

Применение антиагрегантов при новой коронавирусной инфекции на примере ацетилсалициловой кислоты

Ларина В. Н.¹, Ларин В. Г.¹, Карпенко Д. Г.¹, Варламова Ю. Ю.²

¹ ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия.

² ГБУЗ ДКЦ № 1 ДЗМ, Москва, Россия.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ларина Вера Николаевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7825-5597

Ларин Владимир Геннадьевич, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3177-3407

Карпенко Дмитрий Геннадьевич, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-1924-9514

Варламова Юлия Юрьевна, канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ ДКЦ 1 ДЗМ, врач-кардиолог, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2925-3450

Вспышка новой коронавирусной инфекции, которая в дальнейшем привела к пандемии, оказала отрицательное влияние на профилактические и лечебные мероприятия у пациентов с острыми и хроническими неинфекционными заболеваниями, включая и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, ожирение являются наиболее частыми заболеваниями в структуре мультиморбидности и дополнительно усугубляют неблагоприятный исход на фоне COVID-19. У пациентов с COVID-19 и при отсутствии ССЗ также возможно развитие сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и жизнеугрожающих. Кроме того, некоторые терапевтические средства, назначаемые в начале пандемии в экспериментальных условиях, такие как противомаларийные и противовирусные, могут вызывать нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы.

Тяжелое течение COVID-19 сопровождается развитием не только воспалительного альвеолярного поражения, но и эндотелиальной дисфункции, что приводит к микро- и макротромбозу в сосудистом русле. Активация тромбообразования способствует развитию тромботических/тромбоэмболических осложнений. Поскольку в патогенезе тромботических осложнений могут участвовать и активированные тромбоциты, в настоящее время изучается целесообразность применения при COVID-19 антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты, блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, дипиридамола).

Совокупность имеющихся клинических и научных доказательств свидетельствует о необходимости комплексного подхода: к профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции, который должен включать воздействие на репликацию вируса, блокирование высвобождения цитокинов и других биологически ак-

тивных субстанций, эндотелиальную дисфункцию, коагуляцию, фибринолиз и, что особенно важно, функцию тромбоцитов.

Ключевые слова: антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, COVID-19.

Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 15.03.2023

Принята: 25.05.2023

Для цитирования: Ларина В. Н., Ларин В. Г., Карпенко Д. Г., Варламова Ю. Ю. Применение антиагрегантов при новой коронавирусной инфекции на примере ацетилсалициловой кислоты. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2023. 11(38): 43-51. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-38-43-51

The use of antiplatelet agents in patients with new coronavirus infection exemplified by acetylsalicylic acid

Larina V. N.¹, Larin V. G.¹, Karpenko D. G.¹, Varlamova Yu. Yu.²

¹ Pirogov Russian State Medical University, Moscow, Russia.

² Diagnostic Clinical Center № 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

AUTHORS

Vera N. Larina, MD, PhD, professor, head of the Department of Polyclinic Therapy, Medical Faculty, Pirogov Russian State Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7825-5597

Vladimir G. Larin, MD, PhD, associate professor, Department of Polyclinic Therapy, Medical Faculty, Pirogov Russian State Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3177-3407

Dmitry G. Karpenko, MD, PhD, associate professor, Department of Polyclinic Therapy, Medical Faculty, Pirogov Russian State Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1924-9514

Yulia Yu. Varlamova, MD, PhD, head of Cardiology Department of Diagnostic Clinical Center № 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2925-3450

Abstract

The outbreak of the new coronavirus infection, which subsequently led to the pandemic, negatively affected preventive and treatment measures in patients with acute and chronic noncommunicable diseases, including cardiovascular diseases (CVDs). Arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease, coronary heart disease, obesity are the most prevalent diseases in the structure of multimorbidity that aggravate the outcomes in patients with COVID-19. Patients with COVID-19 without CVD cardiovascular complications, including life-threatening ones can also occur. In addition, some therapeutic agents administered at the beginning of the pandemic in experimental settings, such as antimalarial and antiviral drugs, may cause cardiovascular adverse events.

The severe course of COVID-19 is accompanied by the development of inflammatory alveolar lesions. Moreover, endothelial dysfunction also occurs, which leads to micro- and macrothrombosis in the blood vessels. Activation of thrombosis contributes to the development of thrombotic/thromboembolic complications.

Since activated platelets may contribute to the pathogenesis of thrombotic complications, the feasibility of using

antiplatelets (acetylsalicylic acid, P2Y₁₂ receptor blockers, dipyridamole) in COVID-19 is currently being studied. The available clinical and scientific data demonstrates the need for a comprehensive approach to the prevention and treatment of new coronavirus infection, which should include viral replication management, blocking the release of cytokines and other biologically active substances, endothelial dysfunction, coagulation, fibrinolysis and, most importantly, platelet function.

Key words: antiplatelet drugs, acetylsalicylic acid, COVID-19.

Conflict of interest: none declared.

Received: 15.03.2023

Accepted: 25.05.2023

For citation: Larina V. N., Larin V. G., Karpenko D. G., Varlamova Yu. Yu. The use of antiplatelet agents in a new coronavirus infection with the example of acetylsalicylic acid. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2023. 11(38):43-51. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-38-43-51

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия	ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром
АПФ-2	— ангиотензинпревращающий фермент 2	ОШ	— отношение шансов
АСК	— ацетилсалициловая кислота	РАС	— ренин-ангиотензиновая система
АТР1	— рецептор ангиотензина II типа 1	СД	— сахарный диабет
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	СН	— сердечная недостаточность
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ДИ	— доверительный интервал	ТФ	— тканевый фактор
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФР	— факторы риска
ИЛ	— интерлейкин	ХБП	— хроническая болезнь почек
МВ	— микровезикулы	ХНИЗ	— хронические неинфекционные заболевания
		ЦОГ	— циклооксигеназа

Введение

Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), впервые зарегистрированная 8 декабря 2019 года в провинции Хубэй в Китае, 11 марта 2020 года была определена экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) как пандемия. Пандемия оказала негативное влияние на проведение ряда профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с острыми и хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), включая и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Выводы проспективных и ретроспективных исследований продолжают формировать наше понимание долгосрочных последствий COVID-19 и требуют дальнейшего изучения. Представляется чрезвычайно важным анализ информации об особенностях эндотелиального тромбовоспалительного синдрома на фоне COVID-19 и комплексной терапии пациентов с данным заболеванием и высоким сердечно-сосудистым риском, с акцентом на целесообразность применения ацетилсалициловой кислоты, чему и посвящена статья.

Бремя ССЗ в эпоху пандемии COVID-19

Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение являются наиболее частыми заболеваниями в структуре мультиморбидности и дополнительно усугубляют неблагоприятный исход на фоне COVID-19 [1]. На сегодняшний день представлены данные многих исследователей, согласно которым пациенты с сопутствующими ССЗ подвержены повышенному риску более тяжелого течения COVID-19 и развитию жизнеугрожающих осложнений.

Согласно данным Pranata R. и соавт. АГ ассоциировалась с повышенным комбинированным неблагоприятным течением, включавшим летальный исход, тяжелую форму COVID-19, острый ре-

спираторный дистресс-синдром (ОРДС), лечение в отделении интенсивной терапии и прогрессирование ХНИЗ у пациентов с COVID-19 (отношение шансов (ОШ) 2,11, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,85-2,40, $p < 0,001$ [2].

Метаанализ 30-ти исследований, опубликованных в период с февраля по апрель 2020 г., с участием 6389 пациентов с COVID-19, показал, что острое повреждение миокарда и явная сердечная недостаточность (СН) встречаются у 15,7% и 11,5% пациентов соответственно [3].

Бремя ССЗ в эпоху пандемии COVID-19 следует рассматривать с нескольких позиций: пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска и ранее существовавшими ССЗ имеют высокий риск неблагоприятного исхода; у пациентов с COVID-19 и при отсутствии ССЗ возможно развитие сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и жизнеугрожающих; некоторые терапевтические средства, назначаемые в начале пандемии в экспериментальных условиях, такие как противомаларийные и противовирусные, могут вызывать нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы [4].

Вышеизложенные факторы способствуют формированию новых фенотипов основных ССЗ и ассоциированных с ними осложнений, которые, в том числе, могут развиваться и спустя определённый период времени после перенесенной инфекции при отсутствии вовлечения в патологический процесс бронхо-лёгочной системы (рис. 1).

Если говорить об отдалённых последствиях перенесенного COVID-19, то невозможно не упомянуть такой термин, как «длительный COVID», подтверждающий факт сохранения страданий пациента после острого периода болезни и клинического выздоровления. ВОЗ предлагает рассматривать определение случая пост-COVID-19 состояния, как

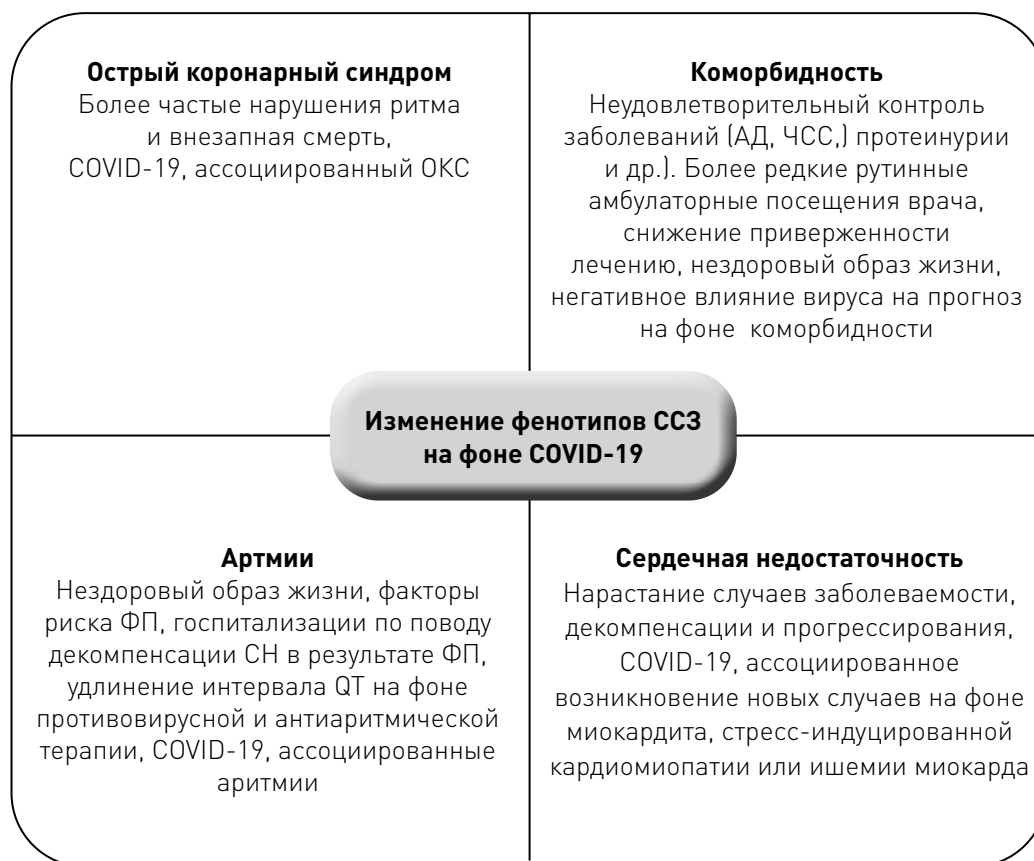


Рис. 1. Новые фенотипы ССЗ в эпоху COVID-19

сохранение симптомов свыше 3-х мес. после острой инфекции SARS-CoV-2, длящихся не менее 2-х мес. и не объяснимых другим заболеванием [6]. Механизмы стойкого повреждения сердечно-сосудистой системы после острого заболевания изучены недостаточно. Возможным объяснением может стать хроническая воспалительная реакция, которая, в свою очередь, может усугубляться связанной с ожирением воспалительной сигнализацией, частично управляемой периваскулярной жировой тканью посредством высвобождения адипокинов, хемокинов, усугубляющих дисфункцию эндотелия за счет разобщения эндотелиальной синтетазы оксида азота и продукции активных форм кислорода [7].

Эндотелиальный тромбо-воспалительный синдром на фоне COVID-19

На сегодняшний день накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о разнообразных патофизиологических особенностях и тяжести заболевания COVID-19 среди пациентов, которые зависят от возраста, ведущих факторов риска и наличия сопутствующей патологии.

При тяжёлом течении COVID-19, сопровождающимся развитием пневмонии, гипоксемия развивается не только вследствие воспалительного альвеолярного поражения, но и эндотелиальной дисфункции, что приводит к микро- и макротромбозу в сосудистом русле [8, 9].

Активация тромбообразования способствует развитию тромботических/тромбоэмболических осложнений. Кроме того, отмечено развитие микроангиопатии с наличием воспаления и тромбоза на уровне микроциркуляторного русла без признаков тромбоэмболии, что объясняется не только активацией тромбообразования, но и непосредственным влиянием вируса SARS-CoV-2 на эндотелий и быстро прогрессирующим системным иммунным воспалением. Возникающий из-за дисбаланса активации Т-клеток с нерегулируемым высвобождением провоспалительных интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-22, ИЛ-17 и др. цитокиновый шторм запускает процессы «иммуотромбоза», что приводит к полиорганной недостаточности и смерти [10, 11].

Патобиология коронавирусной инфекции включает связывание вируса SARS-CoV-2 с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2)

хозяина для проникновения в клетки-мишени. В связи с этим, АПФ-2 рассматривается важным модулятором не только патофизиологических процессов ряда ССЗ, включая АГ, ИБС, СН, но и тяжести симптомов, связанных с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV2.

Рецепторы АПФ-2 распределены по всему организму человека и находятся на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы. АПФ-2 является ключевым регулятором ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и превращает ангиотензин II в ангиотензин 1-7, который обладает защитными свойствами в отношении вазодилатации и уменьшения воспаления, а также уравнивает вазоконстрикторный эффект ангиотензина II [12, 13].

Вирус SARS-CoV-2 прикрепляется к каталитическому участку рецептора АПФ-2 и препятствует его способности преобразовывать ангиотензин II в ангиотензин 1-7. В результате рецептор ангиотензина II типа 1 (АТР1), который обычно связан с АПФ-2, диссоциирован из-за вируса SARS-CoV-2, что позволяет АТР1 действовать беспрепятственно и вызывать вазодилатацию, повышенную проницаемость сосудов, отек и, в конечном итоге, тяжелые респираторные и сердечно-сосудистые проявления SARS-COV-2, наблюдаемые у некоторых пациентов [14].

Признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) и легочной эмболии широко распространены при COVID-19. В исследовании Tang N. [15] с участием 183 пациентов общая смертность составила 11,5%, среди 71,4% умерших пациентов и у 0,6% выживших пациентов имелись признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания во время нахождения в стационаре.

Неповрежденный эндотелий сосудистого русла обладает так называемой тромборезистентностью, что обусловлено рядом факторов, среди которых отрицательный поверхностный заряд и секреция антиагреганта простаглицина, связывание тромбина тромбомодулином и инактивация других прокоагулянтов (V, VIII, IX и X плазменных факторов), активацией фибринолитической системы, благодаря синтезу тканевого активатора плазминогена, выработке оксида азота и др. [16].

В связи с этим важно отметить, что поврежденный эндотелий выступает в качестве прокоагулянтного фактора: в результате выделения адреналина и секреции эндотелина-1 развивается преходящий спазм сосуда в месте повреждения, что замедляет

кровоток и улучшает взаимодействие между тромбоцитами, факторами свертывания и участком повреждения; снижается выработка физиологического антиагреганта простаглицина и увеличивается выделение активаторов тромбоцитов, стимуляторов их адгезии и агрегации: адреналина, АДФ, фактора Виллебранда, тромбосана А2, фактора агрегации тромбоцитов и др.; ослабевает антикоагулянтная активность эндотелия; снижается активность тромбомодулина, синтез протеина S, активация антитромбина III, синтез ингибитора пути тканевого фактора.

Работа Bois M. и соавт., по-видимому, поддерживает концепцию микротромбов, возникающих в связи с COVID-19 [17]. В небольшой группе из 15 человек авторы наблюдали, что посмертные фибриновые микротромбы встречались чаще (80%), чем острое ишемическое повреждение (13%) и миокардит (33%), что указывает на роль тромбоза в усугублении повреждения миокарда.

Повышенный уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α) также может способствовать повреждению миокарда, вызывая эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбоцитов, рекрутирование нейтрофилов и, в конечном итоге, возникновение гиперкоагуляционного состояния [18].

Учитывая тесную связь COVID-19 с повышенным тромбообразованием, рассматривается возможность о переименовании COVID-19 в MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome). Авторы считают, что у предрасположенных лиц за альвеолярным вирусным повреждением следует воспалительная реакция и прогрессирующий эндотелиальный тромбо-воспалительный синдром с дальнейшей полиорганной недостаточностью и смертью [19].

Вопросы комплексной терапии пациентов с COVID-19

Один из основных вопросов, обсуждаемых в Резолюции Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества относительно реабилитации после COVID-19, был посвящен факторам риска (ФР) формирования тромбозов на постгоспитальном этапе [20].

По результатам совещания экспертов принято решение считать перенесенный COVID-19 самостоятельным ФР формирования тромбозов, а пациентов с дебютом новых заболеваний (ИБС, СН, АГ, СД 2 типа) в постковидном периоде (до 6 мес., согласно имеющимся данным) выделить в отдельную группу риска тромботических событий.

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов

	Назначенное лечение	
	Аспирин (n = 7351)	Обычный уход (n = 7541)
Возраст, (лет)	59,2 (14,1)	59,3 (14,3)
< 70	5658 (77%)	5786 (77%)
70–79	1163 (16%)	1165 (15%)
≥ 80	530 (7%)	590 (8%)
Пол		
Мужчины	4570 (62%)	4631 (61%)
Женщины*	2781 (38%)	2910 (39%)
Этническая принадлежность		
Европеоиды	5474 (74%)	5655 (75%)
Негроиды, монголоиды и этнические меньшинства	1176 (16%)	1202 (16%)
Неизвестно	701 (10%)	684 (9%)
Количество дней с момента появления симптомов	9 (7–12)	9 (6–12)
Количество дней с момента госпитализации	1 (1–3)	2 (1–3)
Респираторная поддержка		
Нет или ингаляция кислорода	4936 (67%)	5036 (67%)
Неинвазивная вентиляция легких	2057 (28%)	2133 (28%)
Инвазивная вентиляция легких	358 (5%)	372 (5%)
Биохимические показатели		
С-реактивный белок, мг/л	88 (47–146)	91 (47–150)
Креатинин, мкмоль/л	76 (63–93)	76 (62–92)
D-димер, нг/мл	475 (205– 1088)	489 (210–1083)
Предшествующие заболевания		
Сахарный диабет	1588 (22%)	1659 (22%)
Заболевания сердца	776 (11%)	788 (10%)
Хронические заболевания легких	1425 (19%)	1411 (19%)
Туберкулез	20 (< 1%)	21 (< 1%)
ВИЧ	25 (< 1%)	21 (< 1%)
Тяжелые заболевания печени†	67 (1%)	53 (1%)
Тяжелая почечная недостаточность‡	214 (3%)	251 (3%)
Любое из вышеперечисленных заболеваний	3154 (43%)	3247 (43%)
Использование кортикостероидов		
Да	6906 (94%)	7109 (94%)
Нет	441 (6%)	425 (6%)
Данные отсутствуют	4 (< 1%)	7 (< 1%)
Результат теста на SARS-CoV-2		
Положительный	7140 (97%)	7327 (97%)
Отрицательный	87 (1%)	86 (1%)
Неизвестно	124 (2%)	128 (2%)

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднего значения (SD) или медианы (IQR).

* Включая 58 беременных женщин.

† Требующие постоянного наблюдения специалиста.

‡ Скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м².

Поскольку в патогенезе тромботических осложнений могут участвовать и активированные тромбоциты, в настоящее время изучается целесообразность применения при COVID-19 антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты, блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, дипиридамола). В связи с чем Canzano P. выдвинута гипотеза, что цитокиновый шторм, описанный у пациентов с COVID-19, может приводить к последовательной активации коагуляции, опосредованной клеточным тканевым фактором (ТФ), высвобождению прокоагулянтных микровезикул (МВ) и массивной активации тромбоцитов. Плазма COVID-19, добавленная в кровь здоровых людей, вызывает активацию тромбоцитов, подобную наблюдаемой в естественных условиях. Этот эффект притуплялся предварительной инкубацией с тоцилизумабом, аспирином или ингибитором P2Y₁₂ [21].

Ответ на поставленный вопрос не может быть однозначным, поскольку антитромботическая терапия при COVID-19 может не только предупредить развитие тромбоза и/или тромбоэмболий, но и быть частью патогенетического лечения заболевания, уменьшая тяжесть клинических проявлений и улучшая прогноз. Вместе с тем следует учитывать, что при COVID-19 повышен риск кровотечений, который увеличивается при нарастании тяжести заболевания.

Одним из наиболее часто рекомендуемых средств при сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии для первичной и вторичной профилактики является ацетилсалициловая кислота (АСК). В основе действия АСК лежит инактивация циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2, влияющих на активацию тромбоцитов и эффект простаноидов. ЦОГ-1 принимает участие в превращении арахидоновой кислоты в простагландины, в дальнейшем — в тромбоксан А₂ — мощный вазоконстриктор и стимулятор активации тромбоцитов и их агрегации. Подавление ЦОГ-1 является необратимым процессом и сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцита. Помимо вышесказанного, АСК действует через механизм ацетилирования, инактивируя тромбоциты путём ингибирования гликопротеина Р-селектина, предотвращая образование тромбина и увеличивая фибринолиз [22, 23].

АСК подавляет экспрессию генов, вовлеченных в активацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α и ИЛ-1β) и в другие механизмы, отличные от антиагрегационного эффекта [24]. В частности, ИЛ-1β является основным медиатором индуцированной тромбоцитами активации эндотелиальных клеток, вызывая усиленное

высвобождение хемокинов и повышающую регуляцию молекул эндотелиальной адгезии, что способствует адгезии нейтрофилов и моноцитов к эндотелию. Эффективность и безопасность приёма АСК подтверждены в многочисленных исследованиях и метаанализах, что позволяет рассматривать АСК как стандарт антитромботической терапии [25–27].

Целью открытого рандомизированного контролируемого исследования The Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) trial была оценка эффективности и безопасности приёма аспирина (в дозе 150 мг/сут дополнительно к стандартному лечению) у пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19. Исследование проводилось в 177 клиниках Великобритании, в двух клиниках Индонезии и в двух клиниках Непала. Первичный исход — наступление смерти в течение 28 дней. Исследование было зарегистрировано в ClinicalTrials.gov (NCT04381936) [28].

Предшествующий поиск в крупнейших библиографических базах MEDLINE, Embase, bioRxiv, medRxiv и ВОЗ с использованием поисковых запросов «Коронавирусные инфекции», «SARS-CoV-2.mp», «Коронавирус» или «CORONAVIRUS.mp», «COVID.mp», «COVID-19.mp», «2019-nCoV.mp», «COVID19.mp», «SARSCoV2.mp» или «SARS-Cov2.mp» и «аспирин.mp», «аспирин/» или «ацетилсалициловая кислота/», а для систем —

medRxiv и bioRxiv — термин «аспирин», не обнаружил опубликованные рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие эффект аспирина при лечении пациентов с COVID-19, что и послужило основанием для проведения исследования RECOVERY.

Характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1.

Показано, что прием аспирина (в комбинации со стандартной терапией) не ассоциируется со снижением смертности в сравнении со стандартной тактикой лечения. В течение первых 28 суток от момента госпитализации летальность в группе приёма аспирина и в группе стандартного лечения составила 17% ($p=0,35$), в заранее предусмотренных подгруппах частота событий не различалась.

Однако в группе пациентов, принимавших аспирин, отмечалось небольшое, но статистически значимое увеличение доли пациентов, выписанных в течение первых 28 суток (75% против 74%; ОШ 1,06; 95% ДИ 1,02–1,10; $p=0,0062$) (табл. 2).

Таким образом, был сделан вывод о небольших преимуществах аспирина в составе комплексной терапии пациентов с COVID-19, что не является достаточным основанием для включения аспирина в схему рутинной терапии пациентов с COVID-19.

Российские ученые провели анализ эффективности взаимодействия молекулы аспирина с активными центрами ряда белков вируса SARS-

Таблица 2

Влияние назначения аспирина на результаты исследований

	Назначенное лечение		ОШ (95% ДИ)	P
	Аспирин (n = 7351)	Стандартное лечение (n = 7541)		
Первичный результат				
Летальность в течение 28 дней	1222 (17%)	1299 (17%)	0,96 (0,89–1,04)	0,35
Вторичные результаты				
Среднее время до выписки живого пациента (межквартильный интервал), дни	8 (от 5 до > 28)	9 (от 5 до > 28)	—	—
Выписка из больницы в течение 28 дней	5496 (75%)	5548 (74%)	1,06 (1,02–1,10)	0,0062
Переход на инвазивную механическую вентиляцию легких или смерть*	1473/6993 (21%)	1569/7169 (22%)	0,96 (0,90–1,03)	0,23
Инвазивная механическая вентиляция легких	772/6993 (11%)	829/7169 (12%)	0,95 (0,87–1,05)	0,32
Смерть	1076/6993 (15%)	1141/7169 (16%)	0,97 (0,90–1,04)	0,39
Второстепенные клинические исходы				
Использование искусственной вентиляции легких	1131/4936 (23%)	1198/5036 (24%)	0,96 (0,90–1,03)	0,30
Неинвазивная вентиляция легких	1101/4936 (22%)	1162/5036 (23%)	0,97 (0,90–1,04)	0,36
Инвазивная механическая вентиляция легких	296/4936 (6%)	325/5036 (6%)	0,93 (0,80–1,08)	0,35
Успешное прекращение инвазивной механической вентиляции легких	135/358 (38%)	135/372 (36%)	1,08 (0,85–1,37)	0,54
Заместительная почечная терапия	273/7291 (4%)	282/7480 (4%)	0,99 (0,84–1,17)	0,93

Примечание. RR — коэффициент частоты наступления смерти и выписки из стационара в течение 28 дней, а также коэффициент частоты перехода на инвазивную искусственную вентиляцию легких или смерти (и ее компонентов).

* Исключая пациентов, уже находящихся на инвазивной механической вентиляции при рандомизации.

CoV-2 с помощью метода молекулярного докинга, а также было показано, что аспирин способен подавлять активность некоторых из них, что, возможно, повлияет на разработку дизайна дальнейших исследований по изучению данного лекарственного средства. Результаты проведенного исследования опубликованы в марте 2022 года в журнале молекулярной структуры (Journal of Molecular Structure) [29].

Совокупность имеющихся клинических и научных доказательств свидетельствует о необходимости комплексного подхода к профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции, который должен включать воздействие на репликацию вируса, блокирование высвобождения цитокинов и других биологически активных субстанций, эндотелиальную дисфункцию, коагуляцию, фибринолиз и, что особенно важно, функцию тромбоцитов. Поэтому АСК, как недорогой, широко доступный, безопасный и проверенный временем лекарственный препарат с противовоспалительным, антитромботическим, может рассматриваться как дополнительный терапевтический вариант лечения COVID-19, особенно в группе пациентов с сер-

дечно-сосудистой патологией. К тому же, эксперты Европейского общества кардиологов подтверждают факт необходимости продолжения приёма АСК у лиц с хроническим коронарным синдромом на фоне COVID-19 для вторичной профилактики.

Заключение

С учетом наличия научных доказательств, целесообразным является комплексный подход к профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции, который должен включать воздействие на все патогенетические механизмы развития заболевания: репликацию вируса, блокирование высвобождения цитокинов, дисфункцию эндотелия, коагуляцию, фибринолиз и, что особенно важно, функцию тромбоцитов. Эти данные позволяют рассматривать АСК как один из возможных дополнительных вариантов лечения COVID-19, особенно в группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией и высоким сердечно-сосудистым риском.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology, ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *European Heart Journal*. 2021. 43 (11): 1059-1103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab697
2. Pranata R., Lim M.A., Huang I., Raharjo S.B., Lukito A.A. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, metaanalysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21: 1-11. DOI: 10.1177/1470320320926899
3. Vakili K., Fathi M., Pezeshgi A. et al. Critical complications of COVID-19: a descriptive meta-analysis study. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21:433-442. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.03.129
4. Marijke Linschoten, Folkert W. Asselbergs, on behalf of CAPACITY-COVID collaborative consortium, CAPACITY-COVID: a European Registry to determine the role of cardiovascular disease in the COVID-19 pandemic. *European Heart Journal*. 2020; 41(19): 1795-1796. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa280
5. Correato M., Croella F., Leopizzi A. et al. The Evolving Phenotypes of Cardiovascular Disease during COVID-19 Pandemic. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. DOI: 10.1007/s10557-021-07217-8
6. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
7. Betty Raman, David A. Bluemke, Thomas F. Lüscher, Stefan Neubauer, Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *European Heart Journal*. 2022. DOI:10.1093/eurheartj/ehac031
8. The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology, European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Cardiovascular Research*. 2021. 118 (6): 1385-1412. DOI: 10.1093/cvr/cvab342
9. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601-615.
10. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666-87. DOI:10.1093/cvr/cvaa106
11. Kashtanova E.V., Shakhshneider E.V., Kruchinina M.V., et al. Biochemical, molecular genetic and clinical aspects of COVID-2019. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 147-157. Russian (Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В., Кручинина М.В. и др. Биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019. Бюллетень сибирской медицины. 2021; 20 (1): 147-157). DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-147-157

12. Naik G. O. A. COVID-19 and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Clin Infect Dis.* 2020;72(6):1105-7. DOI: 10.1093/cid/ciaa818
13. Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J. et al. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov.* 2020; 6: 14. DOI: 10.1038/s41421-020-0153-3
14. Mascolo A., Scavone C., Rafaniello C., et al. Renin-Angiotensin System and Coronavirus Disease 2019: A Narrative Review. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:143 DOI: 10.3389/fcvm.2020.00143
15. Tang, N., Li, D., Wang, X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768
16. Kazimirskii A. N., Salmasi J. M., Poryadin G. V. Antiviral system of innate immunity: COVID-19 pathogenesis and treatment. *Bulletin of RSMU.* 2020; (5): 5-13. Russian (Казимирский А. Н., Салмаси Ж. М., Порядин Г. В. Антивирусная система врожденного иммунитета: патогенез и лечение COVID-19. *Вестник РГМУ.* 2020; (5): 5-14). DOI: 10.24075/vrgmu.2020.054
17. Bois M. C., Boire N. A., Layman A. J. et al. COVID-19-associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation.* 2021;143:230-243. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050754
18. Yang L., Xie X., Tu Z. et al. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6: 255. DOI: 10.1038/s41392-021-00679-0
19. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc.* 2020; 22 (2): 95-97.
20. Arutyunov A. G., Seferovic P., Bakulin I. G. et al. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Expert Council of the Eurasian Association of Therapists and the Russian Society of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4694. Russian (Арутюнов А. Г., Сеферович П., Бакулин И. Г. и др. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4694). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694
21. Canzano P., Brambilla M., Porro B., et al. Platelet and Endothelial Activation as Potential Mechanisms Behind the Thrombotic Complications of COVID-19 Patients. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(3):202-218. DOI:10.1016/j.jacbts.2020.12.009
22. Mekaj, A., Mekaj, Y., Daci, F. New insights into the mechanisms of action of aspirin and its use in the prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2015;11:1449-56. DOI: 10.2147/TCRM.S92222
23. Paseban M., Marjaneh R. M. and Banach M. et al. Modulation of microRNAs by aspirin in cardiovascular disease, trends in Cardiovascular Medicine, *Trends Cardiovasc Med.* 2019: S1050-1738(19)30114-8. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.08.005
24. Patrono C. The multifaceted clinical redouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 74-85. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.012
25. Barbarash O. L., Duplyakov D. V., Zateischikov D. A. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4449. Russian (Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затеищиков Д. А. и др. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4449). DOI: 10.15829/1560-4071-2021
26. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (11):4076. Russian (Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076). DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076
27. Karpov Yu. A. Role of antiaggregants and statins in cardiovascular risk reduction: opportunities for fixed combinations. *RMJ.* 2018; 6(1): 42-45. Russian (Карпов Ю. А. Роль антиагрегантов и статинов в снижении сердечно-сосудистого риска: возможности фиксированных комбинаций. *РМЖ.* 2018; 6(1): 42-45).
28. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022; 399: 143-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01825-0
29. Alkhimova L., Babashkina M., Safin D. Computational analysis of aspirin *Journal of Molecular Structure.* 2022; 5:131975. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131975