

Роль аспірина в химиопрофілактике злокачественных новообразований



Злокачественные опухоли относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. Риск развития онкологической патологии у среднестатистического жителя экономически развитой страны составляет около 40%. Так, в Европе ежегодно регистрируется 3,2 млн новых случаев злокачественных новообразований, а в США этот показатель равен 1,5 млн. Значительные масштабы проблемы делают весьма актуальным поиск эффективных стратегий, направленных на предупреждение онкологических заболеваний. Однако, несмотря на впечатляющие успехи, достигнутые в области химиотерапии рака, его химиопрофилактика в течение длительного времени практически не разрабатывалась.

Ситуация стала меняться по мере накопления доказательств того, что длительный прием низких доз аспирина уменьшает риск некоторых видов злокачественных новообразований, особенно гастроинтестинальной локализации. В частности, это было установлено на ряде животных моделей, в которых аспирин, ингибируя циклооксигеназу (ЦОГ) и снижая продукцию простагландинов, а также прочих медиаторов воспаления, предупреждал возникновение рака. Следует, однако, отметить, что экстраполяция экспериментальных данных на особенности канцерогенеза у человека требует известной осторожности. Иными словами, доклинические работы, определяя вектор научных приоритетов, все же не могут предоставить безусловных доказательств способности аспирина уменьшать риск развития солидных опухолей.

Большой интерес вызывают обсервационные исследования, выявившие существование обратной зависимости между частотой приема аспирина и онкологической заболеваемостью. Тем не менее результаты этих работ также неоднозначны. Во-первых, обсервационные исследования не могут корректно оценить влияние препарата, который пациент принимал в прошлом, на риск того или иного события в будущем. Во-вторых, по данным методологически безупречных наблюдений, аспирин воздействует на возникновение опухолей в гораздо меньшей степени, чем это представлялось ранее. В-третьих, нужно учитывать, что взаимосвязь между антиагрегантами и канцерогенезом, вероятно, имеет более сложный характер. Во всяком случае, согласно V. Segebguanu и соавт. (2010) прием прасугреля ассоциируется с увеличением риска возникновения новых случаев злокачественных заболеваний. Таким образом, окончательно определить место аспирина в профилактике онкологической патологии способны только рандомизированные плацебо-контролируемые клинические испытания.

В 2011 г. P. Rothwell и соавт. (2011) был проведен анализ индивидуальных результатов нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивались эффекты длительного ежедневного приема аспирина с целью профилактики сердечно-сосудистых событий. Анализ включал данные 8 клинических испытаний, в каждом из которых длительность наблюдения составляла ≥ 4 лет. Общее количество участников составило 25 570 человек (группа плацебо $n=11 535$ /группа аспирина $n=14 035$), при этом смерть, обусловленную онкологической патологией, регистрировали в 674 случаях.

У лиц, принимавших аспирин, отмечалось снижение смертности, обусловленной онкологической патологией, на 21% (объединенное отношение шансов 0,79; 95% доверительный интервал 0,80-0,92; $p=0,003$). Анализ индивидуальных данных 7 исследований с общим числом наблюдений 23 535 и 657 смертельными исходами, вызванными всеми солидными опухолями, показал, что благоприятный эффект аспирина был особенно выражен спустя 5 лет его непрерывного приема и составлял 34% (отношение рисков 0,66; 95% ДИ 0,50-0,87; $p=0,003$). Кроме того, происходило достоверное уменьшение смертности от онкологической патологии желудочно-кишечного тракта (ОР 0,46; 95% ДИ 0,27-0,77; $p=0,003$). Профилактический эффект аспирина становился отчетливее, если длительность

его приема составляла $\geq 7,5$ года (для всех солидных опухолей — ОШ 0,69; 95% ДИ 0,54-0,88; $p=0,003$; для опухолей желудочно-кишечного тракта — ОШ 0,41; 95% ДИ 0,26-0,66; $p=0,0001$). Время, необходимое для реализации профилактического действия препарата, зависело от локализации злокачественного новообразования. Так, чтобы предотвратить опухоль пищевода, поджелудочной железы, легкого и головного мозга, аспирин следовало принимать около 5 лет. Напротив, химиопрофилактика рака желудка и предстательной железы требовала более длительного назначения аспирина. Помимо того, эффективность данного средства определялась и гистологическими особенностями опухоли. В частности, среди разных типов рака легкого и пищевода превентивное действие аспирина удалось доказать лишь для аденокарцином, снижение 20-летнего риска смерти от которых было выражено наиболее ярко (ОР 0,66; 95% ДИ 0,56-0,77, $p<0,0001$). Эффективность препарата не зависела от дозы (>75 мг), пола, статуса табакокурения, однако оказалась связанной с возрастом пациентов: у лиц ≥ 65 лет абсолютное снижение 20-летнего риска смерти от рака достигало 7,08% (95% ДИ 2,42-11,74%).

NB! Анализ P. Rothwell и соавт. впервые представил доказательства того, что длительный прием низких доз аспирина уменьшает смертность от наиболее распространенных злокачественных новообразований, при этом выявленные закономерности прослеживаются в разных обследованных популяциях.

Следовательно, можно ожидать, что широкое назначение аспирина будет способствовать улучшению выживаемости при различной онкологической патологии. Если клиническая значимость аспирина как средства, снижающего смертность от широкого спектра солидных опухолей, выяснена пока лишь в самых общих чертах и требует как дальнейшего подтверждения, так и патогенетического обоснования, то роль аспирина в профилактике КР изучена гораздо детальнее.

Как известно, среди прочих злокачественных новообразований КР по уровню летальности занимает второе место, ежегодно обуславливая смерть почти полумиллиона человек в мире. Улучшения выживаемости при КР можно добиться с помощью его раннего выявления, для чего необходимо проводить скрининговые обследования не только лиц, принадлежащих к группе высокого риска, но и взрослой популяции в целом. Однако такой подход ложится тяжким бременем даже на развитую экономику и, следовательно, для большинства стран неприемлем. Альтернативой массовому скринингу может служить химиопрофилактика КР, которая показана лицам с отягощенной наследственностью либо наличием этой опухоли в прошлом. Так, в ряде экспериментальных работ и эпидемиологических исследований было показано, что аспирин и некоторые другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) снижают риск развития колоректальных аденом и КР. Впоследствии эти результаты подтвердились в 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, показавших профилактический эффект аспирина не только у лиц, предрасположенных к КР, но и у людей со среднепопуляционным риском его возникновения. Примечательно,

что превентивное действие аспирина оказалось настолько отчетливым, что исследование R. Sandler и соавт. (2003) было решено завершить досрочно. Тем не менее в исследованиях Physicians' Health Study и Women's Health Study не удалось продемонстрировать способности данного препарата уменьшать риск КР. Хотя эти исследования проводились исключительно среди медицинских работников и, следовательно, не отражали закономерностей, присущих общей популяции, все же нужно указать на ряд объективных проблем, препятствующих официальному признанию аспирина как средства химиопрофилактики КР. В частности, до сих пор не установлены минимально эффективная доза данного препарата, а также длительность приема, необходимая для реализации его профилактического действия.

Чтобы разрешить эти вопросы, ...

...F. Din и соавт. (2010) было проведено популяционное исследование типа «случай—контроль» SOCCS (Study of Colorectal Cancer in Scotland).

Профилактический эффект аспирина носил дозозависимый характер. Так, снижение риска КР было наиболее отчетливым у больных, принимавших >525 мг препарата в неделю (эквивалент >75 мг/сут)...

... (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,41-1,05; $p=0,004$ для тенденции).

В исследование было включено 5186 лиц (группа плацебо — $n=2907$ /основная группа — $n=2279$ человек). В основную группу относили тех лиц, которые принимали >4 таблеток НПВП в неделю на протяжении >1 мес, при этом учитывали прием следующих категорий НПВП: аспирин в низкой дозе (75 мг); прочих НПВП; анальгетиков. Все обследованные заполняли вопросники, оценивавшие характер питания и образа жизни. Кумулятивная доза аспирина (таблетка-год) учитывала количество средства в 1 таблетке (75 мг) и длительность терапии: при этом 1 таблетка-год означала ежедневный прием 75 мг препарата на протяжении 1 года. ОШ вычисляли с помощью логистических регрессионных моделей, вводя поправки на сопутствующие факторы. Влияние НПВП на общую смертность и смертность, обусловленную КР, оценивали посредством лог-рангового критерия и модели Кокса пропорционального риска.

Среди лиц основной группы низкие дозы аспирина принимали 354 человека (15,5%), при этом в роли контроля для них выступали 526 лиц из группы сравнения (18,1%).

Однако протекторное действие аспирина сохранялось и при назначении 75 мг/сут препарата (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,66-0,95). При этом удвоение суточной дозы не приводило к пропорциональному снижению риска КР. Этот результат может служить свидетельством профилактической эффективности самых низких доз аспирина. Впрочем, выявленную дозозависимость интерпретировать достаточно сложно, поскольку количество участников, получивших ≥ 2 таблетки по 75 мг препарата, было невелико. Прочие НПВП также снижали риск КР на 26% (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,60-0,90; $p=0,003$). Профилактический эффект НПВП нельзя было объяснить их обезболивающим действием, поскольку анальгетики на риск КР никакого влияния не оказывали.

Прослеживалась обратная зависимость между частотой возникновения КР и длительностью приема низких доз аспирина, прочих НПВП и анальгетиков, причем сила этой взаимосвязи существенно возрастала спустя >10 лет непрерывного лечения. Тем не менее прием 75 мг/сут аспирина или прочих НПВП на протяжении даже года вызывал редукцию риска на 16% (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,59-1,18, $p < 0,05$) и 18% (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,66-1,03, $p < 0,05$) соответственно. Назначение аспирина приводило к снижению риска КР на 22% (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,65-0,92; $p = 0,004$) уже через год после начала терапии. Профилактический эффект препарата возрастал с увеличением длительности лечения ($p = 0,004$ для тенденции). Изучение кумулятивной дозы подтвердило снижение риска КР на 31% после 5-летнего приема аспирина (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,50-0,96, $p < 0,05$).

Гендерный анализ показал, что аспирин обладает профилактическими свойствами по отношению к КР у лиц обоих полов.

Дозозависимость профилактического действия аспирина не зависела от пола...

...однако статистической значимости данный эффект достигал лишь у мужчин. Возможно, это объясняется тем, что мужчин, получавших с кардиопротекторной целью 75 мг/сут аспирина, было больше.

Обратная взаимосвязь между приемом прочих НПВП и риском КР была обнаружена только у женщин.

НПВП не влияли ни на общую смертность (ОР 1,11; 95% ДИ 0,94-1,33; $p = 0,22$), ни на выживаемость при КР (ОР 1,01; 95% ДИ 0,83-1,23; $p = 0,93$).

Исследование F. Din и соавт. позволило установить, что у лиц, принадлежащих к общей популяции, возникновение КР можно предупредить низкими дозами аспирина (75 мг/сут), прием которого должен продолжаться не менее 5 лет. Следовательно, если врач назначает аспирин с целью кардиопротекции, он тем самым одновременно осуществляет и химиопрофилактику КР.

Накопленные к настоящему времени данные о превентивном действии аспирина на возникновение КР требуют всестороннего осмысления и систематизации. С этой целью 30 августа 2011 г. в рамках Европейского конгресса кардиологов при поддержке компании Bayer HealthCare Pharmaceuticals состоялся сателлитный симпозиум, на котором прозвучали доклады ведущих экспертов в области химиопрофилактики КР.

Доклад Р. Patrignani (Университет Д'Аннуцио, Кьети, Италия) «Подавление циклооксигеназы и не только: новый патогенетически обоснованный подход к профилактике?» был посвящен предупреждению КР с позиций блокады функциональной активности ЦОГ. Сравнительно недавно было установлено, что избыточная продукция тромбоксана (Тх) А₂, опосредуемая активностью тромбоцитарной ЦОГ-1, свойственна и для опухолевых процессов в толстом кишечнике. Это подтверждается и клиническими наблюдениями, и экспериментальными данными.

Как было установлено на экспериментальной модели семейного аденоматозного полипоза кишечника (САПК), для данной патологии свойственно увеличение ЦОГ-1-зависимого синтеза тромбоцитарного ТхА₂. Ведущую роль ЦОГ-1 в канцерогенезе подтверждают эксперименты на животных. Так, у обезьян подавление ЦОГ ассоциируется с уменьшением количества аденом, спонтанно возникающих в кишечнике. Аналогично этому у мышей с нокаутом ЦОГ-1 образование толстокишечных полипов снижено на 80-90%, причем и у молодых (4-месячных), и у более старых (6-8-месячных) особей, продолжительность жизни которых возрастает.

Приведенные данные согласуются с результатами исследований, в которых больным САПК осуществляли лекарственную блокаду ЦОГ-1. Так, назначение этим пациентам сулиндака и целекоксиба вызывало обратное развитие заболевания.

Интересно, что по результатам 8 исследований (когортных и типа «случай-контроль») у лиц, длительно получавших аспирин либо другие НПВП, риск развития колоректальных аденом уменьшается на 30-50%.

Соответственно в 17 из 18 эпидемиологических исследований было продемонстрировано почти двукратное снижение риска рака толстого кишечника на фоне регулярного приема НПВП (в том числе аспирина). Следует, однако, отметить, что противоопухолевые свойства препарата этой группы требуют подтверждения в рандомизированных клинических испытаниях, где в качестве первичной конечной точки будет выступать КР.

НВ! К настоящему времени накопилось достаточно экспериментальных и клинических данных, которые указывают на важную — возможно, ведущую — роль простаноидов, а следовательно и функциональной активности обеих изоформ ЦОГ, в формировании рака толстого кишечника. Эти представления обосновывают применение аспирина в целях профилактики данного заболевания у лиц, входящих в группу риска.

Как теоретически, так и практически важным аспектом антибластомных эффектов аспирина служит вопрос об особенностях его дозирования. Общеизвестно, что этот препарат обладает по меньшей мере тройным действием: антиагрегантным, анальгетическим и противовоспалительным. Перечисленные эффекты аспирина дозозависимы и определяются плазменной концентрацией ацетилсалициловой кислоты, а также ее менее активного метаболита — салицилата. Антиагрегантное действие требует приема 75 мг/сут препарата, причем пиковая концентрация ацетилсалициловой кислоты в плазме крови составляет около 7 мкмоль/л, а салицилата — 15 мкмоль/л. Анальгетический эффект аспирина реализуется в дозе 325-600 мг 4-6 раз в день, что обеспечивает возрастание пиковых уровней ацетилсалициловой кислоты и салицилата плазмы до 28-80 и 500 мкмоль/л соответственно. Наконец, противовоспалительное действие лекарственного средства проявляется при назначении 1200 мг 4-6 раз в день, при этом плазменная концентрация ацетилсалициловой кислоты достигает 142 мкмоль/л, тогда как салицилата — 2500 мкмоль/л. Максимально выраженная (≈100%) блокада функциональной активности тромбоцитарной ЦОГ-1 наступает на фоне приема низких доз аспирина. Иными словами, 75-100 мг аспирина, назначаемого в течение суток однократно, необратимо подавляет главным образом ЦОГ-1, а значит, и функцию тромбоцитов в целом. В этих же дозах препарат обеспечивает наиболее существенное снижение частоты сосудистых событий (ОШ 1,5). Риск желудочно-кишечного кровотечения при приеме низких доз аспирина сравнительно невелик (ОШ < 2,5), однако увеличение дозы свыше 100 мг сопровождается его двукратным приростом.

Поскольку снижение заболеваемости КР и уменьшение смертности от него достигается при назначении низких («антиагрегантных») доз аспирина, можно сделать вывод, что противоопухолевое влияние данного препарата опосредуется в основном через подавление функции тромбоцитарной ЦОГ-1 и закономерное угнетение продукции ТхА₂. Иными словами, способность аспирина предупреждать развитие рака толстого кишечника имеет в своей основе тот же механизм, что и кардиопротекторное действие низких доз этого лекарственного вещества, т. е. антиагрегантный эффект.

Значимость блокады (ацетилирования) ЦОГ-2 в реализации антибластомного действия аспирина представляется спорной. Так, инактивация ЦОГ-2 действительно приводит к увеличению синтеза липоксигенов, обладающих антипролиферативной и противовоспалительной активностью. В то же время используемые для профилактики дозы (до 100 мг) и кратность приема (1 р/сут) аспирина явно недостаточны для необратимого подавления функции ЦОГ-2, тем более, что сродство препарата к ЦОГ-1 тромбоцитов превышает таковое к ЦОГ-2 моноцитов в 60 раз.

В заключение необходимо подчеркнуть, что профилактическое действие аспирина в отношении атеротромбоза и КР свидетельствует о патогенетической общности таких столь анатомически и клинически разных процессов, как артериальный тромбоз и образование толстокишечных аденом: в их основе лежит патологическая репарация, опосредованная активностью тромбоцитов.

С. Patrino (Медицинская школа Католического университета, г. Рим, Италия) выступил с докладом «Детерминанты вариабельности индивидуальной реакции на низкие дозы аспирина при различных патологических состояниях». Одной из клинически важных проблем, интенсивно изучаемых в последнее время, является резистентность к терапевтическому действию низких доз аспирина. Как известно, в диапазоне этих доз (до 100 мг) между количеством принимаемого внутрь аспирина и степенью подавления функциональной активности тромбоцитарной ЦОГ-1, о которой судят по экскреции ТхВ₂, существует лог-линейная зависимость.

НВ! На здоровых добровольцах было показано, что в остром тесте пероральное назначение 100 мг/сут аспирина приводит к абсолютной (100%) блокаде синтеза ТхА₂.

Вместе с тем показано, что у здоровых лиц, принимавших аспирин в суточной дозе 30 мг, выраженность кумулятивной блокады синтеза ТхА₂ зависит от длительности приема аспирина: к концу первой недели наблюдается полное подавление продукции ТхА₂, однако уже через месяц он ресинтезируется, причем спустя 2 недели плазменная концентрация ТхВ₂ возвращается к исходной. Напротив, экскреция 6-кето-PGF_{1α} на фоне приема аспирина никаких изменений не претерпевает (Р. Patrignani et al., 1982). Следовательно, низкие дозы аспирина, во-первых, не обладают ингибирующим влиянием на ЦОГ-2, а во-вторых, блокируют ЦОГ-1 лишь временно.

Результаты, полученные Р. Patrignani и соавт. (1982), важны для расшифровки причин аспирино-резистентности, которая — с эвристической точки зрения — до сих пор остается «черным ящиком». Известно 2 группы факторов, ответственных за неполноценность блокады тромбоцитарной ЦОГ-1, — ситуативные и конститутивные. К ситуативным относят отсутствие у пациента должной приверженности к проводимой терапии, а также сопутствующий прием ибупрофена или напроксена. Конститутивные факторы, встречающиеся чаще, включают ускоренный ресинтез ЦОГ-1 либо нарушение ее ацетилирования под влиянием тромбоцитарных гидропероксидов.

Характеризуя аспирино-резистентность, следует учитывать, что аспирин ацетилирует ЦОГ-1 не только в циркулирующих тромбоцитах, но и в их костномозговых предшественниках — мегакариоцитах. Наличие у препарата двойной мишени для реализации антиагрегантного действия объясняет, почему после отмены его длительного (3-8 нед) приема восстановление синтеза ТхА₂ проходит 2 фазы: начальную (со 2-х по 3-и сутки, плазменный уровень ТхВ₂ увеличивается от 0 до 30% исходного) и завершающую (с 3-х по 4-6-е сутки, плазменный уровень ТхВ₂ достигает 100% исходного). Было установлено, что начальная фаза определяется ресинтезом ЦОГ-1 в мегакариоцитах (ацетилирование в них зависит от биодоступности аспирина). Напротив, завершающая фаза обусловлена полным обновлением тромбоцитарной ЦОГ-1, ацетилирование которой является необратимым процессом с кумулятивным эффектом и определенным порогом насыщения.

Особый интерес представляют антиагрегантные эффекты аспирина при эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) — миелопролиферативном заболевании, характеризующемся очерченной морфологической картиной, повышенным риском тромбогеморрагических осложнений и склонностью к лейкемической либо фибротической трансформации. У пациентов с ЭТ существенно увеличен биосинтез ТхА₂, поэтому даже на фоне приема аспирина плазменная концентрация этого вещества у них выше, чем у лиц контрольной группы.

С этой точки зрения представляются перспективными следующие альтернативы: повышение дозы аспирина; увеличение кратности приема аспирина; замена аспирина другим антиагрегантным препаратом. Один из таких подходов был изучен Р. Pascale и соавт. (2011), которые оценили у больных ЭТ влияние на плазменный уровень ТхВ₂ разных режимов

Продолжение на стр. 56.

Роль аспирина в химиопрофилактике злокачественных новообразований



Продолжение. Начало на стр. 54.

дозирования аспирина. Оказалось, что назначение в один прием 200 мг/сут кишечнорастворимой формы аспирина снижает концентрацию TxB_2 с 17 до 8 нг/мл, тогда как та же доза препарата, разделенная на 2 приема, приводит к практически полному подавлению синтеза этого вещества.

Однако ЭТ не единственное заболевание, для которого характерно быстрое восстановление активности ЦОГ-1. К такой патологии также относятся сахарный диабет и атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы разной локализации, что объясняют частым наличием у этих больных избыточной массы тела, изменяющей фармакокинетику аспирина. Кроме того, сахарному диабету присуще ускоренное обновление пула мегакариоцитов.

M. Hull (Лидский институт молекулярной медицины, Университет г. Лидса, Великобритания) в докладе «Обладает ли аспирин благоприятным действием на желудочно-кишечный тракт?» осветил доказательную базу применения аспирина для профилактики КР.

(AFPPS, CALGB, ukCAP, APACC), в которых изучалась способность аспирина предупреждать образование полипов. Все исследования ($n=2967$) подтвердили наличие у аспирина, назначаемого в дозах 81-325 мг/сут, профилактического эффекта (объединенный ОР 0,83, ДИ 0,72-0,96). В ряде обсервационных исследований (когортных и типа «случай-контроль», 77 тыс. участников) оценивалось влияние аспирина и других НПВП на риск развития КР. Согласно совокупному результату этих исследований аспирин способен предупреждать рак толстого кишечника (ОР 0,80, ДИ 0,73-0,87). Этот вывод был уточнен после анализа данных 2 рандомизированных испытаний, изучавших эффекты длительного приема аспирина, — UK-TIA (300-1200 мг/сут аспирина на протяжении 1-7 лет) и British Doctors Aspirin (500 мг/сут в течение 5 лет). Оказалось, что через 10-14 лет после рандомизации снижение риска составляло 26% (95% ДИ 12-56%), причем профилактическое действие аспирина реализовалось только при длительном (≥ 5 лет) приеме.

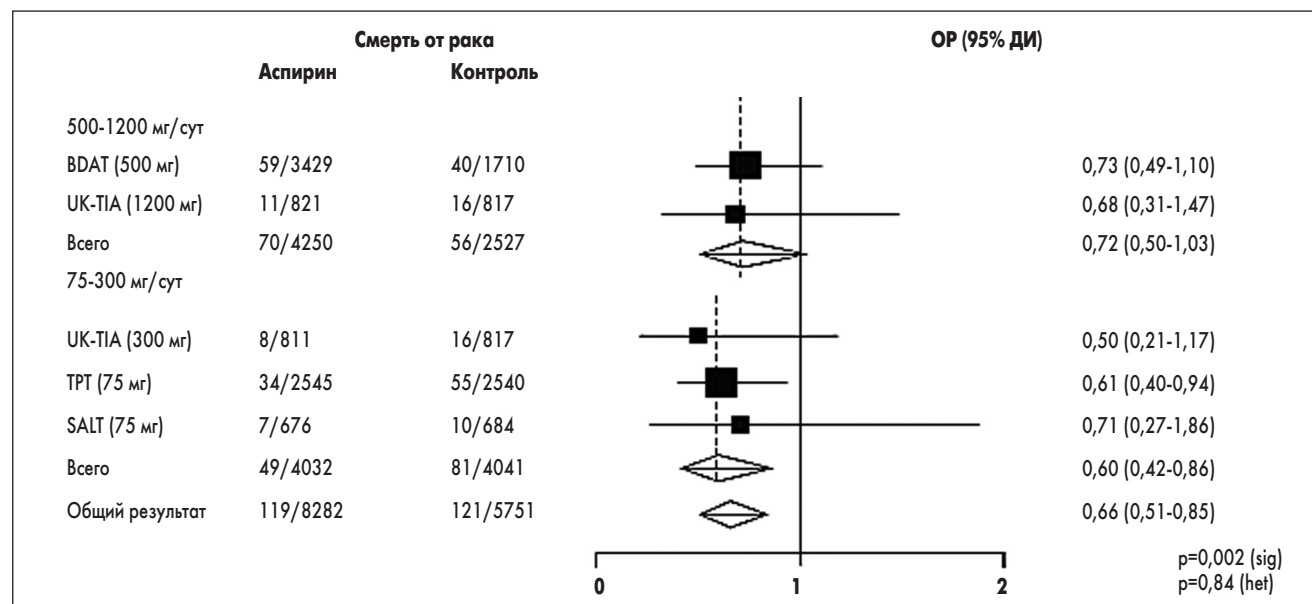


Рис. 1. Метаанализ эффективности аспирина в снижении риска смерти от колоректального рака в рандомизированных контролируемых исследованиях

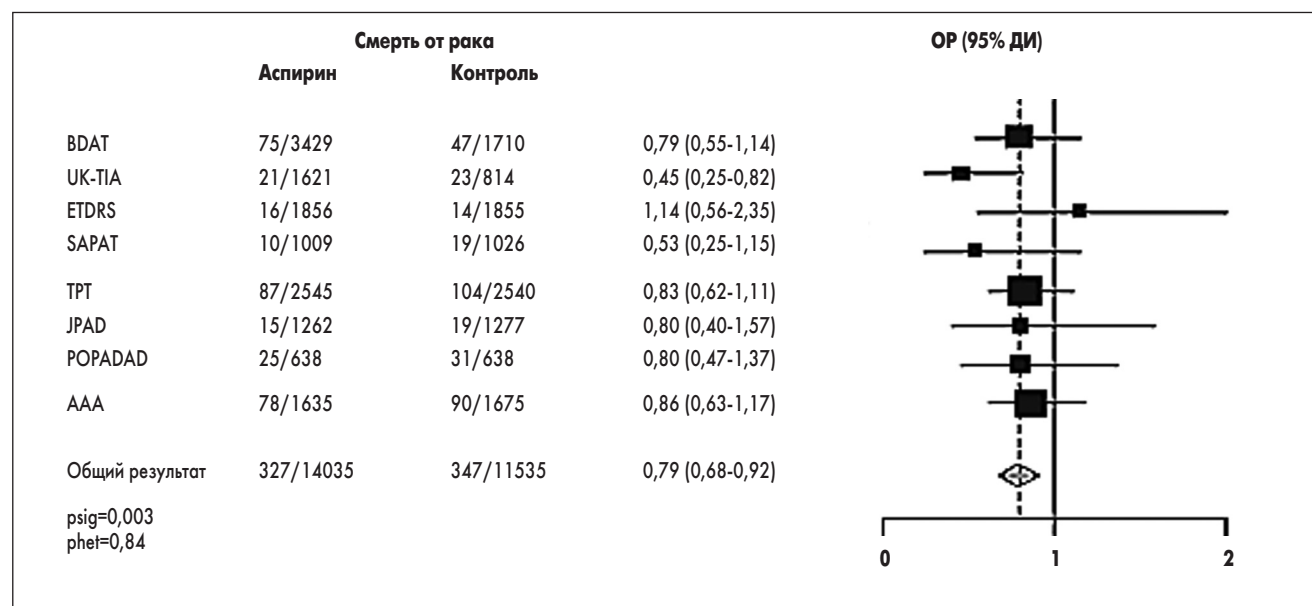


Рис. 2. Метаанализ эффективности аспирина в снижении смерти от колоректального рака при использовании во всех приемлемых рандомизированных контролируемых исследованиях

Примечание. Результаты исследований представлены как p/N , где p — количество смертей от рака, N — число пациентов в группе терапии.

Важной особенностью КР является его взаимосвязь с воспалительными заболеваниями толстого кишечника. Отчасти это объясняется канцерогенными свойствами медиаторов воспаления (iNOS, MIF, IL-6, NFκB и др.) и активированных тромбоцитов.

Сказанное выше обосновывает целесообразность назначения аспирина для предупреждения рака толстого кишечника. С целью проверки этой гипотезы были проведены 4 клинических испытания

Данные двух метаанализов эффективности аспирина в снижении риска смерти от КР представлены на рисунках 1 и 2.

В целом, однако, приходится констатировать, что научное обоснование, которое бы позволило рекомендовать ту или иную дозу аспирина для предупреждения КР, пока отсутствует.

Подготовил **Глеб Данин**

КОММЕНТАРИЙ СПЕЦИАЛИСТА

Профилактика колоректального рака — новое показание для аспирина?



Комментарий руководителя отдела сердечной недостаточности Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора **Леонида Георгиевича Воронкова**

— Представленный обзор содержит достаточно убедительные клиничко-эпидемиологические и экспериментальные данные о роли подавления тромбоцитарной ЦОГ-1 в снижении риска железистых новообразований толстого кишечника.

Достаточно ли этих данных для формирования нового показания к приему ацетилсалициловой кислоты (АСК) и, соответственно, популяционной стратегии ее длительного использования по новому назначению? На мой взгляд, на данный вопрос пока может существовать лишь один ответ — отрицательный, что мотивировано следующим:

1. Отсутствуют данные специально спланированных рандомизированных испытаний превентивной эффективности АСК в отношении раковых заболеваний с использованием метода двойного слепого контроля, наличие которых является обязательным для формирования современных рекомендаций медицинского характера.

2. Не представлены данные о соотношении противоопухолевой эффективности и безопасности приема АСК, предполагающие сопоставление частоты возникновения кровотечений различной локализации и их выраженности, с одной стороны, и числа предотвращенных случаев рака — с другой, в испытуемых группах.

3. Наличие у аспирина дозозависимого антибластомного эффекта требует тщательной оценки соотношения «риск геморрагий/риск новых случаев рака» в сравниваемых группах пациентов применительно к различным дозировкам аспирина, диапазон которых в представленных исследованиях колебался от 75 до 1200 (!) мг/сут. Важно помнить, что дозозависимый характер превентивного в отношении возникновения опухолей эффекта аспирина таит в себе потенциальную «ловушку» в виде соблазна получить максимальную профилактическую пользу от его применения путем использования более высоких его дозировок, сопряженных с возрастанием риска кровотечений. Последнее тем более актуально с учетом того обстоятельства, что основной потенциальной «мишенью» для аспиринопрофилактики колоректального рака (КР), скорее всего, должны стать лица пожилого и старческого возраста, которым наряду с повышенным риском КР присуща экспоненциальная зависимость между возрастом и риском кровотечений из желудочно-кишечного тракта на фоне антитромбоцитарной терапии.

Иной является ситуация у пациентов высокого кардиоваскулярного риска, длительный прием которых аспирина по безусловным показаниям (существенное превышение клинической пользы над риском геморрагических осложнений) будет сопровождаться своего рода бонусом в виде определенного снижения риска КР. Последнее обстоятельство может на новом уровне актуализировать выбор аспирина в качестве антитромбоцитарного средства первой линии у таких пациентов. При этом с учетом вышеупомянутого дозозависимого антибластомного эффекта аспирина из трех доминирующих в настоящее время на рынке стандартных малых доз АСК (75, 81 и 100 мг) последняя из них (Аспирин Кардио в дозировке 100 мг) выглядит более предпочтительной.

Вопрос же о целесообразности широкого использования АСК для снижения риска КР значительно более сложен и требует точной оценки соотношения профилактической эффективности и клинической безопасности этого подхода. Очевидно одно: «критическая масса» накопленных к сегодняшнему дню данных о противоопухолевом потенциале аспирина свидетельствует в пользу необходимости проведения масштабного рандомизированного плацебо-контролируемого испытания, специально спланированного для подтверждения либо опровержения версии о появлении нового показания к его назначению, состоящего в первичной профилактике КР.