

Безопасность и эффективность ацетилсалициловой кислоты при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с коморбидными заболеваниями. Возможности лечения при COVID-19

О.А. Цветкова✉, ORCID: 0000-0001-6546-3450, oatsvetkova@mail.ru

О.О. Воронкова, ORCID: 0000-0002-4705-8037, voronkova.oo@gmail.com

Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний ацетилсалициловой кислотой (АСК) является очень важным вопросом. АСК обеспечивает предотвращение преждевременной смерти, торможение прогрессирования и достижение частичного регресса атеросклероза коронарных артерий, предупреждение клинических осложнений и обострений болезни, уменьшение количества случаев и сроков госпитализации. Назначение АСК явилось тем важным методом, который оказал большое влияние на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, что связано с двумя факторами: увеличением продолжительности жизни населения Земли в целом и стойким лидированием ишемической болезни сердца и мозгового инсульта как ведущих причин смерти, инвалидности и потери трудоспособности. Обсуждаются патогенетические аспекты назначения АСК. Наиболее распространенной лекарственной формой низкодозовых (нд) препаратов АСК для профилактики является кишечнорастворимая таблетка – 80,6% в структуре препаратов ндАСК. Низкодозовые АСК представлены в основном в виде монопрепаратов (84,4%), содержащих в качестве активного действующего вещества только АСК, чаще всего в дозе 100 мг. Однако побочные действия АСК ограничивают ее прием. Это обусловлено также большой частотой коморбидных заболеваний, таких как бронхиальная астма и язвенная болезнь желудка. В статье обсуждаются вопросы назначения АСК и возможностей лечения больных с сопутствующей бронхиальной астмой, язвенной болезнью желудка и ожирением. Распространенность гастродуоденальных повреждений была значительно ниже при применении АСК с кишечным покрытием, чем при применении буферной АСК. Продемонстрировано, что эндоскопические поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области были значительно менее вероятны при применении АСК с кишечным покрытием (100 мг/сут), чем при применении обычной АСК, и оценка поражения при применении АСК с кишечным покрытием была аналогична оценке плацебо без АСК. В свете пандемии COVID-19 обсуждается вопрос о возможностях включения АСК в схему лечения данной инфекции.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, COVID-19, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка, ожирение

Для цитирования: Цветкова О.А., Воронкова О.О. Безопасность и эффективность ацетилсалициловой кислоты при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с коморбидными заболеваниями. Возможности лечения COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;(12):8–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-8-16>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety and efficacy of acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular diseases in combination with comorbid diseases. COVID-19 treatment options

Olga A. Tsvetkova✉, ORCID: 0000-0001-6546-3450, oatsvetkova@mail.ru

Olga O. Voronkova, ORCID: 0000-0002-4705-8037, voronkova.oo@gmail.com

Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Secondary prevention of cardiovascular disease with aspirin is a very important issue. Acetylsalicylic acid ensures the prevention of premature death, inhibition of progression and the achievement of partial regression of coronary atherosclerosis, prevention of clinical complications and exacerbations of the disease, reduction of the number of cases and the duration of hospitalization.

The most promising direction of modern cardiology is considered to be the prevention of cardiovascular diseases (CVD) and their complications (CVD). This is due to two factors: an increase in the life expectancy of the world's population as a whole and the persistent leadership of coronary heart disease and brain stroke as the leading causes of death, and disability. The pathogenetic aspects of the administration of acetylsalicylic acid are discussed. The most common dosage form of low-dose (ld) preparations of acetylsalicylic acid (ASA) for preventive use is an intestinal-soluble tablet – 80.6% in the structure of ldASK preparations. Low-dose ASK preparations are mainly presented (84.4%) in the form of monopreparations containing only ASA as the active substance, most often at a dose of 100 mg. However, the side effects of aspirin limit drug intake. This is also due to the high frequency of comorbid diseases such as bronchial asthma and stomach ulcer. The article discusses the issue of prescribing acetylsalicylic acid and the possibility of treating patients with concomitant bronchial asthma, gastric ulcer and obesity. The prevalence of gastroduodenal lesions was significantly lower with intestinal-coated ASA than with buffered acetylsalicylic acid. It was demonstrated that endoscopic lesions of the gastroduodenal mucosa were significantly less likely when using intestinal-coated ASA (100 mg / day) than when using conventional acetylsalicylic acid, and the assessment of the lesion when using intestinal-coated ASA was similar to the assessment of placebo without acetylsalicylic acid. In addition, the issue of the possibility of including acetylsalicylic acid in the treatment regimen for COVID 19 is being discussed.

Key words: acetylsalicylic acid, clopidogrel, secondary prevention of cardiovascular diseases, COVID-19, bronchial asthma, gastric ulcer, obesity

For citation: Tsvetkova O.A., Voronkova O.O. Safety and efficacy of acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular diseases in combination with comorbid diseases. COVID-19 treatment options. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(12):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-8-16>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее перспективным направлением современной кардиологии считают профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений (ССО). Исключительно важным и широко обсуждаемым вопросом остается вторичная профилактика ССЗ ацетилсалициловой кислотой (АСК). Также широкое внедрение немедикаментозных методов в профилактику ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза, сахарного диабета (СД) за последние десятилетия позволило значительно снизить смертность от коронарных причин в развитых странах [1, 2].

При лечении пациентов с ИБС задачи стратегического плана решаются в рамках программы вторичной профилактики. К ним относятся: предотвращение преждевременной смерти, торможение прогрессирования и достижение частичного регресса атеросклероза коронарных артерий, предупреждение клинических осложнений и обострений болезни.

МЕСТО АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Совсем недавно решение о необходимости назначать АСК основывалось только на возрасте, в настоящее время данный подход пересмотрен, и для назначения АСК нужны более веские основания. Возраст не является показанием к назначению (применению) малых доз АСК. В этом случае риск от приема АСК (например, риск желудочно-кишечных кровотечений) не превышает потенциальную пользу [2].

Назначение АСК явилось тем важным методом, который оказал большое влияние на профилактику ССЗ и их осложнений, что связано с двумя факторами: увеличением продолжительности жизни населения Земли в целом и стой-

ким лидированием ИБС и мозгового инсульта как ведущих причин смерти, инвалидности и потери трудоспособности.

Использование лекарственных препаратов является одним из самых простых, доступных и эффективных подходов к профилактике ССЗ и ССО. Одно из наиболее значимых направлений в фармакологической профилактике – рациональное применение антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов. Этот вопрос хорошо изучен, но на уровне пациентов все еще остаются заблуждения.

Сегодня целесообразность широкого использования АСК для вторичной профилактики, т.е. у пациентов с высоким риском ССО, не вызывает сомнений. Показано, что АСК предотвращает ССО у 36 пациентов из 1 тыс., получающих аспирин в течение 2 лет [3].

В ретроспективном исследовании «случай – контроль», включавшем 3 137 пациентов с геморрагическим инсультом или субарахноидальным кровоизлиянием, АСК не увеличивал риск геморрагического инсульта и снижал риск субарахноидального кровоизлияния [3].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАЗНАЧЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Аспирин был создан в 1897 г. в Германии, это было новое слово в лечении ревматизма. Его тройной эффект идеально соответствовал лечению этой болезни. Препарат также использовали при различных болях, высокой температуре и простудных болезнях.

Все изменилось в 1971 г., когда английский фармаколог Джон Вейн расшифровал механизм действия аспирина. Профессор Вейн доказал, что аспирин угнетает синтез простагландинов (ПГ), принимающих самое широкое участие в воспалении, регуляции боли и температуры, а также, что особенно важно для сердечников, в свертывании крови.

Некоторые простогландины (ПГ) способствуют слипанию тромбоцитов и, соответственно, образованию тромбов, приводящих к инфарктам и инсультам. Аспирин, блокируя синтез ПГ даже в малых дозах, предупреждает развитие этих серьезнейших заболеваний. Понимая это, Дж. Вейн предложил использовать низкие дозы аспирина для профилактики образования тромбов в сосудах сердца. За прошедшие годы малые дозы аспирина спасли жизни многим миллионам людей, которые могли бы умереть от инфаркта или инсульта. За это открытие в 1982 г. Дж. Вейн получил Нобелевскую премию.

Малые дозы АСК в качестве антитромбоцитарного средства также эффективны, как и высокие (более 150 мг/сут), но вызывают меньше побочных эффектов. Ведь антиагрегационный эффект препарата связан с необратимой блокадой фермента ЦОГ-1 тромбоцитов и почти полным подавлением продукции тромбоксана А₂. Механизм действия АСК связан с необратимым воздействием на фермент циклооксигеназу 1 тромбоцитов, участвующую в синтезе тромбоксана А₂. Снижение образования тромбоксана А₂, взаимодействующего с тромбоксановыми и простагландиновыми рецепторами тромбоцитов, приводит к торможению их активации и привлечению их в зону повреждения сосудистой стенки.

АСК является одним из наиболее широко используемых антиагрегантных препаратов, применение которого лежит в основе большинства современных стратегий антитромботической терапии. АСК используется при остром коронарном синдроме (ОКС), а также для вторичной профилактики ССО. Особенностью фермента ЦОГ-1 является его чрезвычайно высокая чувствительность к действию АСК, которая в десятки раз превышает таковую у фермента ЦОГ-2, ответственного за реакции воспаления. В связи с этим в малых дозах АСК, блокируя только ЦОГ-1, преимущественно вызывает снижение продукции тромбоксана А₂, т. е. проявляет себя только как антиагрегант, но не как противовоспалительное средство.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Вторичная профилактика заключается в раннем выявлении заболеваний, предупреждении прогрессирования болезненного процесса и его возможных осложнений.

Во многих крупных исследованиях доказана необходимость назначения АСК в следующих случаях:

- перенесенный инфаркт миокарда,
- перенесенный инсульт,
- перенесенная операция аортокоронарного шунтирования,
- высокий риск развития инфаркта или ишемического инсульта.

Предыдущие систематические обзоры рандомизированных исследований АСК в сравнении с плацебо при вторичной профилактике транзиторной ишемической атаки (ТИА) или ишемического инсульта сообщили лишь об относительном снижении риска повторного инсульта

на 13%. Систематические обзоры исследований АСК в лечении госпитализированных пациентов с острым инсультом также сообщили о снижении на 13% краткосрочного риска повторного инсульта или внутримозгового кровоизлияния. Тем не менее ряд исследований показал гораздо более существенные преимущества срочной медицинской помощи АСК после ТИА или незначительного инсульта, при этом ранний риск повторного инсульта снижается на целых 80%, а также возможно снижение тяжести инсульта. Временной курс приема АСК не изучался ни в рандомизированных исследованиях, ни в последующих систематических обзорах. Поэтому был проведен объединенный анализ индивидуальных данных пациентов из всех доступных исследований АСК по сравнению с контролем после ТИА или ишемического инсульта [4–6].

Ценность этого исследования состоит в том, что при вторичной профилактике после ТИА и ишемического инсульта эффективность влияния АСК на риск ранних рецидивов была недооценена. Анализ показывает значительное снижение раннего риска всех инсультов, ишемического инсульта и острого инфаркта миокарда [7]. Также обнаружено, что большая часть ранней пользы АСК была обусловлена ранее не признанным снижением тяжести раннего рецидивирующего ишемического инсульта, что привело к снижению на 80–90% раннего риска инвалидизации или фатального рецидивирующего ишемического инсульта после ТИА и незначительного инсульта.

Срочное медикаментозное лечение существенно снижает риск раннего рецидива инсульта после ТИА и незначительного инсульта, а раннее применение АСК является ключевым вмешательством. Медицинские службы должны давать АСК как можно скорее, а общественное просвещение должно быть направлено на самостоятельное введение после незнакомых преходящих неврологических симптомов, наводящих на мысль об угрозе инсульта.

Английские ученые включили в систематический обзор и метаанализ рандомизированные клинические исследования (РКИ), найденные в базах данных PubMed, Embase и Cochrane Library Central Register of Controlled [4–6]. В каждое РКИ должны были входить не менее 1 000 пациентов без ССЗ, наблюдение за которыми продолжалось на протяжении как минимум 12 мес. Во всех исследованиях проводилось сравнение АСК с плацебо или отсутствием терапии.

Перед тем как рекомендовать АСК для постоянного приема, врач должен рассчитать риск ССЗ и сердечно-сосудистых событий и только в том случае, если этот риск настолько высок, что превышает риск потенциальных осложнений АСК, предложить этот препарат для длительного приема. АСК в профилактических целях принимается длительное время (как правило, всю жизнь). Наиболее частые осложнения и побочные эффекты связаны с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ): около 4% пациентов, принимающих АСК, отмечают проблемы с ЖКТ. Следует отметить, что распространенность развития язв, в т. ч. и кровоточащих, встречается реже.

Более того, АСК не влияет на вязкость (густоту) крови, т. е. она не делает ее жиже, она влияет на тромбоциты,

которые запускают процесс тромбообразования только в случае нарушения целостности эндотелия сосудов. В случае с атеросклерозом процесс тромбообразования запускается из-за разрыва бляшки, который воспринимается тромбоцитом как повреждение целостности сосуда.

Таким образом, в исследовании пытались выяснить, снижает ли ежедневный прием 100 мг аспирина частоту инфарктов и инсультов по сравнению с плацебо у пациентов с наличием от двух до четырех факторов риска ССЗ [3]. К факторам риска относили:

- повышенный уровень холестерина,
- курение,
- гипертонию,
- наличие ССЗ у ближайших родственников.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И КЛОПИДОГРЕЛА

Медикаментозная составляющая вторичной профилактики включает применение АСК, β-блокаторов: атенолола, метопролола, небиволола, соталола, тимолола, ингибиторов АПФ: каптоприла, эналаприла, квинаприла, лизиноприла, мозексиприла, периндоприла, рамиприла, цилазаприла, фозиноприла и др., гиполипидемических препаратов – статинов: ловастатина, симвастатина, аторвастатина кальция, правастатина, флувастатина.

В наши дни АСК – практически единственный антитромботический препарат, клиническая эффективность которого при вторичной профилактике подтверждена многочисленными контролируруемыми исследованиями и метаанализами [8–10]. Ингибирование циклооксигеназы сохраняется в течение 7–10 дней (продолжительность жизни тромбоцита). Существует различная индивидуальная чувствительность к АСК, однако клиническая диагностика и способы оценки этого параметра полностью не разработаны [11].

По сравнению с клопидогрелом АСК ассоциировалась со сниженным риском развития MACE (Major Adverse Cardiac Events – большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события) в течение одного года наблюдения среди пациентов с ишемическим инсультом. Эти данные, полученные в условиях реальной практики Тайваньской базой данных NHIRD (the National Health Insurance Research Database), поднимают вопрос о необходимости переоценки существующих терапевтических вариантов, связанных с антитромбоцитарными агентами, используемыми для вторичной профилактики инсульта [12–14].

Среди пациентов с первым в истории ишемическим инсультом вторичная профилактика инсульта с помощью клопидогрела была связана с более высокими показателями MACE, чем АСК. АСК была эффективнее во вторичной профилактике инсульта и лучше клопидогрела в снижении основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ишемического инсульта. Реальные данные свидетельствуют о необходимости переоценки существующих терапевтических возможностей вторичной профилактики инсульта с применением АСК в сравнении с клопидогрелом [11, 13, 15].

ОСНОВНЫЕ ДОЗЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Основными показаниями, при которых назначают АСК, являются:

- наличие стенокардии;
- вторичная профилактика при комплексном лечении сердечно-сосудистых заболеваний возникновения инфаркта миокарда, особенно если у больного были диагностированы СД, избыточный вес, вредные привычки (никотиновая и алкогольная зависимости), солидный возраст;
- профилактика инсультов;
- профилактика формирования и отрыва тромбов при наличии симптомов, наследственности или операционных вмешательств на сосудах, например ангиопластики, эндартерэктомии сонной артерии, шунтирования и т. д.;
- профилактическое лечение инсульта¹ [13].

Согласно современным международным рекомендациям все больные ИБС при отсутствии противопоказаний должны принимать АСК в дозе 75–150 мг/сут независимо от наличия кардиальных симптомов. Доказано, что назначение АСК больным стабильной стенокардией существенно снижает риск развития ССО (на 33–50%). Доза 100 мг также является самой распространенной (32,7%) при производстве комбинированных препаратов. Содержание АСК 75 мг встречается реже: 16,3% – в монопрепаратах, 27,1% – в комбинированных низкодозовых препаратах АСК (ндАСК) [3].

Подавление функции тромбоцитов сопровождается, по-видимому, угнетением тромбообразования, что проявляется уменьшением частоты тромботических осложнений атеросклероза. Длительное регулярное лечение АСК сопровождается снижением риска развития повторного инфаркта миокарда на 20–40%. Сравнительные исследования показали, что эффективность АСК в профилактике повторных инфарктов сравнима с таковой при назначении непрямых антикоагулянтов. АСК при назначении в раннем периоде после операции коронарного шунтирования снижает частоту тромбоза шунтов на 50%. В настоящее время доминирует точка зрения, согласно которой АСК следует принимать большинству больных ИБС для вторичной профилактики. Противопоказана АСК при язвенной болезни, геморрагических диатезах, индивидуальной непереносимости, почечно-печеночной недостаточности, в некоторых случаях при бронхиальной астме.

Существует мнение, что АСК способствует повреждению слизистой оболочки желудка, действуя на нее местно, из-за того, что она повышает кислотность, однако АСК действует системно: тормозит выработку специального простагландина, защищающего слизистую. Всасываясь в кровь и распределяясь по организму, АСК все равно будет тормозить простагландин. Важно, что это побочное действие и лечебный антитромботический эффект взаимосвязаны, в их основе – единый механизм действия АСК. Но поскольку риск кровотечения невысок (1,3–1,5%),

¹Тромбо АСС® (Thrombo ASS), инструкция по применению. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/thrombo_ass_863.

а полезный эффект несравнимо важнее, АСК остается лучшим средством для вторичной профилактики инфарктов и инсультов.

Кроме того, распространенность эндоскопической гастродуоденальной язвы, связанной с приемом низких доз аспирина (6,5%), в исследовании MAGIC была ниже, чем в других исследованиях [16]. Распространенность язв и эрозии составила 18 и 42% соответственно среди 101 японского пациента с ИБС. Гастродуоденальных повреждений было значительно меньше при применении аспирина с кишечным покрытием, чем при применении буферного аспирина. В ряде исследований обнаружили, что риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ был одинаковым у трех форм аспирина. H.G. Dammann et al. [17] продемонстрировали, что эндоскопические поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области были значительно менее вероятны при применении аспирина с кишечным покрытием (100 мг/сут), чем при применении обычного аспирина, а оценка поражения при применении аспирина с покрытием была аналогична оценке плацебо без аспирина [17].

Важно отметить, что пациенты с выраженным ожирением (индекс массы тела выше 40 кг/м²) нуждаются в большей дозе аспирина: им необходимо принимать 150 мг в день.

В современной кардиологической практике используется небольшое количество антиагрегантных препаратов, принадлежащих к нескольким химическим классам и имеющих различные рецепторные мишени и механизмы действия [9].

Применение АСК при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОИМпST) изучено в исследовании ISIS2 (International Studies of Infarct Survival) [10]. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 17 187 пациентам с предполагаемым ОИМпST назначались либо АСК в дозе 162,5 мг/сут в течение месяца, либо внутривенное введение стрептокиназы, либо оба вмешательства одновременно, либо назначалось только плацебо. В исследовании было зарегистрировано относительное снижение риска летального исхода от сердечно-сосудистых причин в течение ближайших 5 нед. на 21% у пациентов, получивших АСК, и на 40% у пациентов, получивших и АСК, и тромболитик. Значимое снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на фоне терапии АСК регистрировалось при дальнейшем наблюдении пациентов (в среднем на протяжении 15 мес.). Назначение АСК приводило к снижению риска развития нефатального инфаркта миокарда на 49% и нефатального инсульта на 46%. Назначение АСК предотвращало увеличение риска повторного инфаркта миокарда после тромболитической терапии. Важно отметить, что число сохраненных жизней на 100 пролеченных АСК пациентов растет с увеличением возраста больных (от 2,5 на 100 больных моложе 60 лет до 8 на 100 пролеченных старше 60 лет). Терапия АСК в исследовании ISIS2 приводила к увеличению числа малых кровотечений (2,5% против 1,9% в группе плацебо), но не ассоциировалась с ростом числа больших кровотечений и геморрагическо-

го инсульта. Любопытно, что терапия АСК была эффективной независимо от времени начала приема препарата, хотя наиболее целесообразным представляется раннее назначение антиагрегантной терапии больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST) [18–20].

Терапия АСК необходима пациентам, подвергшимся реваскуляризации. Назначение АСК после ангиопластики коронарных артерий приводило к снижению риска летального исхода, рестеноза или инфаркта миокарда в сравнении с плацебо [21]. Терапия АСК перед выполнением аортокоронарного шунтирования и сразу после него ассоциировалась с ранними сохраняющимся в течение всего наблюдения эффектом снижения риска тромбоза [21–23].

Метаанализ, объединивший 287 исследований, включающих 135 640 пациентов, получавших антиагрегантную терапию в сравнении с плацебо, и 77 000 пациентов, у которых сравнивались различные режимы антиагрегантной терапии, продемонстрировал значимое снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне терапии АСК у больных как групп высокого риска (перенесших инфаркт миокарда), так и со стабильной стенокардией, нарушением ритма, поражением периферических артерий [24, 25]. Следует отметить, что, помимо снижения риска смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, на фоне антиагрегантной терапии регистрировалось снижение риска тромбоэмболии ветвей легочной артерии на 25% [18, 26–28].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ COVID-19

COVID-19 представляет собой серьезную проблему для всего мира, вызывая огромные медицинские, социальные и экономические последствия. С патофизиологической точки зрения большая часть клинических последствий инфекции SARS-CoV-2 обусловлена повышенной вирусной инфекционностью и способностью вируса вызывать значительное повреждение дыхательных путей [29, 30].

SARS-CoV-2 также способен гиперактивировать местные и системные каскады воспаления, а также способствовать пагубному и прогрессирующему состоянию гиперкоагуляции и агрегации тромбоцитов, приводящему к микро- и макрососудистым тромботическим явлениям [31, 32].

Этот последний биномиум патологических событий, вызванных вирусной инфекцией, определяет так называемое состояние тромбовоспаления – событие, которое наблюдалось при других вирусных и невирусных инфекциях [33–35].

В настоящее время нет конкретных фармакологических рекомендаций по лечению COVID-19, хотя в настоящее время используются противовирусные, иммуномодулирующие, противовоспалительные и антитромботические средства, а другие препараты проходят клинические испытания [36, 37]. Следовательно, современные стратегии лечения должны быть перепрофилированы и направлены против каскада тромбообразования.

В связи с этим длительное применение АСК в качестве противовоспалительного и антитромботического средства было задокументировано на протяжении десятилетий [38]. В дополнение к противовоспалительному и антитромбоцитарному эффектам многие убедительные данные из *in vitro* и экспериментальных моделей подтверждают способность АСК снижать репликацию, размножение и инфекционность нескольких РНК-оболочечных вирусов, включая человеческий CoV-229E и MERS-CoV [39]. Кроме того, АСК улучшила выживаемость среди пациентов. В целом эти данные наряду с признанной способностью АСК смягчать некоторые симптомы, связанные с распространенными вирусными инфекциями, могут поддержать идею включения АСК в число препаратов, заслуживающих тестирования у пациентов с COVID-19. В целом критическая оценка клинических эффектов, полученных в результате тестирования АСК у взрослых с COVID-19, многое добавит ко все еще неполной базе знаний и, надеемся, улучшит нашу способность смягчать катастрофические клинические последствия инфекции SARS-CoV-2.

Появилось много работ, где отмечено, что прием АСК может уменьшить риск смерти при COVID-19 [29, 31, 35]. Разжижая кровь, он предотвращает образование тромбов, тем самым снижая риск инсульта и других поражений органов. Если эти результаты удастся подтвердить, АСК может стать доступным средством, уменьшающим риск тромбообразования при умеренно тяжелых формах коронавируса. Инсульты – закономерное последствие тромбообразования при COVID-19. Поначалу это связывалось с пожилым возрастом пациентов, но позже выяснилось, что от инсультов на фоне COVID-19 страдают и люди в возрасте 30–40 лет. Сами по себе инсульты различаются по степени тяжести. Несмотря на положительный эффект от АСК, принимать ее следует только взрослым. Организм пожилых людей и детей ослаблен, а потому любое вмешательство, даже прием жаропонижающих, может осложнить болезнь. По поводу применения полученных из обзора выводов у американских и европейских медиков возникли разногласия. Анализ показывает, что применение АСК может иметь положительные эффекты у пациентов с COVID-19. Механистически эти данные правдоподобны, учитывая необратимый антитромбоцитарный эффект АСК и частую гиперкоагуляцию, наблюдаемую у пациентов с COVID-19 [29, 31, 35].

Результаты исследования [35] интригуют, особенно потому, что АСК была тщательно изучена при хронических ССЗ, имеет хорошо описанный профиль безопасности и доступна во всем мире. Предварительный, гипотетический характер исследования обеспечивает основу для более широкого исследования, которое будет необходимо для подтверждения выводов и оценки причинно-следственных связей при COVID-19. До тех пор пока не будет проведено рандомизированное контролируемое исследование АСК, крайне важно проявлять осторожный оптимизм и сознательно уравнивать известные риски АСК с его потенциальной пользой у пациентов, страдающих COVID-19 [40].

Ниже мы приводим клиническое наблюдение больного, которому проводилась вторичная профилактика ИБС при сопутствующей патологии – бронхиальной астме и язвенной болезни желудка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ф., 70 лет, мужчина.

Клинический диагноз: основной – ИБС, стенокардия стабильная 2-го функциональных класса.

Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск ССО 4 (очень высокий).

Осложнения: нарушения ритма и проводимости сердца – пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, частая политопная желудочковая экстрасистолия, эпизоды неустойчивой предсердной тахикардии (анамнестически); АВ-блокада 1-й степени.

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты, коронарных артерий (стеноз ствола ЛКА 30% – КАГ от 2015 г.), брахиоцефальных артерий (30%-й стеноз правой ОСА, левой ВСА – 35–40%, левой ОСА – 30–35%). ХОБЛ легкого течения, стабильная стадия, бронхиальная астма, atopическая, персистирующая, частично контролируемая. Язвенная болезнь желудка, вне обострения. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Жалобы на перебои в работе сердца, эпизоды учащенного сердцебиения без четкой связи с физической нагрузкой, головную боль при повышении АД (макс. 180/100 мм рт. ст.), одышку при физической нагрузке (подъем на 2-й этаж).

Анамнез жизни. Год и место рождения: 1949, Московская область. В детстве рос и развивался соответственно возрасту, курит в течение 50 лет, в настоящее время по 1/2 пачки в день.

Семейный анамнез: отец умер в 83 года от сердечной недостаточности, мать – в 87 лет – ИМ, язвенная болезнь желудка. Братья, сестры: брат, 64 года – практически здоров, сестра, 74 года – ИБС, гипертония. Дети: дочь, 45 лет – здорова.

Анамнез заболевания. С 2002 г. наблюдается в клинике с диагнозом «ИБС, атеросклеротический кардиосклероз с нарушением ритма: частая желудочковая политопная экстрасистолия». Проводилась терапия кордароном с эффектом, после выписки рекомендованную терапию не принимал. В последние годы отмечались редкие эпизоды ноющих болей в прекардиальной области без четкой связи с физической нагрузкой, нестабильность цифр АД с транзиторными подъемами АД макс. до 160/100 мм рт. ст., постоянной терапии не имел. На ЭКГ от августа 2010 г. зафиксирована частая политопная желудочковая экстрасистолия, блокада передней ветви ЛПНГ, по Эхо-КГ нарушений локальной сократимости нет, ФВ = 57%, нарушение диастолической функции. С сентября 2010 г. проводилась терапия конкором 5 мг, АСК 100 мг, предукталом. С этого времени ежегодно обследуется в клинике. В клинике проводилось лечение: бидоп 5 мг утром, лизиноприл 5 мг, далее 10 мг, вечером, АСК 100 мг. На этом фоне приступов стенокардии не возникало, АД стабилизировалось на уров-

не 130–140/80–90 мм рт. ст. Было рекомендовано продолжение терапии конкором, иАПФ, статинами, АСК, динамическое наблюдение. В 2015 г. повторно обследован в кардиологическом отделении в связи с появлением одышки, слабости в ногах. Проведены рентгенологическое исследование органов грудной клетки: очаговых, инфильтративных изменений не выявлено, признаки умеренного застоя по МКК, ФВД: обструктивные нарушения легкой степени тяжести. Была выполнена КАГ: гемодинамически значимого поражения коронарного русла не выявлено. В дальнейшем продолжена терапия кордароном, статинами, АСК 100 мг, АРА-2. На этом фоне состояние оставалось вполне удовлетворительным, АД в пределах нормы. Одышка не нарастала. В январе 2016 г. – обострение язвенной болезни желудка. АСК 100 мг был отменен. На этом фоне болей в животе не отмечалось, диспептических явлений нет. При контрольной ЭГДС от 13 сентября 2017 г. скользящая аксиальная грыжа, постязвенный рубец субкардиального отдела желудка, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

В дальнейшем соблюдал терапию – кордарон 200 мг утром (суббота и воскресенье – перерыв), вальсакор 80 мг утром, торвакард 10 мг вечером, АСК 100 мг вечером. За последние 2–3 мес. произошло ухудшение самочувствия, стал отмечать перебои в работе сердца при физической нагрузке, нарастание одышки.

При поступлении состояние средней тяжести, ногти – «часовые стекла», развитие подкожно-жирового слоя умеренное. Частота пульса – 80 уд./мин. Наполнение удовлетворительное. АД на правой руке – 145/80 мм рт. ст., на левой руке – 150/80 мм рт. ст. Пульсация периферических сосудов сохранена. Состояние вен: не изменены. Органы пищеварения. Аппетит хороший. Язык влажный, не обложен.

Данные лабораторных исследований. Общий анализ крови от 20 августа 2019 г.: без патологии. Биохимический анализ крови от 20 августа 2019 г.: без патологии. Исследование мочи от 21 августа 2019 г.: без патологии.

Данные диагностических обследований. ЭКГ от 19 августа 2019 г.: ритм синусовый с ЧСС 68 в мин. Отклонение ЭОС влево. Блокада передней ветви ЛНПГ. Неполная блокада ПНПГ. Рекомендовано исключить рубцовые изменения по переднесептальной стенке ЛЖ – сравнить с Эхо-КГ.

Эхокардиография с доплеровским анализом от 19 августа 2019 г.: левое предсердие не увеличено, уплотнение стенок аорты и створок АК. Полости сердца не расширены. Глобальная сократимость ЛЖ удовлетворительная. Зон нарушения локальной сократимости нет. Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1-му типу.

Легочной гипертензии нет. Гемодинамически незначимые клапанные регургитации.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки от 22 августа 2019 г.: легкие без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Корни легких структурны. Диафрагма обычно расположена. Плевральные синусы свободны. Сердце в размерах не увеличено, аорта фрагментарно обызвествлена.

Больному подобрана адекватная противовоспалительная бронхолитическая и кардиальная терапия. Выписан с улучшением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай подтверждает эффективность и безопасность препарата АСК 100 мг, который больной принимает с 2010 г., у больных ИБС в сочетании с БА и язвенной болезни желудка. Кроме того, необходимо отметить, что у пациентов, прекративших прием АСК, частота сердечно-сосудистых событий была выше, чем у тех, кто продолжал ее принимать (многомерно скорректированный коэффициент риска 1,37). Приверженность к лечению низкими дозами АСК в отсутствие серьезных хирургических вмешательств или кровотечений, очевидно, может являться важной целью лечения.

ВЫВОДЫ

1. Вторичная профилактика заключается в раннем выявлении заболеваний, предупреждении прогрессирования болезненного процесса и его возможных осложнений.
2. Необходимо назначение АСК больным ССЗ с сопутствующей патологией.
3. Для профилактики ССО всем пациентам со стабильной ИБС и ожирением в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение АСК в дозе 75–100 мг/сут у больных с выраженным ожирением (индекс массы тела выше 40 кг/м²) необходимой дозой АСК может быть 150 мг/сут.
4. Необходимо изучать вопрос возможного продолжения использования АСК у пациентов со стабильной стенокардией, после перенесенного инфаркта миокарда или ишемического инсульта, при легкой/умеренной степени COVID-19, так как, разжижая кровь, она предотвращает образование тромбов, тем самым снижая риск инсульта и других поражений органов.



Поступила / Received 09.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2021
Принята в печать / Accepted 31.05.2021

Список литературы

1. Berg J., Björck L., Lapps G., O'Flaherty M., Capewell S., Rosengren A. Continuing Decrease in Coronary Heart Disease Mortality in Sweden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:9. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-9>.
2. Stuntz M., Bernstein B. Recent Trends in the Prevalence of Low-Dose Aspirin Use for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the United States, 2012–2015. *Prev Med Rep.* 2016;5:183–186. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.12.023>.
3. Рафальский В.В., Крикова А.В., Павлюченкова Н.А. Низкодозовый аспирин: разнообразие лекарственных форм. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):68–75. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-68-75>.
4. Coull A.J., Lovett J.K., Rothwell P.M. Population Based Study of Early Risk of Stroke after Transient Ischaemic Attack or Minor Stroke: Implications for Public Education and Organisation of Services. *BMJ.* 2004;328(7435):326. <https://doi.org/10.1136/bmj.37991.635266.44>.

5. Giles M.F., Rothwell P.M. Risk of Stroke Early after Transient Ischaemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Neurol.* 2007;6(12):1063–1072. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70274-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70274-0).
6. Johnston S.C., Rothwell P.M., Nguyen-Huynh M.N., Giles M.F., Elkins J.S., Bernstein A.L., Sidney S. Validation and Refinement of Scores to Predict Very Early Stroke Risk after Transient Ischaemic Attack. *Lancet.* 2007;369(9558):283–292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60150-0).
7. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Riccelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease (ARRIVE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet.* 2018;392(10152):1036–1046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).
8. Hackam D.G., Spence J.D. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke.* 2019;50(3):773–778. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023954>.
9. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганян Р.А., Кисляк О.М. и др. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(6. Прил_2):1–64. Режим доступа: https://scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnyerekomendacii_pokardiovaskulyarnoyprofilaktike.pdf.
10. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither among 17,187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988;2(8607):349–360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92833-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92833-4).
11. Максимова М.Ю., Москвичева А.С. Тромбо АСС[®] во вторичной профилактике гипертонических малых глубинных (лакунарных) инфарктов головного мозга. *Фарматека.* 2017;1(9):57–61. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35650>.
12. Meyer D.M., Albright K.C., Allison T.A., Grotta J.C. LOAD: A Pilot Study of the Safety of Loading of Aspirin and Clopidogrel in Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17(1):26–29. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.09.006>.
13. CAPRIE Steering Committee. A Randomised, Inded, Trial of Clopidogrel Versus aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;9038:1329–1339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3).
14. Vidyanti A.N., Chan L., Lin C.L., Muo C.H., Hsu C.Y., Chen Y.C. et al. Aspirin Better than Clopidogrel on Major Adverse Cardiovascular Events Reduction after Ischemic Stroke: A Retrospective Nationwide Cohort Study. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221750>.
15. Zheng S.L., Roddick A.J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019;321(3):277–287. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578>.
16. Uemura N., Sugano K., Hiraishi H., Shimada K., Goto S., Uchiyama S. et al. Risk Factor Profiles, Drug Usage, and Prevalence of Aspirin-Associated Gastrointestinal Injuries among High-Risk Cardiovascular Japanese Patients: the Results from the MAGIC Study. *J Gastroenterol.* 2014;49(5):814–824. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0839-5>.
17. Dammann H.G., Burkhardt F., Wolf N. Enteric Coating of Aspirin Significantly Decreases Gastrointestinal Mucosal Lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(8):1109–1114. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00588.x>.
18. Becattini C., Agnelli G., Schenone A., Eichinger S., Bucherini E., Silingardi M. et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;366(21):1959–1967. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114238>.
19. Savage M.P., Goldberg S., Bove A.A., Deutsch E., Vetrovec G., Macdonald R.G. et al. Effect of Thromboxane A2 Blockade on Clinical Outcome and Restenosis after Successful Coronary Angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation.* 1995;92(11):3194–3200. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.11.3194>.
20. The RISC Group. Risk of Myocardial Infarction and Death during Treatment with Low Dose Aspirin and Intravenous Heparin in Men with Unstable Coronary Artery Disease. *Lancet.* 1990;336(8719):827–830. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92336-G](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92336-G).
21. Cleland J.G. Is Aspirin Useful in Primary Prevention? *Eur Heart J.* 2013;34(44):3412–3418. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh287>.
22. Goldman S., Copeland J., Moritz T., Henderson W., Zadina K., Ovitt T. et al. Saphenous Vein Graft Patency 1 Year after Coronary Artery Bypass Surgery and Effects of Antiplatelet Therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation.* 1989;80(5):1190–1197. <https://doi.org/10.1161/01.cir.80.5.1190>.
23. Gavaghan T.P., Gebski V., Baron D.W. Immediate Postoperative Aspirin Improves Vein Graft Patency Early and Late after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Placebo-Controlled, Randomized Study. *Circulation.* 1991;83(5):1526–1533. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.5.1526>.
24. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun L.T., Bravata D.M., Chaturvedi S. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(12):3754–3832. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>.
25. Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., Uchiyama S., Yamazaki T., Oikawa S. et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older with Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014;312(23):2510–2520. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15690>.
26. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K., Mister R., Gallus A., Ockelford P. et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;367(21):1979–1987. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210384>.
27. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the Special Contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>.
28. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R. et al. Aspirin in the Primary and Secondary Prevention of Vascular Disease: Collaborative Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomised Trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)65003-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)65003-1).
29. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A. et al. Virological Assessment of Hospitalized Patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
30. Zhang H., Zhou P., Wei Y., Yue H., Wang Y., Hu M. et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):629–632. <https://doi.org/10.7326/M20-0533>.
31. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of Venous Thromboembolism in Patients with Severe Novel Coronavirus Pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
32. Gianni D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation Disorders in Coronavirus Infected Patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and Lessons from the Past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>.
33. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R., Henderson I.R., Watson S.P., Cunningham A.F. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned from Animal Models. *Front Immunol.* 2019;10:2569. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02569>.
34. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Durburcq T., Lassalle F. et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184–186. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
35. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial Cell Infection and Endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
36. Li S.R., Tang Z.J., Li Z.H., Liu X. Searching Therapeutic Strategy of New Coronavirus Pneumonia from Angiotensin-Converting Enzyme 2: the Target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1021–1026. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03883-y>.
37. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;323(18):1824–1836. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
38. Arif H., Aggarwal S. Salicylic Acid (Aspirin). *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/>.
39. Müller C., Obermann W., Karl N., Wendel H.G., Taroncher-Oldenburg G., Pleschka S. et al. The Rocaglate CR-31-B (-) Inhibits SARS-CoV-2 Replication at Non-Cytotoxic, Low Nanomolar Concentrations in vitro and ex vivo. *Antiviral Res.* 2021;186:105012. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105012>.
40. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P. et al. Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.

References

1. Berg J., Björck L., Lappas G., O'Flaherty M., Capewell S., Rosengren A. Continuing Decrease in Coronary Heart Disease Mortality in Sweden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:9. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-9>.
2. Stuntz M., Bernstein B. Recent Trends in the Prevalence of Low-Dose Aspirin Use for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the United States, 2012–2015. *Prev Med Rep.* 2016;5:183–186. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.12.023>.
3. Rafalsky V.V., Krikova A.V., Pavlyuchenkova N.A. Low Dosage Acetylsalicylic Acid: A Variety of Formulations. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-68-75>.
4. Coull A.J., Lovett J.K., Rothwell P.M. Population Based Study of Early Risk of Stroke after Transient Ischaemic Attack or Minor Stroke: Implications for Public Education and Organisation of Services. *BMI.* 2004;328(7435):326. <https://doi.org/10.1136/bmj.37991.635266.44>.
5. Giles M.F., Rothwell P.M. Risk of Stroke Early after Transient Ischaemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Neurol.* 2007;6(12):1063–1072. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70274-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70274-0).
6. Johnston S.C., Rothwell P.M., Nguyen-Huynh M.N., Giles M.F., Elkins J.S., Bernstein A.L., Sidney S. Validation and Refinement of Scores to Predict Very Early Stroke Risk after Transient Ischaemic Attack. *Lancet.* 2007;369(9558):283–292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60150-0).

7. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease (ARRIVE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036–1046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).
8. Hackam D.G., Spence J.D. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2019;50(3):773–778. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023954>.
9. Britov A.N., Pozdnyakov Yu.M., Volkova E.G., Drapkina O.M., Eganyan R.A., Kislyak O.M. et al. Cardiovascular Prophylaxis: National Guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6_Suppl_2):1–64. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.pdf.
10. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither among 17,187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349–360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92833-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92833-4).
11. Maksimova M.Yu., Moskvicheva A.S. Trombo ASS® in the Secondary Prevention of Hypertensive Small Deep (Lucunar) Cerebral Infarctions. *Farmateka*. 2017;(19):57–61. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/35650>.
12. Meyer D.M., Albright K.C., Allison T.A., Grotta J.C. LOAD: A Pilot Study of the Safety of Loading of Aspirin and Clopidogrel in Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(1):26–29. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.09.006>.
13. CAPRIE Steering Committee. A Randomised, Inded, Trial of Clopidogrel Versus aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;308:1329–1339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3).
14. Vidyanti A.N., Chan L., Lin C.L., Muo C.H., Hsu C.Y., Chen Y.C. et al. Aspirin Better than Clopidogrel on Major Adverse Cardiovascular Events Reduction after Ischemic Stroke: A Retrospective Nationwide Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221750>.
15. Zheng S.L., Roddick A.J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321(3):277–287. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578>.
16. Uemura N., Sugano K., Hiraishi H., Shimada K., Goto S., Uchiyama S. et al. Risk Factor Profiles, Drug Usage, and Prevalence of Aspirin-Associated Gastrointestinal Injuries among High-Risk Cardiovascular Japanese Patients: the Results from the MAGIC Study. *J Gastroenterol*. 2014;49(5):814–824. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0839-5>.
17. Dammann H.G., Burkhardt F., Wolf N. Enteric Coating of Aspirin Significantly Decreases Gastrointestinal Mucosal Lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(8):1109–1114. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00588.x>.
18. Becattini C., Agnelli G., Schenone A., Eichinger S., Bucherini E., Silingardi M. et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1959–1967. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114238>.
19. Savage M.P., Goldberg S., Bove A.A., Deutsch E., Vetrovic G., Macdonald R.G. et al. Effect of Thromboxane A2 Blockade on Clinical Outcome and Restenosis after Successful Coronary Angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation*. 1995;92(11):3194–3200. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.11.3194>.
20. The RISC Group. Risk of Myocardial Infarction and Death during Treatment with Low Dose Aspirin and Intravenous Heparin in Men with Unstable Coronary Artery Disease. *Lancet*. 1990;336(8719):827–830. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92336-G](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92336-G).
21. Cleland J.G. Is Aspirin Useful in Primary Prevention? *Eur Heart J*. 2013;34(44):3412–3418. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs287>.
22. Goldman S., Copeland J., Moritz T., Henderson W., Zadina K., Ovitt T. et al. Saphenous Vein Graft Patency 1 Year after Coronary Artery Bypass Surgery and Effects of Antiplatelet Therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation*. 1989;80(5):1190–1197. <https://doi.org/10.1161/01.cir.80.5.1190>.
23. Gaghan T.P., Gebksi V., Baron D.W. Immediate Postoperative Aspirin Improves Vein Graft Patency Early and Late after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Placebo-Controlled, Randomized Study. *Circulation*. 1991;83(5):1526–1533. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.5.1526>.
24. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun L.T., Bravata D.M., Chaturvedi S. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754–3832. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>.
25. Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., Uchiyama S., Yamazaki T., Oikawa S. et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older with Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;312(23):2510–2520. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15690>.
26. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K., Mister R., Gallus A., Ockelford P. et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979–1987. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210384>.
27. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the Special Contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>.
28. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R. et al. Aspirin in the Primary and Secondary Prevention of Vascular Disease: Collaborative Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomised Trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
29. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A. et al. Virological Assessment of Hospitalized Patients with COVID-19. *Nature*. 2020;581(7809):465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
30. Zhang H., Zhou P., Wei Y., Yue H., Wang Y., Hu M. et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):629–632. <https://doi.org/10.7326/M20-0535>.
31. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of Venous Thromboembolism in Patients with Severe Novel Coronavirus Pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
32. Gianni D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation Disorders in Coronavirus Infected Patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and Lessons from the Past. *J Clin Virol*. 2020;127:104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>.
33. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R., Henderson I.R., Watson S.P., Cunningham A.F. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned from Animal Models. *Front Immunol*. 2019;10:2569. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02569>.
34. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F. et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184–186. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
35. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
36. Li S.R., Tang Z.J., Li Z.H., Liu X. Searching Therapeutic Strategy of New Coronavirus Pneumonia from Angiotensin-Converting Enzyme 2: the Target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1021–1026. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03883-y>.
37. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824–1836. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
38. Arif H., Aggarwal S. Salicylic Acid (Aspirin). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/>.
39. Müller C., Obermann W., Karl N., Wendel H.G., Taroncher-Oldenburg G., Pleschka S. et al. The Rocaglate CR-31-B (-) Inhibits SARS-CoV-2 Replication at Non-Cytotoxic, Low Nanomolar Concentrations in vitro and ex vivo. *Antiviral Res*. 2021;186:105012. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105012>.
40. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P. et al. Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.

Информация об авторах:

Цветкова Ольга Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; oatsvetkova@mail.ru

Воронкова Ольга Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; voronkova.oo@gmail.com

Information about the authors:

Olga A. Tsvetkova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; oatsvetkova@mail.ru

Olga O. Voronkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; voronkova.oo@gmail.com