

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: ЧТО НОВОГО В СТАРОМ ПРЕПАРАТЕ?

И.В. Жиров*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Ацетилсалициловая кислота: что нового в старом препарате?

I.V. Zhiron*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Представлены результаты ряда последних исследований по эффективности ацетилсалициловой кислоты (АСК), потенциально связанные с возможностью расширения показаний к ее назначению, в частности, с целью профилактики онкологических заболеваний. Данное показание АСК требует проверки и воспроизведения в дополнительных работах.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, онкологический риск, первичная профилактика.

РФК 2012;8(4):573–580

Acetylsalicylic acid: what's new in the old drug?

I.V. Zhiron*

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

The results of recent trials on acetylsalicylic acid (ASA) efficacy are presented. Data potentially related to the possibility of ASA indications extension is discussed, in particular that referring to the cancer prevention. This ASA indication should be confirmed in additional studies.

Key words: acetylsalicylic acid, cancer risk, primary prevention.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):573–580

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): izhirov@mail.ru

Введение

В арсенале современной кардиологии прочно закрепляются достижения современной фармакологии, внедренные в практику в конце XX — начале XXI века. Применение статинов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторов позволило значительно улучшить прогноз у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вместе с тем, до сих пор значимую роль играют средства, выделенные или синтезированные гораздо раньше, например, хинидин и сердечные гликозиды. К их числу относится и ацетилсалициловая кислота (АСК).

Это связано с тем, что несомненным является факт возникновения обострения ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне повреждения атеросклеротической бляшки с разрывом ее поверхности и формированием внутрисосудистого тромбоза [1–3]. Ключевую роль в этом процессе играют тромбоциты, агрегация и активация которых ведет к лавинообразному увеличению тромба. Поэтому применение препаратов, способных угнетать функцию тромбоцитов, является основой стратегии лечения обострения ИБС и его профилактики [3–4]. Однако, несмотря на столь длительную историю применения данного средства, интерес исследователей до сих пор прикован к возможным до-

полнительным преимуществам АСК. Не уменьшается и количество публикаций, связанных с возможным пересмотром роли АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (во вторичной профилактике ее место остается незыблемым) [5–6]. Мы считаем целесообразным остановиться на новых исследованиях, проведенных с применением АСК в последние два года.

Ацетилсалициловая кислота и риск злокачественных новообразований

В конце 2010 г. были представлены результаты двух мета-анализов, посвященных данной проблеме. Первый из них был посвящен возможности уменьшения риска злокачественных новообразований на фоне приема АСК [7]. Для целей данного мета-анализа отбирались рандомизированные клинические исследования (РКИ) по эффективности АСК, в которых длительность запланированной терапии была более 4 лет. Критериям отбора соответствовало восемь исследований (BDAT=British Doctors Aspirin Trial; UK-TIA=UK transient ischaemic attack trial; ETDRS=Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; SAPAT=Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial; TPT=Thrombosis Prevention Trial; JPAD=Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; POPADAD=Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes; AAA=Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis; всего 25 570 пациентов, 674 случая смерти от опухолей). Показано, что назначение АСК вело

Сведения об авторе:

Жиров Игорь Витальевич — д.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им А.Л. Мясникова РКНПК

Таблица 1. Анализ влияния терапии АСК на риск смерти от злокачественных новообразований (стратификация по первичной локализации и сроку наблюдения) [по 7]

Первичная локализация опухоли*	n	Наблюдение 0–5 лет ИР (95% ДИ)	p	Наблюдение свыше 5 лет ИР (95% ДИ)	p
Желудочно-кишечный тракт					
Пищевод	23	0,78 (0,27–2,23)	0,64	0,43 (0,11–1,72)	0,23
Поджелудочная железа	45	0,88 (0,44–1,77)	0,73	0,25 (0,07–0,92)	0,04
Колоректальная зона	54	0,78 (0,39–1,56)	0,48	0,41 (0,17–1,00)	0,05
Желудок	36	1,85 (0,81–4,23)	0,14	3,09 (0,64–0,91)	0,16
Другое	24	0,67 (0,23–1,99)	0,47	0,20 (0,04–0,91)	0,04
Всего	182	0,96 (0,67–1,38)	0,81	0,46 (0,27–0,77)	0,003
Другая локализация					
Легкие	198	0,92 (0,65–1,30)	0,65	0,68 (0,42–1,10)	0,11
Предстательная железа	37	0,70 (0,29–1,73)	0,44	0,52 (0,20–1,34)	0,17
Почки и мочевого пузыря	31	1,04 (0,44–2,47)	0,93	1,28 (0,36–4,54)	0,70
Другое (не гематология)	93	0,86 (0,52–1,44)	0,57	1,01 (0,51–1,98)	0,98
Всего	359	0,90 (0,69–1,16)	0,41	0,76 (0,54–1,08)	0,12
Неуточненная первичная локализация	36	0,56 (0,28–1,15)	0,12	0,56 (0,09–3,38)	0,53
Все опухоли (кроме гематологических)	577	0,88 (0,72–1,08)	0,22	0,64 (0,49–0,85)	0,002
Гистологический тип†					
Аденокарцинома	247	0,86 (0,62–1,18)	0,34	0,53 (0,35–0,81)	0,003
Другое	224	0,89 (0,65–1,23)	0,48	0,79 (0,50–1,24)	0,30
Не определено	106	0,91 (0,58–1,44)	0,70	0,69 (0,34–1,43)	0,32
Злокачественные гематологические заболевания	50	0,82 (0,44–1,54)	0,53	0,34 (0,09–1,28)	0,11
Все случаи новообразований*	627	0,88 (0,72–1,06)	0,17	0,62 (0,47–0,82)	0,001
Все случаи новообразований, включая исследование ETDRS‡	657	0,86 (0,71–1,04)	0,11	0,66 (0,50–0,87)	0,003

ИР — индекс риска; n — количество смертей от злокачественных новообразований; * — анализ проводился на основании шести исследований, в которых изучались первичная локализация и гистологический тип опухоли; † анализ проводился для негематологических новообразований; ‡ — в исследовании ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) гистологический тип и первичная локализация опухоли не изучались

к достоверному снижению риска опухолевой смертности (совокупное отношение шансов [ОШ] 0,79; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,68–0,92; $p=0,003$). При анализе индивидуализированных данных (семь исследований; 23535 пациентов; 657 случаев смерти от опухолей) снижение риска выявлено только после срока наблюдения 5 лет (любая локализация опухолей, индекс риска [ИР] 0,66; 95%ДИ 0,50–0,87; опухоли ЖКТ — ИР 0,46; 95%ДИ 0,27–0,77; в обоих случаях $p=0,003$) (табл. 1).

Исследователям были доступны данные о причинах смерти пациентов, включенных в проекты TPT, BDAT, UK-TIA (1634 смерти у 12659 пациентов). На основании этого был рассчитан 20-летний риск смерти от опухолей, который также был достоверно ниже в группе АСК (все опухоли ИР 0,80; 95%ДИ 0,72–0,88; $p<0,0001$; опухоли ЖКТ ИР 0,65; 95%ДИ 0,54–0,78; $p<0,0001$) (табл. 2).

Данный благоприятный эффект достоверно усиливался в зависимости от длительности лечения ($p=0,01$). Латентный период (время до уменьшения риска) составлял 5 лет для опухолей пищевода, поджелудочной

железы, легких, головного мозга и был более длителен в отношении рака предстательной железы, желудка, толстого кишечника. Для опухолей легких и пищевода снижение 20-летнего риска отмечено для аденокарцином (ИР 0,66; 95%ДИ 0,56–0,77; $p<0,0001$) [7]. Степень снижения риска не зависела от дозы АСК (75 мг или более), пола, курения, но была связана с возрастом — абсолютное снижение 20-летнего риска опухолевой смерти у пациентов в возрасте 65 лет и старше составило 7,08% (2,42–11,74) [7].

Во втором анализе на материале пациентов, включенных в четыре РКИ АСК для первичной (Thrombosis Prevention Trial, British Doctors Aspirin Trial) и вторичной (Swedish Aspirin Low Dose Trial, UK-TIA Aspirin Trial) профилактики сосудистых событий и одно исследование с применением различных доз АСК (Dutch TIA Aspirin Trial), изучали эффективность данной терапии в отношении заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований толстой и прямой кишки. Анализировали совокупные индивидуализированные данные больных на протяжении более чем 20-летнего наблюдения за ними после окончания терапии по про-

Таблица 2. Анализ влияния терапии АСК на 20-летний риск смерти от злокачественных новообразований (10502 пациента со сроком наблюдения более 5 лет, включенных в три РКИ, стратификация по первичной локализации и сроку наблюдения) [по 7]

Первичная локализация опухоли	n	Наблюдение 0–10 лет ИР (95% ДИ) р		Наблюдение 10–20лет ИР (95% ДИ) р		Наблюдение 0–20лет ИР (95% ДИ) р	
Желудочно-кишечный тракт							
Пищевод	62	0,53 (0,24–1,18)	0,12	0,36 (0,18–0,71)	0,003	0,42 (0,25–0,71)	0,001
Поджелудочная железа	77	0,82 (0,41–1,67)	0,59	0,79 (0,44–1,42)	0,43	0,81 (0,51–1,26)	0,34
Колоректальная зона	179	0,79 (0,49–1,26)	0,32	0,51 (0,35–0,74)	0,0005	0,60 (0,45–0,81)	0,0007
Желудок	71	1,36 (0,64–2,90)	0,43	0,42 (0,23–0,79)	0,007	0,69 (0,43–1,10)	0,11
Другое	18	0,68 (0,14–3,36)	0,64	1,97 (0,53–7,27)	0,31	1,33 (0,50–3,54)	0,57
Всего	409	0,80 (0,59–1,08)	0,14	0,56 (0,44–0,72)	<0,0001	0,65 (0,53–0,78)	<0,0001
Другая локализация							
Легкие	326	0,68 (0,50–0,92)	0,01	0,75 (0,55–1,02)	0,07	0,71 (0,58–0,89)	0,002
Предстательная железа	210	0,83 (0,47–1,46)	0,52	0,80 (0,58–1,09)	0,15	0,81 (0,61–1,06)	0,12
Почки и мочевого пузыря	94	0,75 (0,41–1,37)	0,35	0,90 (0,52–1,57)	0,72	0,83 (0,55–1,25)	0,37
Другое (не гематология)	128	0,68 (0,39–1,17)	0,16	1,28 (0,80–2,05)	0,31	0,98 (0,69–1,39)	0,91
Всего	757	0,71 (0,56–0,88)	0,002	0,85 (0,71–1,03)	0,10	0,79 (0,69–0,91)	0,001
Неуточненная первичная локализация	89	1,19 (0,58–2,42)	0,63	0,95 (0,56–1,61)	0,84	1,03 (0,67–1,57)	0,90
Все опухоли (кроме гематологических)	1251	0,76 (0,63–0,90)	0,002	0,75 (0,65–0,87)	0,0001	0,75 (0,67–0,84)	<0,0001
Гистологический тип							
Аденокарцинома	648	0,70 (0,54–0,91)	0,008	0,64 (0,53–0,77)	<0,0001	0,66 (0,56–0,77)	<0,0001
Другое	302	1,04 (0,72–1,52)	0,83	0,74 (0,55–0,98)	0,04	0,87 (0,70–1,08)	0,21
Не определено	331	0,66 (0,49–0,90)	0,01	1,12 (0,83–1,52)	0,46	0,84 (0,67–1,05)	0,13
Злокачественные гематологические заболевания	126	1,31 (0,69–2,50)	0,41	1,00 (0,65–1,54)	0,99	1,09 (0,76–1,56)	0,65
Все случаи новообразований	1378	0,79 (0,66–0,93)	0,005	0,77 (0,67–0,89)	0,0002	0,78 (0,70–0,87)	<0,0001

ИР — индекс риска; n — количество смертей от злокачественных новообразований; анализ проводился на основании данных 10502 пациентов со сроком наблюдения более 5 лет

токолу клинических исследований, а также влияние дозы АСК, длительности лечения и локализации опухоли на полученные результаты [8].

В сравнительных контролируемых исследованиях (средний срок нахождения в протоколе 6,0 лет) при медиане наблюдения 18,3 года у 14033 больных была выявлена 391 (2,8%) опухоль толстой или прямой кишки. Включение в группу АСК вело к снижению 20-летнего риска развития опухолей толстой (ИР для заболеваемости 0,76; 95%ДИ 0,60–0,96; $p=0,02$; ИР для смертности 0,65; 95%ДИ 0,48–0,88; $p=0,005$), но не прямой кишки (соответственно, ИР 0,90; 95%ДИ 0,63–1,30; $p=0,58$ и ИР 0,80; 95%ДИ 0,50–1,28; $p=0,35$) (табл. 3).

При вторичном анализе выявлено, что назначение АСК вело к снижению риска опухолей проксимальной части толстого кишечника (ИР 0,45; 95%ДИ 0,28–0,74; $p=0,001$ и ИР 0,34; 95%ДИ 0,18–0,66; $p=0,001$), но не дистальной (ИР 1,10; 95%ДИ 0,73–1,64; $p=0,66$ и ИР 1,21; 95%ДИ 0,66–2,24; $p=0,54$; различия в локализации по заболеваемости $p=0,04$, по смертности $p=0,01$) [8]. Польза от назначения АСК повышалась в

зависимости от длительности лечения. Так, терапия АСК в течение 5 лет и более снижала риск развития опухолей проксимальных отделов толстого кишечника почти на 70% (ИР 0,35; 95%ДИ 0,20–0,63 и ИР 0,24; 95%ДИ 0,11–0,52; в обоих случаях $p<0,0001$), а также риск опухолей прямой кишки (ИР 0,58; 95%ДИ 0,36–0,92; $p=0,02$ и ИР 0,47; 95%ДИ 0,26–0,87; $p=0,01$) [8]. Не показано увеличения выраженности данного эффекта при назначении доз АСК более 75 мг, абсолютное снижение 20-летнего риска фатальных опухолей составило 1,76% (0,61–2,91; $p=0,001$) после 5-летней терапии дозами 75–300 мг. Следует отметить, что по результатам исследования Dutch TIA, назначение 30 мг АСК вело к более высокому опухолевому риску по сравнению с дозой 283 мг (отношение шансов 2,02; 95%ДИ 0,70–6,05; $p=0,15$) [8].

В представленном мета-анализе основные усилия сфокусированы на первичной локализации опухоли, дозе и длительности терапии. Используя сертификаты смерти 14033 пациентов, показано, что при 20-летнем наблюдении терапия АСК уменьшает риск рака толстого кишечника (ИР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,96; $p=0,02$; ана-

Таблица 3. Влияние терапии АСК (75–1200 мг/сут) на долгосрочный риск возникновения злокачественных новообразований толстого кишечника (по сравнению с контролем) [по 8]

Локализация	Все пациенты			Длительность терапии более 5 лет		
	n	ИР (95% ДИ)	p	n	ИР (95% ДИ)	p
Все опухоли	397	0,76 (0,63–0,94)	0,01	316	0,68 (0,54–0,87)	0,002
Проксимальные отделы толстого кишечника	69	0,45 (0,28–0,74)	0,001	61	0,35 (0,20–0,63)	<0,0001
Дистальные отделы толстого кишечника	100	1,10 (0,73–1,64)	0,66	75	1,14 (0,69–1,86)	0,61
Толстый кишечник (локализация не определена)	109	0,74 (0,51–1,07)	0,11	93	0,81 (0,52–1,25)	0,34
Весь толстый кишечник	278	0,76 (0,60–0,96)	0,02	229	0,75 (0,58–0,97)	0,03
Прямая кишка	119	0,90 (0,63–1,30)	0,58	87	0,58 (0,36–0,92)	0,02
Смертельные опухоли	240	0,66 (0,52–0,86)	0,002	193	0,57 (0,42–0,78)	<0,0001
Проксимальные отделы толстого кишечника	41	0,34 (0,18–0,66)	0,001	37	0,24 (0,11–0,52)	<0,0001
Дистальные отделы толстого кишечника	44	1,21 (0,66–2,24)	0,54	30	1,24 (0,58–2,65)	0,58
Толстый кишечник (локализация не определена)	89	0,61 (0,40–0,94)	0,02	75	0,71 (0,44–1,17)	0,18
Весь толстый кишечник	174	0,65 (0,48–0,88)	0,005	142	0,63 (0,45–0,87)	0,006
Прямая кишка	70	0,80 (0,50–1,28)	0,32	54	0,47 (0,26–0,87)	0,01

ИР — индекс риска. Значения несколько отличаются от приведенных в тексте из-за включения данных исследования SALT. Два колоректальных рака в разных местах включены у 4 пациентов из-за невозможности установить какой рак был причиной смерти.

логичные значения для смерти по этой причине составили — ИР 0,65; 95% ДИ 0,48–0,88; $p=0,005$). При этом между началом приема АСК и данным превентивным действием определяется «латентный» период в течение 7–8 лет. Дозы АСК выше 75 мг не оказывали какого-либо улучшения этого благоприятного действия, ниже 30 мг были неэффективными. Терапия АСК уменьшала риск злокачественных новообразований проксимальных частей толстого кишечника на 55%, влияние на опухоли дистальной части отсутствовало.

Преимуществами данной работы являются: длительный срок наблюдения за пациентами (более 20 лет), которые получали АСК в течение 5 лет в двойных слепых РКИ [за исключением British Doctors Aspirin Trial (группы открытой терапии) и Dutch TIA Aspirin Trial (283 мг против 30 мг АСК, то есть отсутствием плацебо-контроля)]. Как известно, имеются противоречивые данные, относящиеся к этой проблеме [9]. В исследовании US Physicians' Health Study (22071 пациент, группы 325 мг АСК или плацебо в течение 5 лет) риск колоректальных опухолей не отличался в зависимости от терапии. В другом аналогичном проекте назначение 100 мг АСК женщинам также не приводило к какому-либо благоприятному изменению онкологического риска [10]. При анализе нескольких небольших трайлов было выявлено снижение риска колоректальных аденом на фоне приема низких доз АСК на 17% [11]. Также следует отметить, что показана одинаковая степень снижения риска для низких (75 мг/сут) и высоких (300–1200 мг/сут) доз АСК. Нельзя обойти вниманием тот факт, что группа пациентов, на основании анализа которой и был сделан вывод об уменьшении частоты проксимальных опухолей толстого кишечника, была относительно небольшой. Схожие результаты были получены только в

одном рандомизированном исследовании (снижение риска проксимальных полипов с высокой степенью дисплазии более чем на 40%), где также не было отмечено какого-либо влияния на дистальные поражения [12].

К числу основных ограничений представленной работы можно отнести следующее. Во-первых, рак толстого кишечника не являлся первичной конечной точкой ни в одном из изучавшихся исследований. Выбор этих исследований носил скорее практический, нежели научный характер [по 9]. Исследователи не анализировали общую смертность, а также смертность, связанную с АСК-обусловленными кровотечениями. Указывается лишь, что «...при продолжительном сроке наблюдения отмечено дозозависимое увеличение количества желудочно-кишечных осложнений...» [8]. Увеличение количества таких специфических побочных эффектов могло вести к более раннему выявлению опухолей ЖКТ у лиц в группе АСК (при назначении диагностической колоноскопии для уточнения источника кровотечения), однако этот факт в представленном мета-анализе не изучался. Определенные вопросы вызывает большой процент досрочно прекративших терапию, и тот факт, что выборка преимущественно состояла из мужчин с высоким и умеренным сердечно-сосудистым риском (в два исследования включались только мужчины). То есть, полученные выводы не совсем корректно распространять на женщин и лиц с низким кардиоваскулярным риском, так как по некоторым данным механизм карциногенеза опухолей толстого кишечника у кардиологических и некардиологических больных различен. Наконец, по протоколу всех исследований после периода рандомизированной терапии АСК рекомендовали всем больным.

Таким образом, несмотря на полученные многообещающие данные, их внедрение в широкую практику и клинические рекомендации зависит от результатов дальнейших тщательно спланированных исследований.

Еще раз о первичной профилактике

Достаточно напряженные дискуссии в последнее время ведутся в отношении возможности применения АСК для первичной профилактики ИБС. Следует сказать, что атеросклероз очень часто протекает бессимптомно, а при ряде предрасполагающих факторов (например, сахарный диабет) его развитие происходит достаточно бурно и быстро. Поэтому назначение антитромбоцитарных средств в качестве первичной профилактики является теоретически возможным и нужным.

Наиболее значимой проблемой, стоящей перед врачом при решении вопроса о назначении АСК такому пациенту, является проведение анализа польза-риск. Согласно имеющимся данным [13], до момента назначения АСК следует дать пациенту рекомендации по прекращению курения, гликемическому контролю, а также использовать статины и ингибиторы АПФ. Необходимо также подчеркнуть необходимость контроля АД.

В опубликованном 9 января 2012 г в Archives of Internal Medicine мета-анализе изучались данные девяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включивших чуть более 100 тысяч пациентов [14]. Средний срок наблюдения в этих проектах составил 6 лет. Получены данные о том, что терапия АСК уменьшала риск сердечно-сосудистых событий на 10%, преимущественно за счет уменьшения нефатальных инфарктов миокарда, однако одновременно значительно повышался риск серьезных геморрагических осложнений (табл. 4). Количество пролеченных пациентов, необходимое для достижения одного события, составило 120 для предотвращения сердечно-сосудистого события, и 73 — для возникновения кровотечения.

Авторы заключают, что полученные данные не позволяют рекомендовать АСК для рутинного назначения при первичной профилактике [14]. Однако, тем не менее, существуют отдельные подгруппы пациентов, у ко-

торых соотношение риск/польза является позитивным. Основа для выбора таких подгрупп — исходное значение сердечно-сосудистого риска.

В редакционной статье, посвященной данной работе, указывается, что простое следование рекомендациям — назначение АСК пациентам, чей сердечно-сосудистый риск превышает определенные значения, вряд ли может рассматриваться как оптимальное решение [15]. «Для пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска назначение АСК может принести пользу, и именно здесь есть место для персонализированной медицины. Снижение риска ишемических событий сочетается с повышением риска кровотечений. Соответственно, нам надо знать, относится ли пациент к одной или к двум этим группам риска. Очевидно, мы нуждаемся в создании двойной шкалы риска (как события, так и геморрагического осложнения), также как и для варфарина» [цитировано по 15].

В 9-м пересмотре рекомендаций АССП по анти тромботической терапии, опубликованных в феврале 2012 г. в журнале Chest, говорится: «У лиц, длительно получающих такую терапию и имеющих невысокую общую выгоду от нее, следует воздержаться от применения АСК для первичной профилактики. Если же риск инфаркта миокарда более значим, чем возможность развития желудочно-кишечного кровотечения, назначение данного средства более оправданно» [16]. Следует отметить, что еще раз подчеркивается необходимость тщательного изучения индивидуальных характеристик пациента, на основании которых и производится решение о назначении/неназначении АСК. Кроме того, пациент должен быть информирован о возможных побочных эффектах такой терапии, и его мнение также должно учитываться при выборе лечебной стратегии [16].

Таким образом, необходимость применения АСК в схеме первичной профилактики КБС обусловлено общим сердечно-сосудистым риском. До назначения АСК следует дать пациенту рекомендации по изменению образа жизни, прекращению курения, гликемическому контролю. Необходим контроль АД, так как для минимизации риска геморрагического мозгового инсульта лечение АСК может быть начато только после достижения уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. Научные общества, включая РМОАГ (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии), ВНОК, АНА, ACC, ESC и EASD (Европейская ассоциация по изучению диабета) рекомендуют использование АСК для первичной сердечно-сосудистой профилактики. Наиболее полное описание кандидатов на такое лечение содержится в рекомендациях РМОАГ: низкая доза АСК (75 мг) показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий

Таблица 4. Отношение шансов возникновения изучаемого события на фоне приема АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [по 14]

Событие	Отношение шансов (95% ДИ)
Сердечно-сосудистые события	0,90 (0,85–0,96)
Нефатальный ИМ	0,80 (0,67–0,96)
Сердечно-сосудистая смерть	0,99 (0,85–1,15)
Онкологическая смертность	0,93 (0,84–1,03)
«Нетривиальное» кровотечение	1,31 (1,14–1,50)

даже при отсутствии явных сердечно-сосудистых заболеваний [17–20].

Что еще нового в эффективности АСК?

Исследование WARCEF: у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и синусовым ритмом АСК столь же эффективна, как и варфарин.

Целью исследования WARCEF было сравнение варфарина и АСК в снижении частоты смерти, ишемического инсульта или внутримозгового кровоизлияния у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка и синусовым ритмом [21].

Вторичной конечной точкой служила комбинация смерти, ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния, инфаркта миокарда и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Основными критериями включения в это двойное слепое многоцентровое исследование являлись: синусовый ритм, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <35%, отсутствие иных значимых причин для возможных кардиоэмболических осложнений, оптимальная терапия сердечной недостаточности.

Уровень международного нормализованного отношения (МНО) от 2 до 3,5 считали целевым в группе варфарина, в группе АСК пациенты принимали 325 мг препарата в сутки однократно. Всего в исследование было включено 2305 пациентов из 176 центров, что составило 4045 человеко-лет наблюдения в группе варфарина и 4033 – в группе АСК. Средний срок наблюдения был равен 3,5 года.

Средний возраст больных был равен 61 году, выборка состояла преимущественно из мужчин (80%), транзиторную ишемическую атаку или инсульт имели

в анамнезе 13,6% и 12,0% пациентов в группах варфарина и АСК соответственно, клиническая выраженность ХСН была умеренной (II–III ФК по NYHA). Средняя ФВЛЖ в обеих группах была 25%, почти все больные получали ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы [21].

В отношении частоты первичной конечной точки различий между группами выявлено не было (табл. 5).

При этом выявлено значимое увеличение частоты событий с увеличением срока наблюдения (увеличение индекса риска в год 0,894; $p=0,046$), также не различавшееся в зависимости от типа лечения.

При изучении отдельных компонентов первичной конечной точки были получены следующие результаты (табл. 6).

Частота наступления вторичной конечной точки не различалась в зависимости от терапии (табл. 7).

Следует отметить, что в группе варфарина чаще развивались серьезные кровотечения, не связанные с внутримозговыми и внутримозговыми кровоизлияниями.

Как можно комментировать результаты данного исследования? По мнению специалистов из Northwestern University Feinberg School of Medicine (Чикаго, США), в случае непереносимости антикоагулянтов или невозможности контролировать уровень МНО, у пациентов с ХСН, синусовым ритмом и высоким риском тромбоэмболических осложнений терапия АСК может рассматриваться как альтернатива назначению варфарина. Следует отметить, что эффективность и безопасность ривароксабана и дабигатрана у пациентов данных групп не изучалась.

Таблица 5. Частота наступления первичной конечной точки в исследовании WARCEF [по 21]

Первичная конечная точка	АСК, n (%/год)	Варфарин, n (%/год)	Индекс риска (95% ДИ)	p
Смерть, ишемический инсульт или внутримозговое кровоизлияние	320 (7,93)	302 (7,47)	0,93 (0,79–1,10)	0,40

Таблица 6. Частота наступления отдельных компонентов первичной конечной точки в исследовании WARCEF [по 21]

Компоненты первичной конечной точки	АСК, n (%/год)	Варфарин, n (%/год)	Индекс риска (95% ДИ)	p
Смерть	268 (6,63)	263 (6,52)	1,01 (0,85–1,21)	0,91
Ишемический инсульт	29 (0,72)	55 (1,36)	0,52 (0,33–0,82)	0,005
Внутримозговое кровоизлияние	5 (0,12)	2 (0,05)	2,22 (0,43–11,66)	0,35

Таблица 7. Частота наступления вторичной конечной точки в исследовании WARCEF [по 21]

Вторичная конечная точка	АСК, n (%/год)	Варфарин, n (%/год)	Индекс риска (95% ДИ)	p
Смерть, ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, инфаркт миокарда или госпитализация по поводу сердечной недостаточности	435 (12,15)	447 (12,70)	1,07 (0,93–1,23)	0,33

АСК является безопасной и дешевой возможностью профилактики рецидивирующих ВТО после окончания терапии антикоагулянтами: исследование WARFASA.

В исследовании WARFASA, результаты которого были представлены в 2011 г на ежегодной конференции Американского Гематологического Общества, изучали возможность АСК (по сравнению с плацебо) уменьшать риск повторных венозных тромбозмических осложнений (ВТО) у пациентов после первого эпизода идиопатического ВТО, получавших варфарин в течение 6–18 месяцев [22]. После этого варфарин отменялся и пациенты были рандомизированы либо в группу АСК (100 мг однократно в сутки; n=205), либо – плацебо (n=197).

В течение двух лет наблюдения повторное ВТО было зарегистрировано у 28 пациентов в группе АСК и у 43 человек в группе плацебо (6,6% на 1 пациенто-год против 11,2% соответственно). При множественном анализе АСК по сравнению с плацебо уменьшал риск возникновения повторных ВТО на 42% (индекс риска 0,58; 95% ДИ 0,36–0,93). Риск серьезных и клинически значимых несерьезных кровотечений между группами не различался. Каких-либо различий по смертности выявлено не было.

Исследователи заключают, что расширенная терапия АСК уменьшала риск возникновения повторных ВТО без увеличения геморрагического риска. Следовательно, АСК можно рекомендовать пациентам, перенесшим ВТО после отмены антикоагулянтов [22].

Заключение

Таким образом, АСК не только остается одним из основных лекарственных средств в профилактике атеротромботических событий, но и является предметом многочисленных исследований, возможно, определяющих будущие показания к ее назначению.

Все имеющиеся на настоящий момент рекомендации по применению антитромбоцитарных препаратов сходятся на том, что назначение минимально эффективных доз АСК (75–150 мг) является одновременно самым эффективным и самым безопасным способом повышения безопасности долгосрочной антиагрегантной терапии. Хорошо известна линейная зависимость между дозой АСК и количеством побочных, в том числе геморрагических, осложнений.

Создание низкодозовых форм АСК, содержащих в своем составе минимально эффективные дозировки АСК (75–150 мг) и антациды, позволяют оптимизировать эффективность и безопасность длительной терапии АСК. Особый интерес представляет препарат Кардиомагнил, который представляет собой соединение АСК (в наиболее эффективных и безопасных дозах – 75 и 150 мг) с неабсорбируемым антацидом – гидроокисью магния. Прием низкодозовых форм АСК, содержащих антациды, ведет к улучшению переносимости длительной терапии данным препаратом, что повышает приверженность пациента к лечению и, в конечном итоге, повышает эффективность проводимой терапии [23].

Конфликт интересов. Автор не сообщил об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Kudrin A.V. Trans elements and apoptosis. *J Trans Element Med Biol* 1998; 12: 65–76.
- Rardon D.P., Fisch C. Electrolytes and the Heart. In Hurst JW, ed. *Hurst's the heart*, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1990.
- Agadzhanian N.A., Tsirkin V.I., eds. *Human Physiology*. St. Petersburg: Sotis; 1998. Russian (Агаджанян Н.А., Циркин В.И., редакторы. Физиология человека. СПб.: Сотис; 1998).
- Liao F., Folsom A., Brancati F. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998; 136 (3): 480–490.
- Maier J.A. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based. *Molecular Aspects of Medicine* 2003; 24: 3–9.
- Shechter M., Sharir M., Labrador M. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 2353–2358.
- Zehender M., Meinertz T., Just H. Magnesium deficiency and magnesium substitution. Effect on ventricular cardiac arrhythmias of various etiology. *Herz* 1997; 22 (1): 56–62.
- Head K.A. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev* 2006; 11(4): 294–9.
- Ma B., Lawson A.B., Liese A.D. et al. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006; 164(5): 449–58.
- Rosenfeldt F. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12 (2): 147–152.
- Bourre J. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging* 2006; 10 (5): 377–385.
- Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium orotate on hypercholesterolemia in rabbits. *Arzneimittelforschung* 1995; 45 (8): 836–842.
- Sueta C., Clarke S., Dunlap S. Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Circulation* 1994; 89: 660–666.
- Iezhitsa I. Potassium and magnesium depletions in congestive heart failure pathophysiology, consequences and replenishment. *Clin Calcium* 2005; 15(11): 123–133.
- Etienne Y., Blanc J., Bosch J. et al. Anti-arrhythmic effects of intravenous magnesium sulfate in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am Cardiol* 1988; 37 (9): 535–538.
- Shilov A. M. Application of magnesium products for the prevention of cardiac arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2002; (1): 16–19. Russian (Шилов А. М. Применение препаратов магния для профилактики нарушений ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда. Российский Кардиологический Журнал 2002; (1): 16–19).
- Shechter M. Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3 (4): 231–239.
- Hoshino K., Ogawa K., Hishitani T. et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *Pediatr Int* 2006; 48 (2): 112–117.
- Therapy magnezium orotate. Tablets Magnerot. The scientific review. Moscow: Medpraktika; 2001. Russian (Терапия магнием оротатом. Таблетки Магнерот. Научный обзор. М.: Медпрактика; 2001).
- Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is Low Magnesium Concentration a Risk Factor for Coronary Heart Disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998; 136: 480–490.
- Roberts D., Buckley N. Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18 (4): CD005490.
- Petroianu A., Barquete J., Plentz E. Acute effects of alcohol ingestion on the human serum concentrations of calcium and magnesium. *J Int Med Res* 1991; 19 (5): 410–413.
- Camm A., Janse M., Roden D. et al. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000; 21 (15): 1232–1237.
- Pogorelko O.I., Orlov V.A., Shut'ko V.Yu. et al. Use of the drug in the treatment of Magnerot coronary heart disease patients with metabolic cardiovascular syndrome. *Aktual'nye voprosy klinicheskoy zhelezno-dorozhnoy meditsiny: sbornik TsKB MPS* 2000; 5: 223–233. Russian (Погорелко О.И., Орлов В.А., Шутько В.Ю. и др. Применение препарата Магнерот в терапии больных ишемической болезнью сердца с метаболическим кардиоваскулярным синдромом. Актуальные вопросы клинической железнодорозной медицины: сборник ЦКБ МПС 2000; 5: 223–233).
- Woods K., Fletcher S., Roffe C. et al. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553–1558.
- Diaz R., Paolasso E. C., Piegas L. S. et al. on behalf of the ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamericana) collaborative group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 1998; 98: 2227–2234.
- Fath-Ordoubadi F., Beatt K. J. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo – controlled trials. *Circulation* 1997; 96: 1152–1156.
- Shechter M., Hod H., Chouraqui P. et al. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 321–323.
- Classen H. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence. *Rom J Intern Med* 2004; 42 (3): 491–501.
- Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res* 2005; 18 (4): 275–284.
- Hadj A., Pepe S., Marasco S. et al. The principles of metabolic therapy for heart disease. *Heart Lung Circ* 2003; 12 (2): 55–62.
- Witte K., Clark A. Micronutrients and their upplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives. *Heart Fail Rev* 2006; 11 (1): 65–74.
- Lazebnik L.B., Drozdova S.L. Correction of magnesium deficiency in cardiovascular disease. *Kardiologiya* 1997; (5): 103–104. Russian (Лазебник Л.Б., Дроздова С.Л. Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии. Кардиология 1997; (5): 103–104).
- Ostroumova O.D., Mel'nik O.O., Stepura O.B. Mitral valve prolapse – a norm or pathology? *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2002; 10(28): 1314–28. Russian (Остроумова О.Д., Мельник О.О., Стенупа О.Б. Проплап митрального клапана – норма или патология? Русский Медицинский Журнал 2002; 10(28): 1314–28).
- Geleijnse J.M., Witteman J.C., Bak A.A. et al. Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. *BMJ* 1994; 309 (6952): 436–40.
- Wirell M. P., Wester P. O., Segmayer B. J. Nutritional dose of magnesium in hypertensive patients on beta blockers lowers systolic blood pressure: a double-blind, cross-over study. *J Intern Med* 1994; 236: 189–195.
- Minerals. In *Drug Facts and Comparisons*. St. Louis, MO: Facts and Comparisons; 2000:27–51.

Поступила: 08.06.2012

Принята в печать: 19.06.2012