Терапия трициклическими антидепрессантами повышает риск кардиоваскулярных событий

Растущая обеспокоенность тем, что у пациентов, принимающих трициклические антидепрессанты, повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний, нашла свое отражение в крупном проспективном европейском исследовании, которое включило около 15 тыс. взрослых пациентов. Исследование показало, что у пациентов, которые использовали трициклические антидепрессанты, риск сердечно-сосудистых событий был на 35% выше, чем у пациентов, не принимающих такие препараты (ОР 1,35; 95% ДИ 1,03-1,77). Однако прием не всех антидепрессантов ассоциировался с повышением риска кардиоваскулярных событий; отсутствие значимого эффекта на сердечно-сосудистую систему было отмечено при использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (ОР 1,11; 95% ДИ 0,77-1,60). Результаты исследования недавно представлены в онлайн-версии European Heart Journal.

В настоящей работе впервые было отмечено, что связь между использованием антидепрессантов и риском сердечно-сосудистых заболеваний лишь частично зависит от симптомов депрессии; прием указанных препаратов также может повышать этот риск.

Авторы работы проанализировали данные исследования Scottish Health Survey, охватившего взрослое население Шотландии, – информацию о демографических показателях, образе жизни и приеме лекарственных препаратов. Средний возраст участников исследования, более половины из которых были женщины, составил 52,4 года. Антидепрессанты принимали 4,9% участников исследования: трициклические антидепрессанты – 2,2%, СИОЗС – 2%, другие антидепрессанты, в том числе ингибиторы моноаминоксидазы, – 0,7% пациентов. Препараты чаще назначались женщинам, лицам пожилого возраста, курильщикам и пациентам, ведущим малоподвижный образ жизни.

Средний период наблюдения за пациентами составил 8 лет, за это время было зарегистрировано 1434 сердечно-сосудистых события, которые включали случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и потребности в проведении хирургических вмешательств. В 26,2% случаев перенесенные сердечно-сосудистые события завершились летальным исходом. В период проведения исследования умерли 1238 участников, из них 375 по причине сердечно-сосудистых заболеваний. Исследователи отметили, что использование трициклических антидепрессантов было связано со значительным повышением риска сердечно-сосудистой смерти (ОР 2,23; 95% ДИ 1,39-3,60). Дальнейший анализ показал, что пациенты, принимающие трициклические антидепрессанты, имели более высокий риск инсульта (ОР 2,23; 95% ДИ 0,85-6,39).

К возможным причинам повышения сердечно-сосудистого риска на фоне приема трициклических антидепрессантов исследователи относят то, что прием этих препаратов способствует повышению массы тела, снижению вариабельности сердечного ритма и удлинению интервала QT.

Hamer M. et al.
Eur Heart J 2010; DOI: 10.1093/eurheartj/ehq438.

Повышение уровня печеночных ферментов не является противопоказанием к приему статинов

Статины являются не только безопасными, но и более эффективными при использовании в терапии пациентов с повышенным уровнем печеночных ферментов; более того, по всей видимости, статины могут улучшать функцию печени у этих больных. Такой вывод сделали ученые, оценив результаты ретроспективного анализа данных исследования GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation), продемонстрировавшего большую эффективность статинов в отношении снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с высоким уровнем печеночных ферментов по сравнению с таковой у пациентов, которые имели нормальные показатели содержания печеночных ферментов (p=0,0074). Кроме того, в ходе терапии статинами уровни печеночных ферментов у больных неалкогольной жировой болезнью печени снижались, тогда как на фоне стандартной терапии продолжали возрастать (p<0,0001).

Известно, что приблизительно у 10% пациентов после начала терапии статинами наблюдается повышение уровня печеночных ферментов, при этом у 1% пациентов это увеличение может превышать верхнюю границу нормы в 3 раза. Однако следует помнить, что в случае продолжения приема статинов эти показатели, как правило, нормализуются. К сожалению, до сих пор 10-30% пациентов с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ), которым показаны статины, эти препараты не назначаются.

В одноцентровом проспективном исследовании GREACE сравнивались эффекты приема статинов с таковыми стандартной терапии в отношении показателей выживаемости у 1600 пациентов с ишемической болезнью сердца. Возраст участников исследования не превышал 75 лет, при этом уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови составлял >2,6 ммоль/л, триглицеридов – <4,5 ммоль/л.

Для проведения вторичного анализа результатов исследования было включено 437 пациентов с умеренно повышенным уровнем АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) как следствие течения неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита (злоупотребление алкоголем и другие заболевания печени исключались). Из них 227 пациентов получали статины, преимущественно аторвастатин в средней суточной дозе 24 мг.

Было показано, что лечение статинами снижает риск возникновения сердечно-сосудистого события, которое определялось как смерть от любой причины или случаи ишемической болезни сердца, нефатального инфаркта миокарда, реваскуляризации, нестабильной стенокардии, застойной сердечной недостаточности и инсульта. У пациентов с повышенными уровнями печеночных ферментов эффективность терапии статинами была выше. Среди участников с повышенным содержанием ферментов печени статины снижали риск впервые возникшего сердечно-сосудистого события на 68% по сравнению с таковым в группе стандартной терапии (10%, или 3,2 на 100 пациенто-лет, против 30%, или 10,0 на 100 пациенто-лет; p<0,0001), тогда как у пациентов с не превышающими норму уровнями печеночных ферментов – на 39% (14%, или 4,6 на 100 пациенто-лет, против 23%, или 7,6 на 100 пациенто-лет; p<0,0001).

Повышение уровня ферментов печени в группе пациентов, принимающих статины, послужило причиной снижения дозы препарата у 3 из 880 пациентов. Менее 1% (7 из 880) пациентов досрочно прекратили участие в исследовании в связи с развитием побочных гепатотоксических эффектов на фоне терапии статинами. Ни одному пациенту не потребовалось проведение биопсии печени из-за повышения ферментов печени, увеличения концентрации билирубина >34,2 мкмоль/л или повышения уровня щелочной фосфатазы более чем в 2 раза выше верхней границы нормы. Хотя в исследовании большинство пациентов принимали аторвастатин, нет оснований полагать, что терапия другими статинами приводила бы к иному результату.

Исследователи предположили, что причина большей эффективности статинов у пациентов с повышенным уровнем печеночных ферментов может быть связана с исходно более высоким риском сердечно-сосудистых событий у таких больных.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что при назначении статинов не следует ориентироваться на уровень печеночных ферментов. Как утверждает автор исследования, статининдуцированная гепатотоксичность является мифом. В дальнейшем предстоит выяснить, можно ли применить результаты исследования у пациентов с более выраженным повышением печеночных ферментов в крови.

Athyros V.G. et al.
Lancet 2010; DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61272-X.

Длительный прием аспирина снижает риск смерти от рака

Как показал метаанализ 8 рандомизированных клинических исследований с участием более 25 тыс. пациентов, ежедневный прием аспирина позволяет снизить риск смерти от рака. Результаты метаанализа, который проводился английскими учеными из больницы Джона Рэдклиффа в г. Оксфорде, были опубликованы в журнале The Lancet и стали первым убедительным доказательством того, что аспирин предотвращает развитие злокачественных опухолей и снижает риск смерти вследствие этой патологии.

В метаанализ включили данные рандомизированных исследований, в которых пациенты ежедневно в течение как минимум 4 лет принимали аспирин. Эффект последнего сравнивался с таковым плацебо, при этом общая продолжительность исследований должна была превышать 5 лет. Указанным критериям соответствовали 8 исследований. Из них в 2 работах изучалась эффективность аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний; в 5 исследованиях участвовали пациенты с сопутствующими заболеваниями, в частности сахарным диабетом или стенокардией, без сердечно-сосудистых событий в анамнезе; в 1 исследовании изучалась эффективность аспирина для вторичной профилактики кардиоваскулярных событий. Доза препарата составляла 75-500 мг/сут.

В исследовании The UK Transient Ischemic Attack study было показано значительное снижение частоты случаев смерти от рака при приеме аспирина (относительный риск (ОР) 0,45; 95% ДИ 0,25-0,82) по сравнению с терапией плацебо; в 6 других исследованиях выявлена незначительная тенденция в сторону снижения показателей смертности от рака при приема аспирина (ОР 0,53-0,83), тогда как исследование Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study продемонстрировало небольшое увеличение частоты случаев смерти от рака в группе пациентов, принимавших аспирин. Объединенный анализ данных всех исследований с учетом 674 случаев смерти от рака показал, что у пациентов в группе аспирина риск смерти от рака был на 21% ниже по сравнению с таковым у пациентов группы плацебо (ОР 0,79; 95% ДИ 0,68-0,92).

Еще одним открытием стало то, что профилактический эффект аспирина был очевидным в основном в отношении смертности от злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (ОР 0,46; 95% ДИ 0,27-0,77) и менее выраженным в случае злокачественных новообразований другой локализации (ОР 0,76; 95% ДИ 0,54-1,08). Эффект был достоверно выраженным для большинства видов новообразований с локализацией в ЖКТ, а не только колоректального рака, как считалось ранее. Помимо снижения риска смерти от колоректального рака, подобная тенденция отмечалась в отношении рака пищевода и поджелудочной железы.

Длительное наблюдение за 12 659 пациентами, принимавшими участие в 3 исследованиях, продемонстрировало протекторный эффект аспирина. В течение 20-летнего периода было зарегистрировано 1634 случая смерти от рака, при этом у пациентов, принимающих аспирин, на 20% снижался риск смерти от солидных опухолей (ОР 0,80; 95% ДИ 0,72-0,88) по сравнению с данным показателем у пациентов в группе плацебо; риск смерти по причине новообразований ЖКТ в последней группе был выше на 35%. Среди злокачественных новообразований других локализаций у пациентов в группе аспирина значительно ниже была только частота случаев смерти от рака легких (ОР 0,71; 95% ДИ 0,58-0,89), результаты по другим видам онкопатологии исследователи оценить не смогли из-за незначительного количества заболеваний в контрольной группе.

Исследователи предполагают, что механизм, посредством которого аспирин снижает смертность от рака, не связан с агрегацией тромбоцитов, поскольку другие антитромбоцитарные препараты не показали подобного действия. Вероятно, объяснить этот феномен можно ингибированием циклооксигеназы-2 и другими проапоптотическими эффектами, принимающими участие на ранних этапах развития рака.

Исследователи предупреждают, что, прежде чем сделать вывод о химиопрофилактических свойствах аспирина, необходимы дополнительные исследования. Однако уже сегодня можно утверждать, что ежедневный прием аспирина может быть полезным в терапии пациентов высокого онкологического риска.

Rothwell P.M. et al.
Lancet 2010; DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1.

Подготовила ***Ольга Татаренко***