля лекарственного препарата нимесулид со стороны европейских регуляторных органов, мы провели оценку и сравнили риск, связанный с применением нимесулида и других НПВП по сравнению с риском у пациентов, не принимающих данные лекарственные препараты.

**Методы.** Мы использовали данные за 2001 – 2008 годы, полученные из региональной базы данных системы здравоохранения в районе Фриули-Венеция-Джулия (ФВД), для проведения группового исследования и группового исследования типа «случай - контроль» среди пациентов, принимавших различные НПВП. Медицинские случаи идентифицировали путем рассмотрения специфических и неспецифических диагнозов в выписках из больницы в первичной и вторичной позициях и подтверждали с помощью карт больных стационара. Для каждого медицинского случая из когорты были отобраны десять контрольных с использованием метода отбора, где вероятность попадания пациента из исходной популяции в группу пропорциональна вкладу данного пациента, пациенто-лет, в показатель частоты исследуемого события в группах подвергнутых и не подвергнутых воздействию. Оценка скорректированных значений относительного риска (ОР) проводили с использованием метода условной логистической регрессии и 95% доверительных интервалов (ДИ).

**Результаты.** Когорта включила 588 827 пациентов, принимавших различные НПВП, и 3031 случаев развития ВОЖКТ. При использовании неспецифических кодов было выявлено 23% медицинских случаев и при использовании вторичных кодов 5%. Среди пациентов, принимающих данные лекарственные препараты в настоящее время, коэффициент частоты развития осложнений на 1000 пациенто-лет снизился с 4,45 случаев в 2001 году до 2,21 случаев в 2008 году. Значение ОР (95% ДИ) для пациентов, принимающих в настоящее время различные НПВП, составило 3,28 (2,86; 3,76): для лекарственных препаратов рофекоксиб, целекоксиб и нимесулид ОР < 2; лекарственных

препаратов напроксен, ибупрофен, диклофенак, эторикоксиб и мелоксикам  $5 > OR > 2$ ; и  $\geq 5$  для лекарственных препаратов кетопрофен, пироксикам и кеторолак  $OR \geq 5$ .

**Выводы.** Значения коэффициента частоты развития ВОЖКТ в районе ФВД между 2001 и 2008 годами снизились приблизительно на 50%. Нимесулид характеризуется низким или средним интервалом значений ОР. Для полного выявления случаев развития ВОЖКТ в базах данных может потребоваться валидация неспецифических кодов, вторичных кодов и дополнительных кодов, таких как перитонит и острая постгеморрагическая анемия.

Авторские права © 2012 год: Джон Уайли энд Санз, Лтд.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нестероидные противовоспалительные препараты; НПВП; селективные ингибиторы ЦОГ-2; осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта; эпидемиология; групповое исследование; исследование типа «случай-контроль»; Фриули-Венеция-Джулия; фармакоэпидемиология

*Получено 13 марта 2013 года. Проверено 21 сентября 2012 года. Принято в печать 29 октября 2012 года.*

\*Корреспонденцию направлять Джорди Кастелльсагуэ по адресу: АрТиАй-Хелс Сольюшнс, Травессера де Грасия, Атик, 08006 Барселона, Испания. E-mail: castellsague@rti.org

<sup>†</sup>Предварительные результаты данного исследования были представлены в ICPE в 2011 г. (Castellsague et al., Pharmacoepidemiol & Drug Saf 2011; 20: S178; Pisa et al., Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. 2011; 20: S172) и на сайте компании АрТиАй-Хелс Сольюшнс (<http://www.rtihs.org/request/index.cfm?fuseaction=display&PID=17608>; <http://www.rtihs.org/request/index.cfm?fuseaction=display&PID=17613>).

<sup>‡</sup>Все авторы внесли вклад в разработку и планирование своих исследований или сыграли важную роль в получении, анализе и интерпретации данных; сформулировали или внесли существенные предложения при рецензировании и утверждении конечной версии данной рукописи, отправленной в печать.

## ВВЕДЕНИЕ

Нимесулид относится к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) и является наиболее часто назначаемым НПВП в Италии<sup>1</sup>. Нимесулид стал объектом рассмотрения Европейского медицинского агентства в 2002 и 2007 гг. после приостановления действия регистрационного удостоверения в некоторых странах по причине возможной гепатотоксичности данного лекарственного препарата. Оценку общего профиля безопасности (соотношение пользы и риска) препарата нимесулид проводили в ходе другого рассмотрения, начавшегося в 2010 году, где особое внимание уделяли изучению воздействия данного препарата на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Результатом данного анализа стали ограничения показаний к применению и длительности лечения с использованием лекарственного препарата нимесулид. Хотя оценку безопасности различных НПВП для ЖКТ осуществляли в ходе различных эпидемиологических исследований, которые проводили с участием многочисленных популяций пациентов, данные по препарату нимесулид ограничены и устарели. Самые последние данные были получены при проведении двух исследований типа «случай - контроль», одно из которых проводили в Финляндии между 2000 и 2004 гг.<sup>2</sup>, и другое в Италии и Испании между 1998 и 2001 гг.<sup>3</sup>. Три других исследования проводили в Италии в 1990-е годы<sup>4-6</sup>. В целом, относительный риск (ОР) развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (ВОЖКТ) у пациентов, в настоящее время получающих нимесулид, по сравнению с пациентами, не принимающими какие-либо НПВП, составил от 2,5 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,2; 5,3) до 4,4 (95% ДИ: 2,5; 7,7).

В рамках контроля лекарственного препарата нимесулид со стороны европейских регуляторных органов, мы провели ретроспективное групповое исследование и групповое

исследование типа «случай - контроль» в районе Фриули-Венеция-Джулия (Италия) для того, чтобы оценить уровни риска развития ВОЖКТ у пациентов, принимающих и не принимающих различные НПВП, а также для того, чтобы сравнить риск, связанный с использованием препарата нимесулид и других НПВП, с риском у пациентов, не принимающих никаких НПВП.

## МЕТОДЫ

### *Источники данных*

В районе Фриули-Венеция-Джулия хранят в электронном виде информацию об использовании системы здравоохранения приблизительно 1,2 млн жителей. Информация содержится в нескольких базах данных и классифицирована с использованием уникальных персональных идентификаторов. В базе данных больничного обеспечения представлены данные о случаях госпитализации во все государственные и частные больницы данного района, начиная с 1986 года. Данная информация включает даты поступления и выписки, информацию о состоянии здоровья на момент выписки, один первичный диагноз и до пяти вторичных диагнозов. Диагнозы вносят в базы данных в соответствии с Международной классификацией болезней (9-е издание, клиническая модификация, МКБ-9-КМ). База данных амбулаторных пациентов включает данные по компенсации рецептурных препаратов, отпущенных в аптеках данного района, начиная с 1995 года. База данных пациентов включает демографические сведения и информацию о состоянии здоровья всех жителей Фриули-Венеция-Джулия, начиная с 1970 года.

### *Исследуемая группа*

В исследуемую группу включали всех жителей района Фриули-Венеция-Джулия, постоянно проживающих в данном районе не менее 1 года, которым были назначены различные НПВП системного действия в период между 1 января 2001 года и 31 декабря 2008 года. Мы не исключали никаких пациентов из исследуемой группы, чтобы провести оценку уровней развития ВОЖКТ у населения в целом. Каждого пригодного для проведения оценки участника исследуемой группы наблюдали с первого дня, когда ему был назначен НПВП во время периода проведения исследования (дата начала) до даты первого из следующих событий: (i) госпитализации по причине развития ВОЖКТ, (ii) отъезда из данного района или выбывания из базы данных, (iii) окончания исследования или (iv) смерти пациента.

### *Определение медицинских случаев и их идентификация*

Случай ВОЖКТ определяли как пациента, которому потребовалась госпитализация в связи с кровотечением, прободением и/или обструкцией, локализованными в желудке и/или двенадцатиперстной кишке, или в связи с язвенной болезнью, которая привела к кровотечению, перфорации и/или обструкции, что было подтверждено клиническими данными (кровавая рвота, мелена, данные эндоскопии, рентгенологического исследования, хирургии или аутопсии). Индексную дату определяли как дату начала госпитализации. Потенциальные медицинские случаи идентифицировали по первичным и вторичным диагнозам при выписке пациентов. При этом использовали коды МКБ-9-КМ, специфические для участка и типа поражения (531 - язва желудка, 532 - язва двенадцатиперстной кишки, 533 - язвенная болезнь и 534 - гастроэюнальная язва), а также неспецифические коды (578.0 - кровавая рвота; 578.1 – стул с кровью (мелена) и 578.9 – ЖК кровотечение неуточненное). В целом, с использованием первичного диагноза при выписке пациентов идентифицировали 4014 потенциальных медицинских случаев и

6123 случая выявили с использованием первичного и вторичных диагнозов при выписке пациентов.

### *Валидация медицинских случаев*

Валидацию потенциальных медицинских случаев проводили путем рассмотрения карт больных стационара. На основании результатов первичного валидационного исследования<sup>7</sup>, мы запросили медицинские карты для случайной выборки кодов первичных диагнозов при выписке 531 и 532 (n = 108) и всех кодов первичных диагнозов при выписке 533, 534 и 578 (n = 1947 карт). Кроме того, мы провели валидацию случайной выборки медицинских карт с кодами вторичных диагнозов ВОЖКТ (n = 458). Обработку данных проводили семь обученных специалистов в данной области с использованием специальной электронной формы. Обзор обработанных данных проводили пять эпидемиологов, при этом статус экспозиции был замаскирован.

Из 2513 запрошенных медицинских карт было получено и рассмотрено 2473 карты (98,4%). Прогностическая ценность положительного результата (ППР) для кодов первичных диагнозов при выписке составила 96,6% для кода 531; 91,5% для кода 532; 79,5% для кода 533; 83,1% для кода 534 и 40,2% для кода 578. Для кодов вторичных диагнозов значение ППР составило 34,7%. Для комбинации кодов вторичных диагнозов и кода первичного диагноза перитонит (коды 567.2 и 567.8) или вторичной по отношению к кровотечению острой анемии (код 285.1) значение ППР составило 83,3%. Дальнейшая информация по валидации случаев была также опубликована<sup>8</sup>. На основании полученных результатов мы включили в исследование в качестве конечных медицинских случаев все случаи, идентифицированные с использованием первичных специфических кодов 531 (n = 1079) и 532 (n = 963); все случаи, идентифицированные с использованием первичных кодов 533 (n = 31), 534 (n = 112) и 578 (n = 697), которые были подтверждены в процессе валидации; и все случаи, идентифицированные с использованием комбинации кода для первичного диагноза перитонит (n = 45) или острой постгеморрагической анемии (n = 104) и вторичных кодов для ВОЖКТ. В общей сложности, 3031 случаев были определены как окончательно определенные случаи развития ВОЖКТ. При проведении анализа типа «случай - контроль» мы исключили случаи и контроли, относящиеся к пациентам в возрасте старше 89 лет (n = 296) для того, чтобы минимизировать воздействие на полученные результаты и риск ошибочной классификации, которые могли быть связаны с повышенной уязвимостью пациентов пожилого возраста, а также возможной неточности или неполного следования индивидуальным назначениям врача пациентов, проживающих в домах престарелых с медицинским обслуживанием.

### *Определение экспозиции*

Периоды риска воздействия различных НПВП разделили на четыре взаимно исключающих категории: использование в настоящее время – дни применения лекарственных препаратов по назначению врача (предполагаемая продолжительность лечения, в соответствии с назначением врача); использование в недавнем прошлом - 60 дней после использования; использование в прошлом - 90 дней после использования и отсутствие использования – любое другое время после последнего использования. Использование в настоящее время для каждого отдельного НПВП затем разделили на три взаимно исключающих категории: использование в настоящее время единственного препарата - использование в настоящее время только одного отдельного НПВП без использования в недавнем прошлом другого НПВП; переключение в настоящее время - использование в настоящее время только одного отдельного НПВП, хотя в недавнем прошлом использовали другой НПВП; и множественное использование в настоящее время - использование в настоящее время более одного НПВП.

Дни приема каждого назначенного препарата/препаратов оценивали путем проведения описательного анализа последовательных назначений. Мы исходили в целом из 15 дней приема для пероральных лекарственных форм и 7 дней приема для инъекционных лекарственных форм. Мы провели анализы чувствительности с использованием других оценок количества дней приема: (i) 30 дней для пероральных лекарственных форм и 15 дней для инъекционных лекарственных форм, (ii) 7 дней как для пероральных, так и для инъекционных лекарственных форм и (iii) количество, выраженное в стандартных суточных дозах (ССД)<sup>5</sup>.

При проведении группового анализа типа «случай - контроль» экспозицию различных НПВП устанавливали по отношению к индексной дате в соответствии с количеством дней приема последнего назначенного препарата, как было определено ранее. Мы использовали следующие категории экспозиции: (i) использование в настоящее время, когда дни приема последнего назначенного препарата до индексной даты перекрывали индексную дату; (ii) использование в недавнем прошлом, когда дни приема закончились в течение 60 дней до наступления индексной даты; (iii) использование в прошлом, когда дни приема закончились в период между 61 и 150 днями до наступления индексной даты; и (iv) отсутствие использования, дни приема закончились более чем за 150 дней до наступления индексной даты. Мы провели оценку экспозиции дозы и продолжительности использования различных НПВП у пациентов, принимавших в настоящее время единственный препарат. Рассматривали кумулятивную и суточные дозы. Кумулятивную дозу рассчитывали как общее число ССД, назначенных для каждого НПВП в течение 3 месяцев до наступления индексной даты, и распределили на низкие и средние дозы и высокие дозы с использованием критического среднего значения ССД (30 ССД) для всех НПВП в совокупности. Суточную дозу рассчитывали как совокупную дозу самого последнего препарата, назначенного до наступления индексной даты, разделенную на 15 дней (для пероральных лекарственных форм) и на 7 дней (инъекционные лекарственные формы) предполагаемого использования. Суточные дозы распределили на низкие и средние дозы и высокие дозы, в соответствии с критическими значениями, использованными в ранее проведенных исследованиях. Продолжительность использования оценивали как общую совокупность дней непрерывного лечения, допуская максимальный перерыв в 60 дней между отпуском назначенных рецептурных лекарственных препаратов.

#### *Групповое исследование типа «случай - контроль»*

Мы провели групповой анализ типа «случай - контроль» для того, чтобы оценить воздействие факторов, искажающих результаты. Мы использовали метода отбора, где вероятность попадания пациента из исходной популяции в группу пропорциональна вкладу данного пациента, пациенто-лет, в показатель частоты исследуемого события в группах подвергнутых и не подвергнутых воздействию для отбора 10 контролей для каждого случая, идентифицированного в исследуемой группе<sup>9</sup>. Отобранные контроли признавали случаями, если у данных пациентов в течение периода последующего наблюдения было отмечено развитие ВОЖКТ. В групповой анализ типа «случай - контроль» было включено 2735 случаев развития ВОЖКТ и 27 011 контролей, включавших пациентов в возрасте 20 – 89 лет.

Мы использовали базы данных по госпитализации и назначению лекарственных препаратов для идентификации факторов, связанных с риском развития ВОЖКТ, возможной избирательности при назначении отдельных НПВП и общей медицинской уязвимости<sup>10</sup>. Факторы риска для развития ВОЖКТ включали возраст, пол, наличие в анамнезе язвенной болезни и других заболеваний верхних отделов ЖКТ, хронических заболеваний печени и хронического алкоголизма, а также использование сопутствующих лекарственных препаратов, применение которых связано с риском развития ВОЖКТ.

Общую медицинскую уязвимость оценивали по наличию в истории болезни злокачественных новообразований и серьезных хронических заболеваний до наступления индексной даты.

### *Анализ*

Значения частоты развития ВОЖКТ и значения 95% ДИ, в зависимости от возраста и пола, оценивали для пациентов, принимающих в настоящее время и не принимающих различные НПВП. Значения частоты стратифицировали по наличию в анамнезе язвенной болезни и календарному году. При проведении группового анализа типа «случай - контроль» мы использовали условную логистическую регрессию для оценки приблизительных и скорректированных значений отношения шансов развития ВОЖКТ при сравнении использования различных НПВП в настоящее время, в недавнем прошлом и в прошлом с отсутствием использования данных препаратов. Мы представили значения отношений шансов в виде значений относительного риска, потому что значения отношений шансов считают объективной оценкой значений относительного риска события, когда контроли отбирают независимо от статуса экспозиции<sup>11</sup>.

Мы провели анализ в подгруппах пациентов, впервые принимающих НПВП, т.е. пациентов, которым не назначали никаких НПВП в течение 365 дней до даты начала исследования, и пациентов, в истории болезни которых отсутствуют факторы риска развития ВОЖКТ. Изменение меры воздействия оценивали для пациентов, принимающих сопутствующие лекарственные препараты, включая аспирин, антикоагулянты и пероральные кортикостероиды. Отступление от аддитивных моделей оценивали путем расчета относительного повышенного риска, обусловленного межлекарственным взаимодействием (ИОРМВ) и индекса синергизма<sup>12</sup>.

Данное исследование было одобрено экспертным советом АрТиАй Интернешнл (Северная Каролина, США) и рассмотрено комитетами по этике всех больниц района Фриули-Венеция-Джулия, где запрашивали доступ к медицинским записям для валидации медицинских случаев.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая группа включала 588 827 пациентов, которым было сделано 3 623 341 назначений различных НПВП в период между 2001 и 2008 годами. Нимесулид был наиболее часто используемым НПВП (см. Таблицу 1). Общее время последующего наблюдения составило 2 959 555 пациенто-лет, включая 173 248 пациенто-лет текущего использования различных НПВП, 398 385 пациенто-лет использования в недавнем прошлом, 393 504 пациенто-лет использования в прошлом и 1 994 419 пациенто-лет при отсутствии использования данных препаратов. В общей сложности, для проведения группового анализа было использовано 3031 случаев развития ВОЖКТ (см. Таблицу 2). Наиболее часто встречающимся типом осложнений было кровотечение (86,9%) и данное осложнение в 83,5% случаев развивалось в желудке или двенадцатиперстной кишке. В 79,0% случаев поражение представляло собой язвенную болезнь; в 7,6% случаев - эрозии и воспалительные процессы; прочие поражения составили 2,8% случаев и неизвестные поражения - 10,7% случаев. Среди валидированных случаев ( $n = 840$ ) 81,8% были подтверждены данными эндоскопии, хирургии, рентгенологического исследования и/или аутопсии. Из случаев, подтвержденных данными эндоскопии ( $n = 663$ ), в 37,5% случаев присутствовали клинические признаки кровотечения (повреждения I или II классов по Форест). В общей сложности, 153 случая (18,2 %) были подтверждены только клиническими данными (мелена и/или кровавая рвота). Общий показатель 30-дневной смертности составил 9,1 %.

### *Частота развития ВОЖКТ*

Частота развития осложнений с возрастом повышалась как у пациентов, принимавших НПВП, так и не принимавших данные препараты; как у мужчин, так и у женщин (Рис. 1). Среди пациентов, не принимавших НПВП, значение коэффициента частоты развития (IR) осложнений на 1000 пациенто-лет составило 0,60 (95% ДИ: 0,55; 0,64) у женщин и 0,97 (95% ДИ: 0,90; 1,03) у мужчин; среди пациентов, в настоящее время принимающих НПВП, значение коэффициента частоты развития осложнений составило 2,71 (95% ДИ: 2,41; 3,01) у женщин и 4,47 (95% ДИ: 3,92; 5,02) у мужчин. Среди пациентов, в истории болезни которых отсутствовали осложнения в виде язвенной болезни, приблизительное значение IR развития осложнений за 1000 пациенто-лет составило 0,71 (95 % ДИ: 0,67; 0,75) у пациентов, не принимавших НПВП, и 3,02 (95 % ДИ: 2,76; 3,28) у пациентов, в настоящее время принимающих НПВП. Среди пациентов, в истории болезни которых ранее было отмечено развитие ВОЖКТ, значение коэффициента частоты развития осложнений составило 6,26 (95 % ДИ: 5,09; 7,43) у пациентов, не принимавших НПВП, и 28,22 (95 % ДИ: 20,48; 35,97) у пациентов, в настоящее время принимающих НПВП (Рис. S1). Произошло общее снижение IR на 1000 пациенто-лет с 1,93 случаев в 2001 году до 0,74 случаев в 2008 году (Рис. 2). Для пациентов, в настоящее время принимающих НПВП, произошло снижение IR на 1000 пациенто-лет с 4,45 в 2001 году до 2,21 случаев в 2008 году.

### *Групповой анализ типа «случай - контроль»*

Распределение пациентов по признаку наличия сопутствующих заболеваний и назначения сопутствующих лекарственных препаратов в группах «случай» и «контроль» на индексную дату и соответствующие приблизительные и скорректированные значения ОР развития ВОЖКТ представлены в Таблице 3. Пациенты из группы «случай» были старше пациентов из группы «контроль», группа «случай» включала большую долю пациентов мужского пола, чем группа «контроль», и в группе «случай» чаще наблюдалось наличие сопутствующих заболеваний и назначение сопутствующих лекарственных

препаратов, чем в группе «контроль». Самыми значительными факторами, которые были независимо связаны с риском развития ВОЖКТ, были возраст, пол, наличие в истории болезни ранее случавшихся ВОЖКТ, прочих ВОЖКТ, заболеваний печени и состояний, связанных со злоупотреблением алкоголем.

Скорректированное значение ОР развития ВОЖКТ для пациентов, в настоящее время принимающих различные НПВП, по сравнению с пациентами, не принимающими данные препараты, составило 3,28 (95% ДИ: 2,86; 3,76). Скорректированное значение ОР развития ВОЖКТ для пациентов, в настоящее время принимающих один препарат из группы НПВП, составило 2,83 (95% ДИ: 2,43; 3,29; см. Таблицу 4). Значения ОР для пациентов, в настоящее время принимающих различные НПВП, были стабильными в течение периода проведения исследования. Значения ОР составили 3,31 (95% ДИ: 2,47; 4,45) в период с 2001 по 2002 годы; 3,27 (95% ДИ: 2,51; 4,26) в период с 2003 по 2004 годы; 3,54 (95% ДИ: 2,69; 4,66) в период с 2005 по 2006 годы и 3,14 (95% ДИ: 2,33; 4,23) в период с 2007 по 2008 годы. Для отдельных НПВП самое низкое значение ОР было получено для препарата рофекоксиб и самое высокое для препарата кеторолак. Скорректированные значения ОР составили менее 2 для препаратов рофекоксиб, целекоксиб и нимесулид; от 2 до менее 5 для препаратов напроксен, ибупрофен, диклофенак, эторикоксиб и мелоксикам; 5 и выше для препаратов кетопрофен, пироксикам и кеторолак. Скорректированные значения ОР для препарата нимесулид составило 1,53 (95 % ДИ: 1,08; 2,18). Для пациентов «случай» и «контроль», которые впервые принимали данные препараты на момент включения их в группу, скорректированные значения ОР были повышены на 11 % - 34 % для препаратов пироксикам, ибупрофен, нимесулид, рофекоксиб и диклофенак (см. Таблицу S1).

Мы не наблюдали устойчивого дозозависимого эффекта среди всех пациентов, в настоящее время принимающих любой отдельный препарат из группы НПВП. Среди отдельных НПВП устойчивый дозозависимый эффект суточной дозы наблюдали для препаратов рофекоксиб, диклофенак, эторикоксиб и кетопрофен (Таблица S2). Эффект суточной дозы не смогли оценить для препаратов целекоксиб, напроксен, ибупрофен, мелоксикам и нимесулид по причине недостаточной вариативности. Дозозависимый эффект кумулятивной дозы наблюдали для препаратов рофекоксиб, нимесулид, диклофенак, эторикоксиб, кетопрофен, пироксикам и кеторолак.

Для пациентов, в настоящее время принимающих любой отдельный препарат из группы НПВП, скорректированные значения ОР развития ВОЖКТ были немного выше в течение первых 15 дней лечения: 3,29 (95% ДИ: 2,70; 4,00), и сохранялись в течение лечения. Скорректированные значения ОР составили 2,42 (95% ДИ: 1,64; 3,58) при использовании в течение 16 – 30 дней; 2,16 (95% ДИ: 1,61; 2,91) при использовании в течение 31 – 180 дней и 2,86 (95% ДИ: 1,95; 4,20) при использовании в течение более 180 дней. Скорректированные значения ОР, полученные при проведении анализов, ограниченных случаями и контролями без учета факторов риска развития ВОЖКТ из истории болезни повышались на 15% - 66% для всех НПВП, кроме препаратов напроксен, эторикоксиб и кеторолак (см. Таблицу S3). Скорректированные значения ОР после исключения случаев, которые были подтверждены только клиническими данными развития мелены и/или кровавой рвоты, составили 3,41 (95% ДИ: 2,97; 3,92) для пациентов, в настоящее время принимающих различные НПВП, и 2,92 (95% ДИ: 2,50; 3,40) для пациентов, в настоящее время принимающих один препарат из группы НПВП.

Скорректированные значения ОР развития ВОЖКТ для случаев межлекарственного взаимодействия между используемым в настоящее время любым НПВП и каким-либо лекарственным препаратом, повышающим риск развития ВОЖКТ, представлены в Таблице 5. Небольшие или умеренные отклонения от аддитивности наблюдали при одновременном использовании любого НПВП и аспирина: ИОРМВ = 1,58; любого НПВП и антикоагулянтов: ИОРМВ = 1,12; любого НПВП и пероральных кортикостероидов: ИОРМВ = 3,91. Индекс синергизма при совместном использовании с различными НПВП



составил 1,61 для аспирина; 1,35 для антикоагулянтов и 2,35 для пероральных кортикостероидов.

Результаты анализа чувствительности, который проводили для определения экспозиции, показали, что, в целом, скорректированные значения ОР развития ВОЖКТ были выше, когда при оценке количества дней применения использовали меньшее количество дней; при данном подходе самые высокие значения скорректированного ОР были получены для пациентов, принимавших в недавнем прошлом любые НПВП (см. Таблицу S4). Скорректированные значения ОР развития ВОЖКТ для препарата нимесулид изменялись в интервале от 1,41 (95% ДИ: 1,07; 1,86) в модели, где в расчетах использовали 30 и 15 дней приема препарата, до 2,21 (95% ДИ: 1,37; 3,57) в модели, где в расчетах использовали 7 дней приема препарата.

**Таблица 1.** Характеристики и профили применения различных НПВП в районе Фриули-Венеция-Джулия (Италия) в 2001 – 2008 гг.

НПВП	Число пациентов	Новые пациенты* (%)	Пациенты в возрасте от 6 до 45 лет (%)	Женщины (%)	Число назначений	Число упаковок	Число ССД	Число упаковок/ ССД на одно назначение <sup>†</sup>	Число назначений/ ССД на одного пациента <sup>†</sup>
Нимесулид	251 013	65,7	22,1 / 39,1	60,3	831074	1 087 448	17 486 435	1,3 / 21,0	3,3 / 69,7
Диклофенак	226 805	61,3	21,8 / 40,5	57,7	661 387	945 042	13 456 372	1,4 / 20,3	2,9 / 59,3
Кетопрофен	150 062	55,5	22,9 / 40,3	60,6	312 149	435 508	5 971 265	1,4 / 19,1	2,1 / 39,8
Пироксикам	121 117	46,5	20,8 / 41,3	61,5	285 638	397 767	6 370 348	1,4 / 22,3	2,4 / 52,6
Целекоксиб	97 527	57,8	9,3 / 56,8	68,7	295 711	448 750	8 975 000	1,5 / 30,4	3,0 / 92,0
Ибупрофен	94 148	56,3	16,4 / 48,6	63,6	233 581	304 022	4 244 357	1,3 / 18,2	1,3 / 45,1
Эторикоксиб	67 705	43,6	10,9 / 54,7	67,1	158 106	214 785	5 607 090	1,4 / 35,5	1,4 / 82,8
Кеторолак	61 759	49,2	21,8 / 42,0	59,1	146 494	259 394	779 259	1,8 / 5,3	1,8 / 12,6
Рофекоксиб	57 242	46,4	9,7 / 56,8	68,6	144 578	222 112	3 789 408	1,5 / 26,2	1,5 / 66, 2
Ацеклофенак	56 289	50,7	16,5 / 46,1	62,7	112 964	140 236	2 443 620	1,2 / 21,6	1,2 / 43,4
Мелоксикам	48 498	47,7	12,0 / 52,6	67,2	104 122	138 415	3 621 710	1,3 / 34,8	2,1 / 74,7
Индометацин	37 216	44,6	15,7 / 47,0	51,8	85 676	129 207	960 556	1,5 / 11,2	1,3 / 25,8
Напроксен	31 207	50,6	24,2 / 36,9	64,1	74 315	98 721	3 139 993	1,3 / 42,3	2,4 / 100,6
Диклофенак + мизопростол	22 266	47,4	13,8 / 50,5	63,5	60 148	86 691	1 716 956	1,4 / 28,5	2,7 / 77,1
Другие НПВП‡	58 222	20,9	13,7 / 50,5	66,4	117 398	154 929	3 189 721	1,3 / 27,2	2,0 / 54,8
Любые НПВП	588 827	86,9§	26,9 / 35,4	56,7	3 623 341	5 063 027	81 752 090	1,4 / 22,7	6,2 / 138,8

ССД - стандартная суточная доза; НПВП - нестероидный противовоспалительный препарат.

\* Процентное отношение новых пациентов на дату первого назначения каждого НПВП.

†Среднее значение.

‡Другие НПВП включают теноксикам, оксапроцин, ломоксикам, амтолметин, набуметон, флурбипрофен, дексипрофен, валдекоксиб, проглуметацин, тиапрофеновую кислоту, мефенаминовую кислоту, сулиндак, ацетаметацин, фентиазак, нифлуминовою кислоту, декскетопрофен, меклофенаминовую кислоту и морнифлумат.

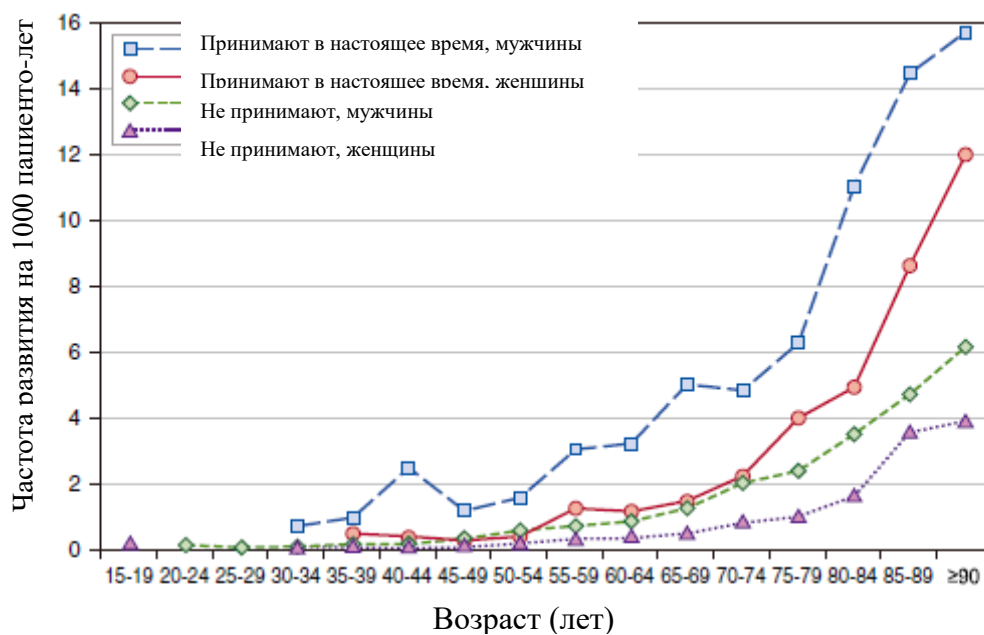
§Процентное отношение пациентов, впервые использующих препарат, на дату начала исследования.

**Таблица 2.** Количество и классификация подтвержденных случаев развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта по типу осложнений и месту развития осложнения, необходимости переливания крови и 30-дневной смертности

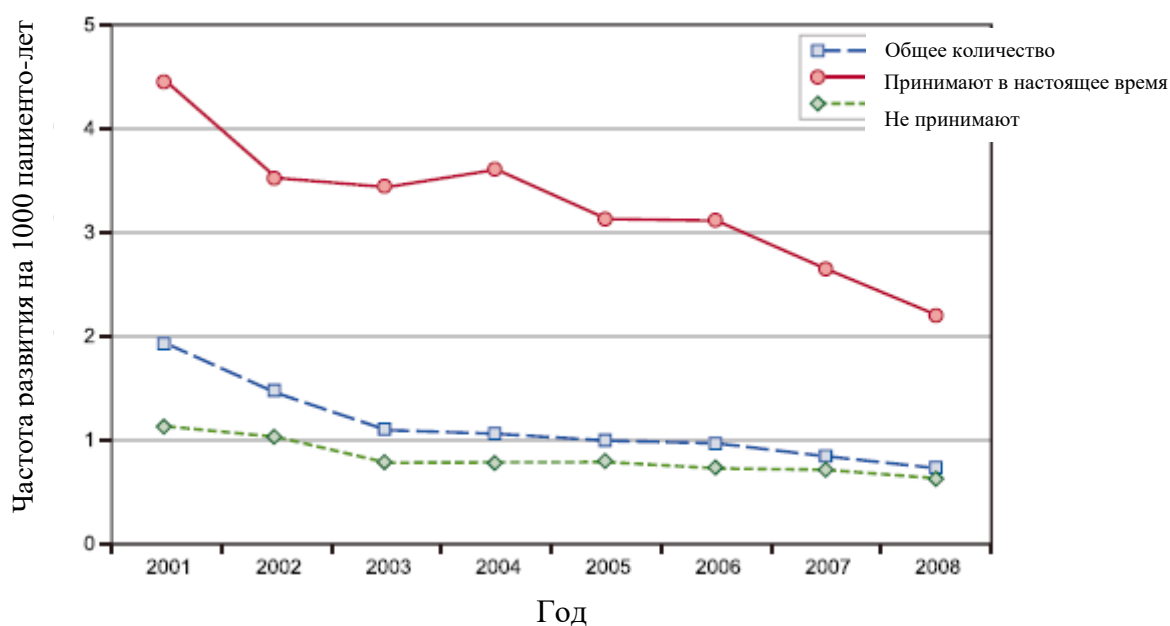
Отдел ЖКТ	Общее число случаев	Кровотечение	Прободение	Кровотечение и прободение	Обструкция	Переливание крови*	Летальные исходы
Желудок	1336 (44,1)	1167 (44,3)	127 (43,8)	34 (52,3)	8 (19,0)	156 (61,2)	108 (8,1)
Препилорический / Пилорический отделы	102 (3,4)	95 (3,6)	7 (2,4)	0 (0)	0 (0)	65 (63,7)	7 (6,9)
Двенадцатиперстная кишка	1092 (36,0)	919 (34,9)	110 (37,9)	30 (46,2)	33 (78,6)	86 (66,7)	87 (8,0)
Гастроэюнальный отдел	84 (2,8)	82 (3,1)	1 (0,3)	0 (0)	1 (2,4)	57 (67,9)	6 (7,1)
Множественные	114 (3,8)	113 (4,3)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	80 (70,2)	10 (8,8)
Верхние отделы ЖКТ	303 (10,0)	258 (9,8)	45 (15,5)	0 (0)	0 (0)	126 (80,8)	59 (19,5)
Общее количество	3031	2634 (86,9)	290 (9,6)	65 (2,1)	42 (1,4)	570 (67,9)	
Летальные исходы	277 (9,1)	204 (7,7)	53 (18,3)	18 (27,7)	2 (4,8)		277 (9,1)

Значения представлены в виде n (%). ЖКТ - желудочно-кишечный тракт.

\*Процентное отношение рассчитывали исходя из количества случаев, подтвержденных в ходе валидации.



**Рис. 1.** Частота развития ВОЖКТ в зависимости от возраста и пола пациентов, в настоящее время принимающих и не принимающих различные НПВП.



**Рис. 2.** Временные тенденции по частоте развития ВОЖКТ: общие, у пациентов в настоящее время принимающих и не принимающих различные НПВП.

**Таблица 3.** Характеристики медицинских и контрольных случаев и значения относительного риска для развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Переменные	Случаи (n = 2735)		Контроли (n = 27011)		Приблизительные значения ОР (95 % ДИ)	Значения ОР, скорректированные по возрасту и полу (95 % ДИ)	Скорректированные значения ОР* (95 % ДИ)
	n	%	n	%			
Возраст (лет)							
20–49	105	3,8	7534	27,9	1,00	1,00	1,00
50–64	477	17,4	8182	30,3	4,22 (3,40–5,22)	4,36 (3,52–5,40)	3,18 (2,55–3,97)
65–74	706	25,8	5915	21,9	8,59 (6,97–10,58)	9,08 (7,37–11,19)	5,20 (4,17–6,49)
75–84	1033	37,8	4457	16,5	16,80 (13,68–20,62)	19,24 (15,65–23,66)	9,84 (7,88–12,29)
85–89	414	15,1	923	3,4	32,68 (26,04–41,01)	40,75 (32,37–51,32)	19,72 (15,36–25,32)
Пол							
Женщины	1274	46,6	15 875	58,8	1,00	1,00	1,00
Мужчины	1461	53,4	11 136	41,2	1,64 (1,51–1,77)	2,20 (2,02–2,40)	2,05 (1,87–2,25)
Ранее проведенная госпитализация <sup>†</sup>							
Осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта	260	9,5	293	1,1	9,65 (8,10–11,49)	6,53 (5,40–7,91)	4,59 (3,73–5,65)
Язвенная болезнь без осложнений	122	4,5	251	0,9	9,40 (7,84–11,27)	6,63 (5,44–8,08)	1,64 (1,26–2,14)
Заболевания пищевода, печени и связанные со злоупотреблением алкоголем <sup>‡</sup>	409	15,0	1262	4,7	3,57 (3,17–4,02)	3,17 (2,78–3,61)	2,40 (2,08–2,77)
Сердечно-сосудистые заболевания <sup>§</sup>	2001	73,2	10 721	39,7	4,12 (3,77–4,50)	1,95 (1,77–2,15)	1,40 (1,26–1,56)
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата <sup>  </sup>	904	33,1	7231	26,8	1,35 (1,24–1,47)	1,10 (1,00–1,20)	0,81 (0,73–0,89)
Другие хронические заболевания <sup>&gt;</sup>	1224	44,8	5706	21,1	3,02 (2,79–3,28)	2,19 (2,01–2,39)	1,68 (1,53–1,85)
Использование сопутствующих лекарственных препаратов <sup>&lt;</sup>							
Ингибиторы протонной помпы	491	18,0	2008	7,4	2,74 (2,46–3,06)	1,90 (1,69–2,14)	1,10 (0,97–1,25)
Ингибиторы H2-рецептора и антациды	231	8,5	790	2,9	3,11 (2,66–3,62)	2,48 (2,11–2,93)	1,82 (1,52–2,18)
Аспирин, ингибиторы агрегации тромбоцитов и антикоагулянты	864	31,6	3027	11,2	3,67 (3,35–4,02)	1,84 (1,67–2,03)	1,54 (1,38–1,71)
Пероральные кортикостероиды	164	6,0	639	2,4	2,64 (2,21–3,15)	2,20 (1,82–2,66)	1,70 (1,38–2,09)
Бифосфонаты	50	1,8	187	0,7	2,66 (1,94–3,65)	2,04 (1,46–2,84)	1,51 (1,06–2,16)
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	142	5,2	803	3,0	1,80 (1,50–2,16)	1,63 (1,33–1,98)	1,38 (1,11–1,70)

ДИ - доверительный интервал; НПВП - нестероидный противовоспалительный препарат; ОР - относительный риск.

\*Скорректировано по все переменным в данной Таблице и использованию НПВП.

†Госпитализация с указанием первичного или вторичного интересующего диагноза по коду МКБ-9-КМ в любое время до индексной даты.

‡Включает расширение вен пищевода, синдром Мэллори-Вейсса, заболевания, связанные со злоупотреблением алкоголем и заболевания печени.

§ Включает гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, заболевания периферических кровеносных сосудов, другие сердечно-сосудистые заболевания и назначения лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, отпущенных по рецепту в течение 60 дней до индексной даты. Лекарственные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний включают гипотензивные препараты, вазодилататоры, антиаритмические препараты, диуретики, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, периферические вазодилататоры и липид-модифицирующие препараты.

¶Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата включают ревматоидный артрит, остеоартрит, диффузные заболевания соединительной ткани, ревматическую полимиалгию и другие артропатии.

>Включает злокачественные новообразования, сахарный диабет с осложнениями, почечную недостаточность, нарушения со стороны крови и госпитализацию в течение 365 дней до индексной даты.

<Назначенные препараты, отпущенные по рецепту в течение 60 дней до индексной даты.

**Таблица 4.** Приблизительные и скорректированные значения относительного риска развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, связанных с использованием различных НПВП.

Применение НПВП	Случаи (n = 2735)		Контроли (n = 27 011)		Приблизительные значения ОР (95 % ДИ)	Значения ОР, скорректированные по возрасту и полу (95 % ДИ)	Скорректированные значения ОР* (95 % ДИ)
	n	%	n	%			
Не применяли	1357	49,6	17 215	63,7	1,00	1,00	1,00
Применение в настоящее время	506	18,5	1837	6,8	4,00 (3,55-4,51)	3,32 (2,92-3,78)	3,28 (2,86-3,76)
Применение единственного препарата в настоящее время	353	12,9	1510	5,6	3,39 (2,96-3,87)	2,85 (2,47-3,29)	2,83 (2,43-3,29)
Рофекоксиб	10	0,4	109	0,4	1,47 (0,76-2,83)	1,03 (0,52-2,03)	0,84 (0,41-1,74)
Целекоксиб	24	0,9	170	0,6	2,24 (1,45-3,47)	1,57 (1,00-2,47)	1,38 (0,85-2,24)
Нимесулид	42	1,5	412	1,5	1,45 (1,05-2,00)	1,41 (1,00-1,98)	1,53 (1,08-2,18)
Напроксен	8	0,3	39	0,1	3,10 (1,43-6,71)	2,97 (1,30-6,81)	2,74 (1,14-6,59)
Ибупрофен	24	0,9	84	0,3	3,78 (2,39-5,99)	3,11 (1,90-5,10)	3,04 (1,81-5,12)
Диклофенак	81	3,0	271	1,0	4,28 (3,31-5,55)	3,26 (2,47-4,32)	3,24 (2,40-4,36)
Эторикоксиб	16	0,6	55	0,2	3,44 (1,97-6,02)	2,98 (1,63-5,46)	3,27 (1,72-6,19)
Мелоксикам	13	0,5	36	0,1	5,47 (2,87-10,45)	4,23 (2,14-8,37)	4,47 (2,16-9,27)
Кетопрофен	30	1,1	72	0,3	5,92 (3,84-9,15)	5,49 (3,40-8,87)	5,45 (3,29-9,05)
Пироксикам	37	1,4	100	0,4	5,56 (3,77-8,20)	4,96 (3,23-7,62)	5,70 (3,65-8,89)
Кеторолак	47	1,7	26	0,1	24,42 (15,04-39,66)	25,63 (14,51-45,28)	21,76 (11,93-39,70)
Другие НПВП	21	0,8	136	0,5	2,20 (1,38-3,51)	1,83 (1,11-3,03)	1,72 (1,02-2,90)
Переключение в настоящее время <sup>†</sup>	116	4,2	262	1,0	6,52 (5,17-8,22)	5,12 (3,97-6,61)	4,92 (3,77-6,42)
Множественное использование в настоящее время <sup>‡</sup>	37	1,4	65	0,2	8,57 (5,64-13,01)	6,72 (4,25-10,63)	6,23 (3,81-10,18)
Использование в недавнем прошлом	546	20,0	4057	15,0	1,88 (1,69-2,10)	1,62 (1,44-1,82)	1,68 (1,48-1,89)
Использование в прошлом	326	11,9	3902	14,5	1,13 (0,99-1,29)	1,03 (0,90-1,18)	1,00 (0,87-1,16)

ДИ = доверительный интервал; НПВП - нестероидный противовоспалительный препарат; ОР - относительный риск.

\*Значения, скорректированные по возрасту, полу, наличию в анамнезе язвенной болезни с осложнениями или без осложнений, варикозного расширения вен пищевода, синдрома Мэллори-Вейсса, заболеваний, связанных со злоупотреблением алкоголем, заболеваний печени, заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата, других хронических заболеваний и использования лекарственных препаратов в течение 60 дней до индексной даты. Использование лекарственных препаратов включало ингибиторы протонной помпы, антагонисты H<sub>2</sub>-рецептора и антациды, аспирин, ингибиторы агрегации тромбоцитов и антикоагулянты, пероральные кортикостероиды, бифосфонаты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

†Переключение в настоящее время - использование в настоящее время только одного НПВП, хотя в недавнем прошлом использовали другое НПВП.

‡Множественное использование в настоящее время - использование в настоящее время более одного НПВП, хотя в недавнем прошлом использовали или не использовали другие НПВП.



**Таблица 5.** Скорректированные значения отношения рисков развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов, в настоящее время принимающих различные НПВП, по использованию лекарственных препаратов, повышающих риск желудочно-кишечного кровотечения

Используемый лекарственный препарат	Случаи		Контроли		Скорректированные значения ОР*
	n	%	n	%	(95 % ДИ)
<b>Аспирин</b>					
Отсутствие использования, аспирин или НПВП	1076	57,8	15 925	83,6	1,00 <sup>†</sup>
Использование в настоящее время, только аспирин	281	15,1	1290	6,8	1,44 (1,21-1,71)
Использование в настоящее время, только НПВП	400	21,5	1657	8,7	3,17 (2,68-3,75)
Использование в настоящее время, аспирин и НПВП	106	5,7	180	0,9	5,19 (3,74-7,18)
<b>Антикоагулянты</b>					
Отсутствие использования, антикоагулянты или НПВП	1224	65,7	16 816	88,3	1,00 <sup>†</sup>
Использование в настоящее время, только антикоагулянты	133	7,1	399	2,1	1,91 (1,48-2,46)
Использование в настоящее время, только НПВП	462	24,8	1786	9,4	3,28 (2,79-3,84)
Использование в настоящее время, антикоагулянты и НПВП	44	2,4	51	0,3	5,31 (3,20-8,82)
<b>Пероральные кортикостероиды</b>					
Отсутствие использования, пероральные кортикостероиды или НПВП	1296	69,6	16 918	88,8	1,00 <sup>†</sup>
Использование в настоящее время, только кортикостероиды	61	3,3	297	1,6	1,73 (1,23-2,43)
Использование в настоящее время, только НПВП	455	24,4	1747	9,2	3,18 (2,71-3,72)
Использование в настоящее время, кортикостероиды и различные НПВП	51	2,7	90	0,5	7,83 (4,79-12,79)

ДИ = доверительный интервал; НПВП - нестероидный противовоспалительный препарат; ОР - относительный риск.

\*Значения, скорректированные по возрасту, полу, наличию в истории болезни язвенной болезни с осложнениями или без осложнений, варикозного расширения вен пищевода, синдрома Мэллори-Вейсса, заболеваний, связанных со злоупотреблением алкоголем, заболеваний печени, заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата, других хронических заболеваний и использования лекарственных препаратов в течение 60 дней до индексной даты. Использование лекарственных препаратов включало ингибиторы протонной помпы, антагонисты H<sub>2</sub>-рецептора и антациды, аспирин, ингибиторы агрегации тромбоцитов и антикоагулянты, пероральные кортикостероиды, бифосфонаты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

<sup>†</sup>Категория сравнения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы провели оценку частоты развития ВОЖКТ у пациентов, принимающих и не принимающих различные НПВП, а также риска развития данных осложнений, связанного с использованием препаратов данной группы в целом и отдельных НПВП по сравнению с риском для пациентов, не принимающих данные препараты. Исследование проводили в обширной когорте пациентов, отобранных в четко определенной и стабильной популяции в южной Европе без использования каких-либо критериев исключения из когорты. Случаи развития ВОЖКТ идентифицировали с использованием диагнозов при выписке из больницы, как первичных, так и вторичных. Затем проводили валидацию идентифицированных случаев путем рассмотрения медицинских записей с очень высокой скоростью поиска карт. В целом, значения коэффициента частоты развития ВОЖКТ, в зависимости от возраста и пола, согласовались с результатами ранее проведенных исследований. Значения коэффициента частоты снижались со временем в течение периода проведения исследования как у пациентов, принимающих, так и не принимающих различные НПВП. Для отдельных НПВП, значения ОР развития ВОЖКТ согласовались с полученными при проведении других исследований; очевидно, ОР для препарата нимесулид находится в низком и среднем диапазоне значений ОР.

Одно из преимуществ нашего исследования заключалось в проведении всесторонней валидации потенциальных медицинских случаев, идентифицированных с использованием как первичного, так и вторичных диагнозов при выписке из больницы. Путем проведения валидации подтвердили качество ведения больничных карт пациентов и высокую, почти максимальную скорость поиска карт в районе ФВД. При проведении полной валидации случаев, идентифицированных с использованием неспецифических кодов (кровотечения в ЖКТ), которые характеризовались низким значением ППР, подтвердили 697 случаев, что составило приблизительно 23% общего числа рассмотренных случаев. При проведении валидации случайной выборки потенциальных случаев, идентифицированных с использованием вторичных кодов, подтвердили 34,7% случаев развития ВОЖКТ. При проведении полной валидации потенциальных случаев, идентифицированных с использованием вторичных кодов, в исследование могло быть включено приблизительно 617 случаев. Эти данные указывают на то, что при проведении исследований с идентификацией и валидацией случаев развития ВОЖКТ, идентифицируемых только с использованием первичных кодов, может происходить занижение частоты развития ВОЖКТ приблизительно до 17,6%. Хотя при проведении ранних исследований мы не использовали вторичные коды для идентификации случаев развития ВОЖКТ, мы проводили частичную валидацию, что позволило нам включить 149 дополнительных случаев и уменьшить недооценку частоты развития ВОЖКТ до 13,5 %.

В некоторых подтвержденных случаях, идентифицированных с использованием вторичных диагнозов ВОЖКТ, в качестве первичного диагноза были зафиксированы перитонит (МКБ-9-КМ 567.1 и 567.8) или острая постгеморрагическая анемия (МКБ-9-КМ 285.1). Значение ППР для данных случаев было высоким (83,3 %), и мы включили данные случаи в проведение анализа. Однако, как в большинстве опубликованных исследований, которые проводили с использованием баз данных и кодов МКБ-9-КМ, мы не использовали коды для перитонита и анемии для идентификации потенциальных случаев. Хотя значения ППР для данных кодов в первичной позиции без вторичного кода для ВОЖКТ неизвестны, мы могли пропустить некоторые случаи развития ВОЖКТ. В целом, было обнаружено 617 пациентов с первичным кодом для перитонита и 375 с первичным кодом для анемии. При проведении валидации данных потенциальных случаев может быть получена полезная информация для будущих исследований, с использованием которой можно будет улучшить выявление случаев и оценки частоты развития ВОЖКТ.

Одним из основных открытий данного исследования стало снижение частоты развития ВОЖКТ приблизительно на 50% - 60% в период между 2001 и 2008 годами. Данное снижение согласуется с повышением частоты использования ингибиторов протонной помпы (ИПП) в исследуемой группе в течение периода проведения исследования. Доля пациентов, принимающих ИПП, в исследуемой группе увеличилось с 22,8% в течение периода времени с 2001 по 2002 годы до 50,7% в 2007 – 2008 годы. В отчете Итальянского медицинского агентства было указано, что использование различных ИПП в Италии возросло с 13,3 ССД на 1000 человек в сутки в 2001 году до 44,8 ССД на 1000 человек в сутки в 2008 году<sup>1</sup>. Повышение распространенности лечения с целью устранения *Helicobacter pylori* также может быть причиной снижения частоты развития осложнений с течением времени. Однако, распространенность данного типа лечения в исследованной нами группе пациентов, принимающих различные НПВП, в течение периода проведения исследования составила менее 2%. Снижение значений коэффициента частоты развития ВОЖКТ, которое наблюдали при проведении данного исследования, сходно со снижением коэффициента частоты развития ВОЖКТ, которое наблюдали в некоторых странах<sup>13–15</sup>. При проведении популяционного исследования в Испании было показано снижение частоты кровотечений в верхних отделах ЖКТ с 0,55 случаев на 1000 пациенто-лет в 1996 году до 0,26 случаев на 1000 пациенто-лет в 2005 году<sup>13</sup>. Однако в данных исследованиях не сообщали об изменениях значений коэффициента частоты развития ВОЖКТ с течением времени<sup>16</sup>.

Хотя значения ОР при использовании НПВП в настоящее время оставались стабильными в течение периода проведения исследования, популяционный риск при использовании НПВП в настоящее время снизился с 20,6% в течение периода времени с 2001 по 2002 годы до 8,7% в период с 2007 по 2008 годы. Данное снижение также согласуется с наблюдаемым повышением использования ИПП. Напротив, повышение использования различных НПВП, покупку которых не компенсируют пациентам и которые не внесены в базу данных, могло внести вклад в развитие данных временных тенденций. Процентное отношение частных расходов на различные НПВП или лекарственные препараты, предназначенные для лечения опорно-двигательного аппарата, в Италии возросло в течение периода проведения данного исследования. В соответствии с ежегодными отчетами Gruppo di lavoro OsMed, процентное отношение частных расходов составило 15% в 2001 году, приблизительно 40% в период времени с 2002 по 2004 годы и увеличилось с 49% в 2005 году до 54% в 2008 году (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapporti-osmed-luso-dei-farmaci-italia>, accessed September 2012).

В нашем исследовании значения ОР, полученные для препарата нимесулид находились в интервале от 1,53% (общее использование) до 1,81% (пациенты, впервые принимающие данный препарат). Данные значения ОР для препарата нимесулид ниже, чем значения, опубликованные по результатам проведения других исследований, где значения ОР находились в интервале 2,5 - 4,4. Одно из таких исследований проводили в районе ФВД в период времени между 1991 и 1995 годами<sup>4</sup> и другое проводили в районе Умбрия в Италии между 1993 и 1994 годами<sup>5</sup>. В ходе обоих данных исследований проводили валидацию медицинских случаев, идентифицированных в больничных базах данных. Изменения показаний к применению лекарственных препаратов (от хронических до острых состояний) и характера использования (меньшая продолжительность непрерывного применения) могут частично объяснить снижение значений ОР, выявленное в ходе проведения нашего исследования.

Одним из ограничений данного исследования было то, что предполагаемая продолжительность применения каждого НПВП при назначении препарата не была указана в соответствующей базе данных. Наша оценка количества дней применения каждого препарата была основана на последовательных назначениях и могла стать причиной ошибочной классификации экспозиции. Однако при проведении анализа чувствительности не было выявлено никаких основных отличий по величине оценки

экспозиции в соответствии с различными вариантами количества дней приема препарата. Отсутствие информации по количеству дней приема препарата также оказало влияние на оценку дозозависимости. Дозозависимость оценивали с использованием нескольких подходов, которые применяли ранее при проведении исследований. Однако использование предельных значений не привело к получению согласованных значений по показателям дозозависимости для всех НПВП в целом или для некоторых отдельных НПВП. Наши возможности по выдвижению и проверке предположений о количестве дней приема препаратов и оценке дозы были ограничены по причине низкого количества случаев повторного назначения данных препаратов в исследуемой популяции. С другой стороны, полученные нами результаты на основании сведений об общей продолжительности использования различных НПВП (непрерывное лечение) согласовались с результатами, полученными в ходе других исследований.

Ограничением для проведения большинства исследований с использованием электронных записей о назначениях препаратов является отсутствие информации об использовании лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта. В районе ФВД единственным НПВП, отпускаемым без рецепта, является аспирин. Однако на остальной территории Италии, по проведенным оценкам, приблизительно в 50% случаев назначения различных НПВП, в основном для лечения острых состояний и применения по неутвержденным показаниям, пациентам не компенсируют расходы и, следовательно, они не попадают в базу данных назначений лекарственных препаратов. Это могло привести к ошибочной классификации экспозиции и занижению оценочных значений ОР для НПВП с высоким процентом назначений, затраты по которым не возмещаются пациентам. По данным отчетов Итальянского медицинского агентства за 2007 и 2008 годы, на территории Италии годы наблюдается существенная вариабельность уровня назначений различных НПВП, без возмещения затрат пациентам<sup>1,17</sup>. Доля невозмещаемых затрат на назначаемые препараты составила 10% или менее для селективных ингибиторов ЦОГ-2, 30% для пироксикама, 42% для диклофенака, 50% для кетопрофена, 60% для кеторолака и 85% для ибупрофена. Для нимесулида доля невозмещаемых затрат составила 58% в 2007 году и 44% в 2008 году.

В заключение следует отметить, что результаты данного исследования указывают на то, что значения коэффициента частоты развития ВОЖКТ в районе ФВД снизились приблизительно на 50% между 2001 и 2008 годами. Наши наблюдения позволяют предположить, что значение ОР развития ВОЖКТ для препарата нимесулид является сравнимым с соответствующими показателями для различных НПВП в низком и среднем диапазоне значений ОР развития ВОЖКТ. Результаты данного исследования указывают на то, что для полного выявления случаев развития ВОЖКТ в базах данных требуется валидация возможных случаев, идентифицированных с использованием неспецифических кодов заболеваний ЖКТ, кодов во вторичном положении и дополнительных кодов, таких как коды для перитонита и острой постгеморрагической анемии.

## **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

J.C., N.R.G. и S.P.G. являются сотрудниками АрТиАй-Хелс Сольюшнс. Дж. Кастелльсагуэ, J.C., N.R.G. и S.P. проводили научно-исследовательскую работу по исследованию различных НПВП, которая была спонсирована 7-й рамочной программой Европейского союза (FP7). S.P.G. проводила научные исследования, финансируемые из фонда Никокс С.А., который является разработчиком НПВП. S.P.G. работала в экспертных советах и предоставляла консультации фармацевтическим компаниям, включая компании, являющиеся производителями / разработчиками НПВП, такие как Хельсинн и Никокс С.А., и является членом научного комитета по исследованию безопасности различных НПВП, спонсируемого Университета Данди. F.P., V.R., D.D., N.R.G., M.A., E.C., F.T. и L.Z. не имеют конфликта интересов.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

- Частота госпитализации по причине развития ВОЖКТ снизилась приблизительно на 50% между 2001 и 2008 годами в группе пациентов, принимающих НПВП, которые были идентифицированы в районе ФВД, Италия.
- Нимесулид, наиболее часто используемый НПВП в Италии, относится к НПВП, характеризующимся низким или средним повышением риска развития ВОЖКТ.
- Для полного выявления случаев развития ВОЖКТ в базах данных требуется валидация возможных случаев, идентифицированных с использованием неспецифических кодов заболеваний ЖКТ, кодов во вторичном положении и дополнительных кодов, таких как коды для перитонита и острой постгеморрагической анемии.
- База данных системы здравоохранения района ФВД предоставляет доступ к больничным картам пациентов с очень высокой скоростью поиска и является надежным источником информации для проведения популяционных исследований.

## НАДЛЕЖАЩАЯ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

При проведении данного исследования придерживались принципов Руководства по надлежащей фармакоэпидемиологической практике (*Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices, GPP*) (Международное сообщество фармакоэпидемиологов, 2008 год). Данное исследование в соответствии с Т. 9А *Правил обращения лекарственных средств на территории Европейского Союза: Руководство по фармакологическому надзору за лекарственными средствами, предназначенными для применения человеком (Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (Европейская комиссия, 2008 год) представляет собой неинвазивное постмаркетинговое исследование безопасности лекарственного препарата. Мы использовали принципы повышения качества отчетности обсервационных исследований в эпидемиологии (STROBE) (<http://www.strobe-statement.org>) в качестве руководства для составления отчета о проведении наблюдательных исследований (контрольный список размещен в конце данной рукописи). Протокол данного исследования был согласован с Итальянским медицинским агентством и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМЕА). Данное исследование было зарегистрировано в Реестре наблюдательных исследований Итальянского медицинского агентства (Register of Observational Studies of the Italian Medicines Agency) под идентификационным номером FVG2011\_NSAIDUGIB и в Реестре исследований по фармакологическому надзору Европейской сети центров фармакоэпидемиологии (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance Register of Studies) (<http://www.encepp.eu>).

## БЛАГОДАРНОСТИ

Финансовым спонсором данного исследования выступила компания Хельсинн Хелскеа С.А., частная фармацевтическая группа, штаб-квартира которой находится в Швейцарии

и которая является производителем оригинального лекарственного препарата нимесулид. Спонсор данного исследования не принимал никакого участия в разработке дизайна исследования, сборе данных, анализе данных, интерпретации данных или написания данного отчета.

Мы благодарим профессора Анхеля Ланаса (Angel Lanas) из отдела Гастроэнтерологии Hospital Clínico Universitario, Сарагоса (Испания) за руководство и помощь при валидации случаев развития ВОЖКТ, а также за комментирование отчета о проведении данного исследования; профессора Кеннета Дж. Ротмана (Kenneth J. Rothman) из компании АрТиАй-Хелс Сольюшнс, Уолтам, шт. Массачусетс (США) за советы, касающиеся методов исследования, протокола и плана статистического анализа, а также за комментирование отчета о проведении данного исследования; и Хауме Агвадо (Jaume Aguado), бакалавру статистики, Барселона (Испания) за вклад в разработку программы анализа данных.

Мы выражаем признательность директорам и персоналу больниц района ФВД и центрального архивного отдела, которые оказали содействие в получении доступа к медицинской документации и извлечению данных для валидации случаев: Центральный архив района ФВД и больницы АОУД Удине, Сан Даньеле дель Фриули, Каза ди кура Читта ди Удине, Латизана, Пальманова, Джемона, Тольмеццо, АОУТС Ospedali Riuniti Триесте, Пинета дель Карсо, Салус, Санаторио Триестино, Горициа, Монфальконе, Порденоне, Сачиле, Спилимберго, Сан Вито аль Тальяменто, Маниаго, Каза ди кура Сан Джордже. Мы благодарим Вивиану Антонутти (Viviana Antonutti), врача; Росселлу Чимарости (Rossella Cimarosti), врача, кандидата наук; Елену Финотто (Elena Finotto), врача, кандидата наук; Анну Ньони (Anna Gnoni), врача; Джорджию Грегорачи (Giorgia Gregoraci), врача, и Лауру Папаис (Laura Papais), врача, за осуществление абстракции историй болезни для проведения валидации медицинских случаев. Мы также благодарны Карле Францони (Carla Franzoni), бакалавру естественных наук (биология), АрТиАй-Хелс Сольюшнс, Барселона (Испания); Виттории Тосолини (Vittoria Tosolini), бакалавру, Университет Удине, Удине (Италия); Марии Флоренсии Миньелльо (María Florencia Miniello), АрТиАй-Хелс Сольюшнс, Барселона (Испания); и Адель Монро (Adele Monroe), доктор ветеринарии, магистр наук по здравоохранению, ELS, медицинский редактор, АрТиАй-Хелс Сольюшнс, Ресерч Траянгл Парк, шт. Северная Каролина (США) за поддержку в руководстве проектом, управлении и редакторское рецензирование.

## **ПОДТВЕРЖДАЮЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

Дополнительная подтверждающая информация представлена в онлайн-версии данной статьи.

Рис. S1. Зависимость частоты развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов разного возраста, в настоящее время принимающих или не принимающих НПВП, от наличия язвенной болезни в анамнезе.

Таблица S1. Скорректированные значения относительных рисков развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов, впервые принимающих НПВП.

Таблица S2. Значения относительных рисков развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, скорректированные по дозе у пациентов, в настоящее время принимающих один НПВП.

Таблица S3. Скорректированные значения относительных рисков развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов из групп «случай» и «контроль», в анамнезе которых отсутствует язвенная болезнь и другие факторы риска.

Таблица S4. Результаты анализа чувствительности для определения экспозиции - скорректированные значения относительных рисков развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

## СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Italian Medicines Agency, OsMed Working Group. The use of drugs in Italy. National report in 2008 [report in Italian], 2009. <http://www.epicentro.iss.it/focus/farmaci/pdf/Osmed-2008.pdf> [17 Jan 2012].
2. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos JM, Vesalainen R, Klaukka T, Huupponen R. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 923–932.
3. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27: 411–420.
4. García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 33–39.
5. Menniti-Ippolito F, Maggini M, Raschetti R, Da Cas R, Traversa G, Walker AM. Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 393–397.
6. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 494–499.
7. Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, García Rodríguez LA. Positive predictive value of ICD-9th codes for upper gastrointestinal bleeding and perforation in the Sistema Informativo Sanitario Regionale database. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 499–502.
8. Pisa F, Drigo D, Riera-Guardia N, et al. Validation of primary and secondary ICD-9-CM codes for upper gastrointestinal complications in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(Suppl. 1): S172.
9. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Case-control studies. In: *Modern epidemiology* (3rd edn), Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds). Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2008; pp. 111–27.
10. Ray WA, Chung CP, Stein CM, et al. Risk of peptic ulcer hospitalizations in users of NSAIDs with gastroprotective cotherapy versus coxibs. *Gastroenterology* 2007; 133: 790–798.
11. Miettinen O. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol* 1976; 103(2): 226–235.
12. Rothman KJ. Interactions between causes. In *Modern epidemiology* (2nd edn), Rothman KJ (ed.). Little, Brown and Company: Boston/Toronto, 1986; pp. 311–326.
13. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M, et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(5): 585–591.
14. Sadic J, Borgstrom A, Manjer J, Toth E, Lindell G. Bleeding peptic ulcer – time trends in incidence, treatment and mortality in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(4): 392–398.

15. Hermansson M, Ekedahl A, Ranstam J, Zilling T. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974–2002. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 25.
16. Post PN, Kuipers EJ, Meijer GA. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nation-wide study in The Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(11): 1587–1593.
17. Italian Medicines Agency, OsMed Working Group. The use of drugs in Italy. National report in 2007 [report in Italian], 2008. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/rapporto\\_osmed\\_2007.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/rapporto_osmed_2007.pdf) [17 Jan 2012].