

Риск диагноза COVID-19 и госпитализации у пациентов с остеоартритом или болью в спине, принимавших ибупрофен, по сравнению с другими НПВП или парацетамолом: сетевое когортное исследование

Реферативный перевод

Источник: Drugs (2023) 83:249–263, <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01822-z>

Junqing Xie¹, James T. Brash², Cigdem Turkmen³, Stefan Driessen⁴, Giustino Varrassi⁵, George Argyriou², Sarah Seager², Christian Reich⁶, Daniel Prieto-Alhambra^{1,7}

¹ Pharmaco- and Device Epidemiology, Centre for Statistics in Medicine-Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Botnar Research Centre, University of Oxford, Windmill Road, OX37LD Oxford, UK

² IQVIA, Real World Solutions, Brighton, UK

³ Established Pharmaceuticals Division, Global Medical Affairs, Abbott Products Operations AG, Allschwil, Switzerland

⁴ Established Pharmaceuticals Division, Global Biometrics, Abbott Healthcare Products B. V., Weesp, The Netherlands

⁵ Department of Research, Paolo Procacci Foundation, Rome, Italy

⁶ IQVIA, Real World Solutions, Cambridge, MA, USA

⁷ Medical Informatics, Erasmus Medical Center University, Rotterdam, The Netherlands

1. ВВЕДЕНИЕ

На ранних стадиях коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) в 2020 г. врач из Франции сообщил о четырех молодых пациентах с COVID-19, у которых развились тяжелые симптомы после применения ибупрофена, типичного препарата из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1]. Министр здравоохранения Франции и некоторые эксперты в Великобритании немедленно признали это исследование на основе клинических

случаев и рекомендовали избегать ибупрофена для пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным коронавирусной инфекцией [2, 3]. Это стало поводом для значительных опасений в здравоохранении по поводу назначения НПВП в популяции, ранее не сталкивавшейся с COVID-19, и причиной клинической дилеммы для пациентов, которым необходимы НПВП для облегчения симптомов различных заболеваний [4]. С одной стороны, высказывались предположения, что регулярное при-

менение НПВП может усилить экспрессию рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2, через который коронавирус-возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома проникает в клетку-хозяина [5, 6]. С другой стороны, исследования показали, что неконтролируемое воспаление, обусловленное такими заболеваниями, как активный артрит, связано с повышением риска инфекции COVID-19 [7]. Учитывая отсутствие достоверных доказательств причинной связи между применением НПВП и исходами COVID-19, надзорные органы здравоохранения и клинические общества сделали заключение, что прекращать терапию НПВП не следует [8, 9]. Однако в целях предосторожности они рекомендовали использовать предпочтительно альтернативные анальгетики, такие как парацетамол, для лечения симптомов COVID-19 [10].

С тех пор появились некоторые наблюдательные исследования, показавшие, что НПВП не повышают риск тяжелых осложнений или смерти у пациентов с COVID-19, хотя всего в двух исследованиях оценивалась восприимчивость к COVID-19 в общей выборке пользователей НПВП в амбулаторных условиях [11, 12]. Хотя эти исследования наводят на размышления, они имеют методологические ограничения, в частности, систематическую погрешность, обусловленную показанием, при сравнении тех, кто применяет НПВП, с теми, кто их не применяет или применяет опиоидные препараты. Многочисленные эмпирические исследования показали, что неподходящее планирование контрольных групп может привести к полной несравнимости участников, что вряд ли удастся преодолеть с помощью традиционных статистических подходов, основанных на ограниченной коррекции искажающих факторов.

Учитывая непростую проблему безопасности ибупрофена, которая по-прежнему присутствует в обществе и медицине в контексте текущей пандемии COVID-19, была проведена оценка причинной связи между применением ибупрофена и восприимчивостью к COVID-19 и тяжестью COVID-19 среди населения, ранее не встречавшегося с ним, путем привлечения двух крупных баз данных страховых случаев в США, прямого сравнения и современных статистических техник, чтобы учесть измеренные и неизмеренные факторы, искажающие результаты. Было спланировано когортное исследование с участием групп пациентов, где препарат применяется широко, и активным препаратом сравнения, чтобы сравнить пациентов, применяющих ибупрофен, с пациентами, применяющими другие неселективные НПВП (н-НПВП), ингибиторы циклооксигеназы (иЦОГ-2) или парацетамол, в связи с риском диагноза COVID-19 или госпитализации с COVID-19. Выбор-

ку ограничили пациентами с остеоартритом (ОА) или болью в спине, учитывая, что им часто назначают эти анальгетики. Кроме того, изучили потенциальную неоднородность связей в разные календарные периоды, учитывая, что порядок назначения этих лекарств сильно изменился из-за пандемии.

2. МЕТОДЫ

2.1 План исследования

Провели исследование с когортами пациентов, в которых исследуемые препараты применяются широко, используя две административные базы данных страховых случаев в США, которые ранее были привязаны к общей модели данных партнерства в области наблюдения за медицинскими исходами [13]. В частности, использовали базы данных IQVIA US Open Claims и IQVIA PharMetrics Plus, которые содержат данные о еще не признанных и признанных медицинских страховых случаях, соответственно. Все партнеры по данным ранее получили одобрение экспертного совета организации или освобождение для своего участия.

2.2 Пригодность когорты для исследования и период зачисления

Включили участников, зарегистрированных в любой из баз данных, в возрасте от 18 лет, с ОА или болью в спине в анамнезе, которые получили хотя бы одно соответствующее назначение любого из исследуемых препаратов между 1 ноября 2019 г. и 31 января 2020 г. (период наблюдения до пандемии) или между 1 февраля 2020 г. и 31 октября 2020 г. (период пандемии). Использовали последнее назначение любого из исследуемых препаратов в качестве индексной даты в период до пандемии для снижения ошибочной оценки воздействия из-за замены препаратов. Однако в период пандемии выбрали первое назначение для снижения обратной причинной связи (люди, принимающие эти же препараты по причине лихорадки и других симптомов COVID-19). Исключали пациентов с данными наблюдения менее чем за 180 дней, назначением препарата сравнения в течение 180 дней или с диагнозом COVID-19 во время или до индексной даты.

2.3 Воздействие и последующее наблюдение

Классифицировали пациентов на тех, кто принимал целевой препарат (ибупрофен) или активные препараты сравнения (н-НПВП, иЦОГ-2, парацетамол) в соответствии с назначением в индексную дату. Исключили тех, кто принимал как целевой препарат, так и препарат сравнения одновременно в индексную дату. За участниками наблюдали с индексной даты до самой ранней даты исследуемого исхода, смер-

ти, недоступности для наблюдения или исключения из базы данных, даты последнего сбора данных (начало последнего возможного назначения препарата в базе Open Claims: август 2021, PharMetrics Plus: март 2021), записи о применении препарата сравнения или конца индексного лечения (анализ данных в зависимости от полученного лечения). Дополнительно выполнили анализ чувствительности в выборке с назначенным лечением, в которой за пациентами наблюдали в течение 6 месяцев после индексной даты.

2.4 Исходы

Оценили два исхода в связи с восприимчивостью к COVID-19: (1) диагноз COVID-19 и (2) Госпитализация COVID-19 (госпитализация с диагнозом COVID-19 во время или до 3 недель до госпитализации). Статус COVID-19 для обоих исходов определяли с помощью диагностических кодов SNOMED для COVID-19. Процесс фенотипирования этих исходов, основанный на данных страховых случаев, ранее описан и утвержден [14, 15].

2.5 Статистический анализ

Чтобы оценить минимальный размер выборки, представили минимально обнаружимое отношение частот, которое соответствует достижению 5 % частоты ошибки I рода и 80 % статистической мощности для каждого сочетания целевой препарат — препарат сравнения — исход, при использовании всех пациентов, соответствующих критериям участия в исследовании, из указанного источника данных и на протяжении периода исследования [16]. Использовали крупномасштабную псевдорандомизацию (подбор по показателю предрасположенности) для уравнивания когорт, получавших лечение целевым препаратом и препаратами сравнения, и учета измеренных и потенциальных неизмеренных факторов, искажающих результаты. Например, при сравнении ибупрофена с парацетамолом мы сначала выполнили псевдорандомизацию для каждого индивидуума путем построения стандартизированной модели логистической регрессии, которая включает бинарное назначение лечения в качестве зависимой переменной и большой набор предопределенных исходных демографических характеристик, имеющих заболевания, воздействия лекарств, процедур и использования услуг здравоохранения в качестве объясняющих переменных [17].

Чтобы учесть возможные остаточные факторы, искажающие результаты, мы включили до 217 негативных контрольных исходов (НКИ) для каждого препарата сравнения, т. е. исходы идентифицировались с помощью алгоритма интенсивной обработки данных [18, 19] и рассматривались клиницистами.

Провели это исследование с помощью общедоступного пакета OHDSI CohortMethod R (<https://ohdsi.github.io/CohortMethod/>) с крупномасштабной аналитикой при помощи пакета Cyclops R.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Выборка

Когорты для исследования формировались из пациентов с ОА или болями в спине таким образом, чтобы позволить сравнения между пациентами, применявшими ибупрофен (целевая когорта) и пациентами, применявшими н-НПВП, иЦОГ-2 или парацетамол (когорты препаратов сравнения). Число пригодных для оценки пациентов в каждой когорте различалось в зависимости от источника данных и периода зачисления (табл. 1). В период зачисления до пандемии (ноябрь 2019 — январь 2020) 1 503 207 пациентов были пригодны для оценки в когортах сравнения ибупрофена с н-НПВП, 3 939 853 пациентов были пригодны для оценки в когортах сравнения ибупрофена и иЦОГ-2 и 3 793 598 пациентов были пригодны для оценки в когортах сравнения ибупрофена и парацетамола. В период зачисления во время пандемии (февраль 2020 — октябрь 2020) соответствующие цифры составили 6 876 630 пациентов, 2 370 693 пациентов и 5 551 200 пациентов, соответственно. Когорты из базы данных открытых страховых случаев содержали больше пациентов, чем эквивалентные когорты в базе данных Phar-Metrics Plus, что согласуется с большим объемом базы данных Open Claims.

3.2 Характеристики пациентов и псевдорандомизация

Число исходных характеристик пациентов, использовавшихся для построения модели псевдорандомизации, варьировало от 3174 до 3789 независимых переменных для когорт сравнения ибупрофена и н-НПВП, от 3491 до 4090 независимых переменных для когорт сравнения ибупрофена и иЦОГ-2 и от 3639 до 4227 для когорт сравнения ибупрофена и парацетамола, с различиями из-за источников данных и периодов зачисления. Значительное перекрытие в распределении показателя предрасположенности между когортами пациентов, применявших ибупрофен и н-НПВП, без псевдорандомизации указывает на минимальное нарушение допущения положительности причинного вывода [20] (рис. 1). Действительно, когорты пациентов, применявших ибупрофен и н-НПВП, без подбора по сходным признакам были сходны по возрасту, полу и распространенности клинических нарушений (рис. 2). В противоположность этому, между когортами, где применялся ибупрофен и иЦОГ-2 или парацетамол, распределение показателя предрасположенности было более поляризованным; это дает

Таблица 1. Размер выборки

Сравнения	База данных	Целевая когорта	Когорта препарата сравнения	Все пациенты
Зачисление до пандемии (ноябрь 2019 — январь 2020)				
Ибупрофен и иЦОГ-2	PharMetrics Plus	118 841	60 347	179 188
Ибупрофен и иЦОГ-2	Open Claims	930 231	393 788	1 324 019
Ибупрофен и иЦОГ-2	Vcero	1 049 072	454 135	1 503 207
Ибупрофен и н-НПВП	PharMetrics Plus	82 742	508 085	590 827
Ибупрофен и н-НПВП	Open Claims	640 574	2 708 452	3 349 026
Ибупрофен и н-НПВП	Vcero	723 316	3 216 537	3 939 853
Ибупрофен и парацетамол	PharMetrics Plus	87 305	338 249	425 554
Ибупрофен и парацетамол	Open Claims	611 173	2 756 871	3 368 044
Ибупрофен и парацетамол	Vcero	698 478	3 095 120	3 793 598
Зачисление в период пандемии (февр. 2020 — окт. 2020)				
Ибупрофен и иЦОГ-2	PharMetrics Plus	211 088	98 905	309 993
Ибупрофен и иЦОГ-2	Open Claims	1 574 159	649 594	2 223 753
Ибупрофен и иЦОГ-2	Vcero	1 785 247	748 499	2 533 746
Ибупрофен и н-НПВП	PharMetrics Plus	150 744	869 877	1 020 621
Ибупрофен и н-НПВП	Open Claims	1 105 008	4 391 839	5 496 847
Ибупрофен и н-НПВП	Vcero	1 255 752	5 261 716	6 517 468
Ибупрофен и парацетамол	PharMetrics Plus	163 801	536 024	699 825
Ибупрофен и парацетамол	Open Claims	1 102 235	4 173 434	5 275 669
Ибупрофен и парацетамол	Vcero	1 266 036	4 709 458	5 975 494

основания полагать, что у этих пациентов исходные характеристики были менее сравнимыми до псевдорандомизации (рис. 1). Пациенты, получавшие иЦОГ-2, часто были старше тех, кто получал ибупрофен, чаще проходили процедуры, связанные с костно-мышечными нарушениями, и реже обращались за неотложной медицинской помощью. Пациенты, принимавшие парацетамол, были в целом менее здоровыми, чем те, кто принимал ибупрофен, о чем свидетельствуют более высокие средние оценки клинического индекса. Тем не менее, после псевдорандомизации все измеренные независимые переменные были достаточно уравновешены между анализируемыми парами когорт (абсолютное стандартизированное среднее различие < 0,1, цифры для псевдорандомизированных когорт см. в табл. 2).

3.3 Частота исходов, связанных с COVID-19

Частота исходов, связанных с COVID-19, в псевдорандомизированных когортах приведена в табл. 2 (частота в выборке с назначенным лечением). В базе данных Open Claims частота диагноза COVID-19 во время лечения составила 37,6 в сравнении с 40,0

(ибупрофен в сравнении с н-НПВП), 38,6 в сравнении с 38,0 (ибупрофен в сравнении с иЦОГ-2) и 39,3 в сравнении с 43,0 (ибупрофен в сравнении с парацетамолом) на 1000 пациенто-лет для пациентов, набранных в период пандемии. В пределах той же базы данных и периода исследования частота госпитализаций с COVID-19 составила 10,1 в сравнении с 9,9 (ибупрофен в сравнении с н-НПВП), 11,2 в сравнении с 9,9 (ибупрофен в сравнении с иЦОГ-2) и 10,3 в сравнении с 11,6 (ибупрофен в сравнении с парацетамолом) на 1000 пациенто-лет. В целом, частота диагноза COVID-19 была выше в базе PharMetrics Plus, однако частота госпитализации в связи с COVID-19 была сходной между двумя базами данных. Кроме того, частота обоих исследуемых исходов, связанных с COVID-19, была выше в когортах, набранных во время периода наблюдения в ходе пандемии.

3.4 Эмпирическая калибровка и ОР

Пропорциональное отношение рисков (ОР) при регрессии Кокса сохранялось при всех сравнениях, за исключением одного сравнения парацетамола (графики Каплана-Мейера доступны по адресу

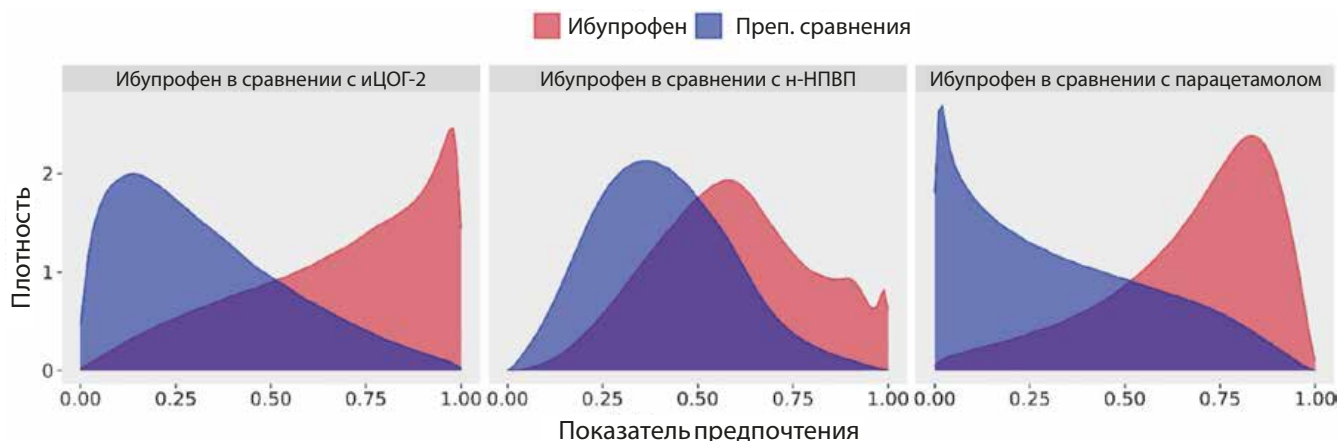


Рис. 1. Распределение показателя предпочтения в сравниваемых когортах ибупрофена и препарата сравнения. Иллюстративная оценка распределения предпочтений для когорт ибупрофена и препарата сравнения в период зачисления с февраля по октябрь 2020 г., база данных Open Claims. Показатели предпочтения представляют собой преобразованные показатели предрасположенности, и показатель предрасположенности — это вероятность того, что пациент получал целевой препарат, а не препарат сравнения, учитывая исходные независимые переменные пациента. н-НПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты.

<https://dqdashboard.iqvia.com/ibucovid/>). Перед эмпирической калибровкой все сравнения имели заметную систематическую погрешность, здесь определяемую как > 5 % значимых НКИ при сравнении. После эмпирической калибровки большинство сравнений дали < 5 % значимых НКИ, и все сравнения дали < 8 % НКИ.

При анализе, в зависимости от полученного лечения, метаанализ калиброванных ОР не показал значимого различия риска диагноза COVID-19 или госпитализации с COVID-19 у тех, кто принимал ибупрофен, в сравнении с иЦОГ-2, н-НПВП или парацетамолом (табл. 3, рис. 2, сравнения, не соответствующие допущению пропорциональных

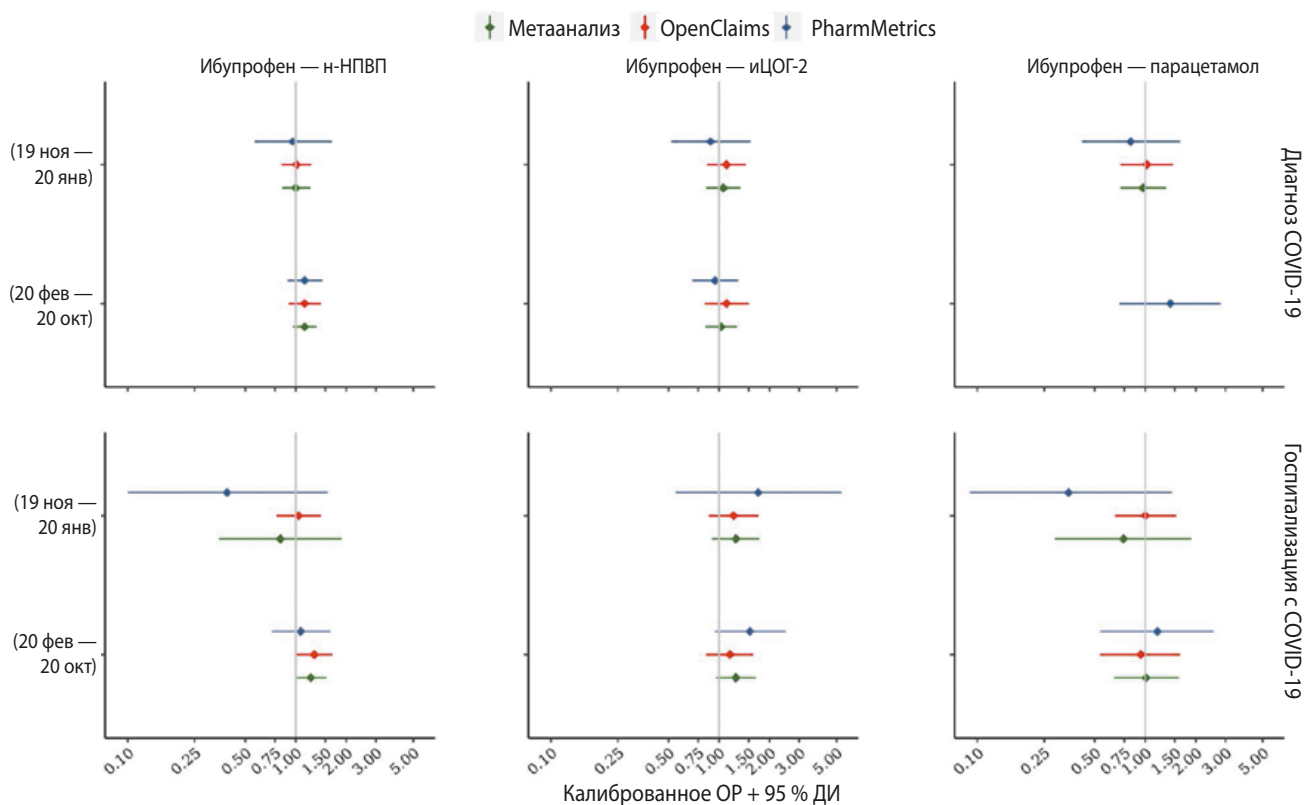


Рис. 2. Оценки калиброванного отношения рисков (ОР) в зависимости от полученного лечения для исходов, связанных с коронавирусным заболеванием 2019 г. (COVID-19), у пациентов, принимающих ибупрофен, и у пациентов, принимающих анальгетики сравнения. ДИ — доверительный интервал, и-ЦОГ-2 — ингибиторы циклооксигеназы-2, н-НПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты

рисков Кокса, исключили). Например, совокупные ОР диагноза COVID-19 в когортах до пандемии составили 1,00 (95 % ДИ 0,83–1,22) для ибупрофена в сравнении с н-НПВП, 1,06 (95 % ДИ 0,84–1,35) для ибупрофена в сравнении с иЦОГ-2 и 0,97 (95 % ДИ 0,71–1,33) для ибупрофена в сравнении с парацетамолом. Кроме того, совокупные ОР госпитализации COVID-19 среди пациентов, зачисленных во время пандемии, составили 1,23 (95 % ДИ 0,99–1,52), 1,26 (95 % ДИ 0,96–1,65) и 1,01 (95 %

ДИ 0,65–1,58) соответственно. Хотя в базе данных Open Claims было обнаружено одно значимое ОР при сравнении ибупрофена с н-НПВП по риску госпитализации с COVID-19 (период пандемии), в базе PharMetrics Plus не было обнаружено сходного значимого ОР, как и в любых других базах данных в период до пандемии.

Результаты 6-месячного анализа чувствительности в выборке с назначенным лечением в целом согласовались с анализом в зависимости от получен-

Таблица 2. Частота исходов, связанных с COVID-19, в когортах ибупрофена и препарата сравнения после псевдорандомизации

Сравнения	База данных	Чел. в каждой когорте ^a	Случаи		Последующее наблюдение (лет)		Частота встречаемости (%)		Частота встречаемости (на 1000 пациенто-лет)	
			Ибу	Срав	Ибу	Срав	Ибу	Срав	Ибу	Срав
Диагноз COVID-19 (ноябрь 2019 — январь 2020)										
Ибупрофен и иЦОГ-2	PharMetrics Plus	39,572	156	480	6931	14,539	0,39	1,21	22,5	33,0
Ибупрофен и иЦОГ-2	OpenClaims	272,097	1407	3432	62,849	138,466	0,52	1,26	22,4	24,8
Ибупрофен и н-НПВП	PharMetrics Plus	69,723	174	449	9038	16,081	0,25	0,64	19,3	27,9
Ибупрофен и н-НПВП	OpenClaims	563,839	1885	4100	98,946	168,055	0,33	0,73	19,1	24,4
Ибупрофен и парацетамол	PharMetrics Plus	54,074	119	414	6830	10,454	0,22	0,77	17,4	39,6
Ибупрофен и парацетамол	OpenClaims	437,928	1334	4523	71,973	141,905	0,30	1,03	18,5	31,9
Диагноз COVID-19 (февраль 2020 — октябрь 2020)										
Ибупрофен и иЦОГ-2	PharMetrics Plus	67,190	532	1247	10,894	21,898	0,79	1,86	48,8	57,0
Ибупрофен и иЦОГ-2	OpenClaims	457,280	3551	7370	92,004	193,931	0,78	1,61	38,6	38,0
Ибупрофен и н-НПВП	PharMetrics Plus	120,954	689	1334	14,424	24,796	0,57	1,10	47,8	53,8
Ибупрофен и н-НПВП	OpenClaims	943,006	5382	9682	143,309	241,999	0,57	1,03	37,6	40,0
Ибупрофен и парацетамол	PharMetrics Plus	101,635	575	834	11,617	15,820	0,57	0,82	49,5	52,7
Ибупрофен и парацетамол	OpenClaims	776,963	4325	8106	110,110	188,659	0,56	1,04	39,3	43,0
Госпитализация с COVID-19 (ноябрь 2019 — январь 2020)										
Ибупрофен и иЦОГ-2	PharMetrics Plus	39,572	29	89	6963	14,660	0,07	0,22	4,2	6,1
Ибупрофен и иЦОГ-2	OpenClaims	272,097	446	961	63,317	139,848	0,16	0,35	7,0	6,9
Ибупрофен и н-НПВП	PharMetrics Plus	69,723	24	91	9073	16,183	0,03	0,13	2,7	5,6
Ибупрофен и н-НПВП	OpenClaims	563,839	561	1171	99,526	169,551	0,10	0,21	5,6	6,9
Ибупрофен и парацетамол	PharMetrics Plus	54,074	18	82	6854	10,565	0,03	0,15	2,6	7,8
Ибупрофен и парацетамол	OpenClaims	437,928	386	1274	72,392	143,803	0,09	0,29	5,3	8,9
Госпитализация с COVID-19 (февраль 2020 — октябрь 2020)										
Ибупрофен и иЦОГ-2	PharMetrics Plus	67,190	112	211	10,979	22,153	0,17	0,31	10,2	9,5
Ибупрофен и иЦОГ-2	OpenClaims	457,280	1044	1948	92,847	196,320	0,23	0,43	11,2	9,9
Ибупрофен и н-НПВП	PharMetrics Plus	120,954	128	262	14,506	25,020	0,11	0,22	8,8	10,5
Ибупрофен и н-НПВП	OpenClaims	943,006	1456	2432	144,396	244,609	0,15	0,26	10,1	9,9
Ибупрофен и парацетамол	PharMetrics Plus	101,635	120	185	11,687	16,004	0,12	0,18	10,3	11,6
Ибупрофен и парацетамол	OpenClaims	776,963	1143	2228	110,941	191,379	0,15	0,29	10,3	11,6

ного лечения, кроме двух сравнений. В частности, отмечен значительно повышенный риск диагноза COVID-19 при сравнении ибупрофена с парацетамолом (зачисление до пандемии, ОР метаанализа 1,27, 95 % ДИ 1,06–1,52), а также значительно повышенный риск госпитализации с COVID-19 при сравнении ибупрофена — иЦОГ-2 (период зачисления во время пандемии, ОР 1,25, 95 % ДИ 1,07–1,46). Ни один из результатов не был воспроизведен за альтернативный период исследования или при анализе в зависимости от полученного лечения. Следует отметить, что медиана длительности применения препарата в этих когортах была значительно меньше 6 месяцев, с большим различием между медианой длительности применения ибупрофена и иЦОГ-2 (например, база Open Claims, медиана длительности применения ибупрофена: 29 дней, медиана длительности применения иЦОГ-2: 89 дней).

4. ОБСУЖДЕНИЕ

В этом когортном исследовании, включавшем 6 707 247 и 10 154 597 пациентов с ОА или болью в спине, за два периода наблюдения не обнаружили различий в риске диагноза COVID-19 или госпитализации в связи с COVID-19 при применении ибупрофена в сравнении с другими н-НПВП, иЦОГ-2 или парацетамолом. Эти результаты подкрепляют рекомендации надзорных органов по назначению НПВП, включая ибупрофен, при наличии показаний таким же образом, как до пандемии COVID-19, особенно пациентам, нуждающимся в ибупрофене или НПВП для облегчения хронического артрита или симптомов боли в мышцах и костях.

В нескольких лабораторных исследованиях предложены возможные биологические механизмы связи ибупрофена или НПВП с осложнениями COVID-19. Например, эксперименты *in vitro* показали, что НПВП могут препятствовать разрешению воспалительного процесса, подавляя биосинтез простаноидов, что теоретически может ослабить иммунный ответ против возбудителей [21, 22]. У крыс с диабетом ибупрофен был способен активировать рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2, с которым связывается коронавирус, вызывающий острый тяжелый респираторный синдром, перед проникновением в клетку-хозяина [23]. Однако остается неизвестным, можно ли обобщить эти результаты на людей.

Число пациентов в базах данных PharMetrics Plus и Open Claims, которые соответствовали критериям включения в когорты этого исследования. В когорты включали пациентов с остеоартритом или болью в спине в анамнезе, которым назначили ибупрофен

(целевая когорта) или иЦОГ-2, н-НПВП или парацетамол (когорты препаратов сравнения). При каждом парном сравнении из когорты исключали пациентов с недавней записью о назначении альтернативного препарата. Когорты делили на два периода зачисления: период до пандемии, когда индексное событие произошло с ноября 2019 г. по январь 2020 г., и период пандемии, когда индексное событие произошло с февраля 2020 г. по октябрь 2020 г.

иЦОГ-2 — ингибиторы циклооксигеназы-2, н-НПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты

На основании случаев госпитализации с COVID-19, несколько исследований последовательно показали, что предшествующее применение НПВП не усугубляет тяжесть COVID-19 и не повышает риск смерти от заболевания [24–27]. Тем не менее, данные о восприимчивости к COVID-19 в связи с НПВП, назначенными по другим показаниям, ограничены. В других исследованиях Wong и соавт. не обнаружили различий в риске смерти, связанной с COVID-19, среди тех, кто применял НПВП (536 423 человек среди населения в целом и 175 495 среди больных ревматоидным артритом / ОА) в сравнении с теми, кто их не применяет [12]. В этом исследовании использовались имеющиеся клинические данные и метод направленного ациклического графа, чтобы учесть потенциальную систематическую погрешность, искажающую результаты. Однако анализ количественной систематической погрешности в этом исследовании показал, что даже умеренный неизмеренный искажающий фактор позволяет полностью объяснить наблюдаемые связи, что может произойти, учитывая известное систематическое различие между пациентами, применяющими и не применяющими НПВП, обусловленное показаниями к применению этих препаратов. Еще одно когортное исследование группы лиц, проживающих в одном регионе, с активным препаратом сравнения, проведено с участием 13 202 пациентов, применявших НПВП, и 12 457 пациентов, применявших ко-кодамол или ко-дидрамол [11]. Хотя наблюдаемая связь с инфекцией COVID-19 была статистически незначимой [ОР, 0,79 (95 % ДИ 0,57–1,11)], возникает вопрос, приемлемо ли использовать опиоидные препараты в качестве значимого активного препарата сравнения, учитывая, что они часто назначаются пациентам с острой болью от умеренной до сильной степени с иной восприимчивостью к COVID-19.

Это исследование расширило существующие знания и выявило более надежные данные о причинной связи, как описано ниже. Во-первых, впервые специально изучили влияние ибупрофена, типа НПВП, находящегося под пристальным вниманием, в сравнении с другими сходными анальгетиками,

Таблица 3. Откалиброванные ОР исходов, связанных с COVID-19, в зависимости от полученного лечения для пациентов, принимающих ибупрофен, в сравнении с другими анальгетиками

Сравнения	База данных	ОР диагноза COVID-19 (95 % ДИ)		ОР госпитализации с COVID-19 (95 % ДИ)	
		Ноябрь 2019-январь 2020	Февраль 2020-октябрь 2020	Ноябрь 2019-январь 2020	Февраль 2020-октябрь 2020
Ибупрофен — н-НПВП	Open Claims	1,01 (0,82–1,24)	1,13 (0,91–1,41)	1,04 (0,77–1,41)	1,29 (1,01–1,65)
Ибупрофен — н-НПВП	PharMetrics Plus	0,96 (0,57–1,64)	1,13 (0,89–1,44)	0,39 (0,10–1,55)	1,07 (0,72–1,61)
Ибупрофен — н-НПВП	Метаанализ	1,00 (0,83–1,22)	1,13 (0,96–1,33)	0,81 (0,35–1,88)	1,23 (0,99–1,52)
Ибупрофен — иЦОГ-2	Open Claims	1,11 (0,85–1,45)	1,11 (0,82–1,50)	1,22 (0,87–1,72)	1,16 (0,84–1,60)
Ибупрофен — иЦОГ-2	PharMetrics Plus	0,89 (0,52–1,54)	0,95 (0,69–1,30)	1,71 (0,55–5,36)	1,53 (0,94–2,51)
Ибупрофен — иЦОГ-2	Метаанализ	1,06 (0,84–1,35)	1,03 (0,83–1,28)	1,26 (0,91–1,74)	1,26 (0,96–1,65)
Ибупрофен — парацетамол	Open Claims	1,02 (0,71–1,46)	Н/Д	1,00 (0,66–1,53)	0,94 (0,54–1,62)
Ибупрофен — парацетамол	PharMetrics Plus	0,82 (0,42–1,62)	1,41 (0,70–2,82)	0,35 (0,09–1,44)	1,18 (0,54–2,55)
Ибупрофен — парацетамол	Метаанализ	0,97 (0,71–1,33)	Н/Д	0,74 (0,29–1,88)	1,01 (0,65–1,58)

ДИ — доверительный интервал, COVID-19 — коронавирусное заболевание 2019 г., иЦОГ-2 — ингибиторы циклооксигеназы-2, ОР — отношение рисков, Н/Д — недоступно из-за отсутствия отрицательного контрольного диагноза, н-НПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты.

на исходы, связанные с COVID-19. Для клиницистов и пациентов особенно важно балансировать риски, связанные с ибупрофеном в сравнении с альтернативными препаратами, по причине очень широкого использования этого препарата в условиях первичной медицинской помощи и безрецептурного отпуска. Во-вторых, в предыдущих исследованиях, в которых воздействие препаратов оценивалось на основе данных о назначениях врачами общей практики, на результаты могло сильно повлиять то, что многие пациенты не соблюдают рекомендации по применению. Вместо этого, в этой работе анализ был основан на данных страховых случаев и, следовательно, опасениями по поводу несоответствия назначениям препарата и его фактическим распределением можно в основном пренебречь. В-третьих, COVID-19 является новым инфекционным заболеванием, и текущие знания о факторах его риска относительно ограничены. Традиционный подход, когда заранее задаются потенциальные искажающие факторы на основе клинического опыта, может быть недостаточным и несовершенным, особенно в периоды блокировок во время пандемии, когда обычный порядок назначения препаратов врачами сильно нарушился. Хотя применяли подход крупномасштабной псевдорандомизации для балансирования тысяч исходных независимых переменных, чтобы максимально исключить искажающие факторы, доказательства из НКИ указывают на наличие остаточных искажающих факторов в нашем исследовании, что подчеркивает важность эмпирической ка-

либровки оценок в наблюдательных исследованиях на основе баз данных здравоохранения.

Однако это исследование имеет несколько ограничений, заслуживающих внимания. Во-первых, ибупрофен, еще один н-НПВП, и парацетамол часто применялись без назначения врача [28], что неизбежно приводит к неправильной классификации групп воздействия и контролей при использовании этих данных, основанных на страховых случаях. Хотя такая ошибочная классификация в категориях точного определения целевых препаратов или препаратов сравнения может иметь сходную степень, вероятно, что она будет искажать связи в сторону нуля. Во-вторых, в связи с ограниченной доступностью ресурсов исследования на более ранних стадиях пандемии и тем фактом, что много инфицированных пациентов бессимптомные, возможно, что COVID-19 был диагностирован не во всех случаях. Чтобы обойти это ограничение, связанное с идентификацией бессимптомных случаев COVID-19, установили исход на основании госпитализации с COVID-19, поскольку данные страховых случаев включают большинство госпитализаций с этим заболеванием. Кроме того, по мере постепенного повышения возможностей тестирования на COVID-19 в американском обществе, неэффективная диагностика COVID-19 должна быть сведена к минимуму во второй период наблюдения до 31 октября 2020 г. В-третьих, применялась модель, определяемая данными, в контексте плана исследования с участием групп пациентов, в которых препарат широко применяется, поэтому всегда

существует потенциальный риск включения медиаторов в оценку независимых переменных. В данном конкретном случае все исследуемые анальгетики часто назначались для облегчения симптомов, и их влияние на патологию основного заболевания, вызывающего болезненные симптомы, маловероятно. Таким образом, вероятность чрезмерного контроля переменных представляется минимальной. В-четвертых, нельзя исключить систематическую погрешность, обусловленную показанием, несмотря на то, что показания к применению целевого препарата и препаратов сравнения в значительной степени перекрываются. В-пятых, мы не можем дифференцировать пациентов, применяющих препараты кратковременно и длительно, так как информация о показаниях не всегда доступна. Ограничив выборку пациентами с ОА или болью в спине, мы ожидали, что большинство из них принимают НПВП регулярно. В-шестых, возможно ложное включение пропорции людей, которые начали принимать любые из исследуемых препаратов для облегчения симптомов COVID-19. Однако это маловероятно в первый период зачисления до пандемии, о чем говорят согласующиеся результаты. Подводя итог, результаты этого исследования подтверждают, что обычное применение ибупрофена, в сравнении с другими н-НПВП, иЦОГ-2 или парацетамолом, не приводило к повышению восприимчивости к COVID-19 и повышению его тяжести.

Частота встречаемости диагноза COVID-19 или госпитализации с COVID-19 в соответствии с полученным лечением в когортах ибупрофена и препарата сравнения. Для каждого попарного сравнения мы сообщаем размер когорты после псевдорандомизации, длительность последующего наблюдения в годах, количество событий и частоты.

Срав — препарат сравнения, COVID-19 — коронавирусное заболевание 2019 г., иЦОГ-2 — ингибиторы циклооксигеназы 2, Ибу — ибупрофен, н-НПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты.

^a Когорты ибупрофена и препарата сравнения псевдорандомизированы 1:1 и, следовательно, одинакового размера

Литература

- Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020;368:m1086. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1086>.
- Torjesen I. Covid-19: ibuprofen can be used for symptoms, says UK agency, but reasons for change in advice are unclear. *BMJ*. 2020;369:m1555. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1555>.
- Roy S. Coronavirus: alerte sur l'ibuprofène et autres anti-inflammatoires. *Le Figaro*. Updated March 14, 2020. 2022. <https://www.lefigaro.fr/scien ces/ coron avirus- alerte- sur- l- ibup rofene- et- autresanti- infla mmato ires- 20200 314>. Accessed 28 Feb 2022.
- Fernandez-Gutierrez B, Leon L, Madrid A, et al. Hospital admissions in inflammatory rheumatic diseases during the peak of COVID-19 pandemic: incidence and role of disease-modifying agents. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X20962692>.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Au K, Reed G, Curtis JR, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785-91. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.128637>.
- European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-covid-19>. Accessed 5 Jul 2020.
- Monti S, Montecucco C. Non-steroidal anti-inflammatory treatment during COVID-19: friend or foe? Response to: 'Coronavirus disease 19 (Covid-19) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)' by Giollo et al. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):e13. <https://doi.org/10.1136/annrhumdis-2020-217638>.
- NICE. Key messages. COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. 2020. <https://www.nice.org.uk/advice/es23/chapter/Key-messages>. Accessed 5 July 2020.
- Chandan JS, Zemedikun DT, Thayakaran R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and susceptibility to COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):731-9. <https://doi.org/10.1002/art.41593>.
- Wong AY, MacKenna B, Morton CE, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):943-51. <https://doi.org/10.1136/annrhumdis-2020-219517>.
- OHDSI. OMOOP Common Data Model. 2021. <https://www.ohdsi.org/data-standards/omoop-common-data-model/>. Accessed 7 Oct 2021.
- Prieto-Alhambra D, Kostka K, Duarte-Salles T, et al. Unravelling COVID-19: a large-scale characterization of 4.5 million COVID-19 cases using CHARYBDIS. *Clin Epidemiol*. 2022;14:369-84. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S323292>.
- Prats-Uribé A, Sena AG, Lai LYH, et al. Use of repurposed and adjuvant drugs in hospital patients with COVID-19: multinational network cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1038. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1038>.
- Woodward M. Formulae for sample size, power and minimum detectable relative risk in medical studies. *J R Stat Soc D*. 1992;41(2):185. <https://doi.org/10.2307/2348252>.
- Tian Y, Schuemie MJ, Suchard MA. Evaluating large-scale propensity score performance through real-world and synthetic data experiments. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):2005-14. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy120>.
- Schuemie MJ, Hripcsak G, Ryan PB, Madigan D, Suchard MA. Robust empirical calibration of p-values using observational data. *Stat Med*. 2016;35(22):3883-8. <https://doi.org/10.1002/sim.6977>.
- Schuemie MJ, Hripcsak G, Ryan PB, Madigan D, Suchard MA. Empirical confidence interval calibration for population-level effect estimation studies in observational healthcare data. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(11):2571-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708282114>.
- Petersen ML, Porter KE, Gruber S, Wang Y, van der Laan MJ. Diagnosing and responding to violations in the positivity assumption. *Stat Methods Med Res*. 2012;21(1):31-54. <https://doi.org/10.1177/0962280210386207>.
- Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510(7503):92-101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>.
- Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol*. 2001;2(7):612-9. <https://doi.org/10.1038/89759>.
- Qiao W, Wang C, Chen B, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*. 2015;131(2):97-106. <https://doi.org/10.1159/000375362>.
- Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A, Shamas N, Alswaidan L, Mardawi G. Ibuprofen and NSAID use in COVID-19 infected patients is not associated with worse outcomes: a prospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2021;10(1):253-68. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00363-w>.
- Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00104-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00104-1).
- Kow CS, Hasan SS. The risk of mortality in patients with COVID-19 with pre-diagnosis use of NSAIDs: a meta-analysis. *Inflammopharmacology*. 2021;29(3):641-4. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00810-1>.
- Park J, Lee S-H, You SC, Kim J, Yang K. Non-steroidal antiinflammatory agent use may not be associated with mortality of coronavirus disease 19. *Sci Rep*. 2021;11(1):5087. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84539-5>.
- Moore N, Pollack C, Butkera P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1061-75. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S79135>.