

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-5

Плейотропные эффекты ацетилсалициловой кислоты

М.Д. Смирнова

ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время ведутся исследования новых механизмов действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) и изучение новых точек приложения ее действия. Обзор посвящен новым исследованиям возможностей использования данного лекарственного средства для первичной профилактики как сердечно-сосудистых осложнений (ССО), так и онкологических заболеваний, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при прогрессировании хронической болезни почек (ХБП). Анализируется эффективность и безопасность назначения АСК больным сахарным диабетом, ХОБЛ, ХБП, субклиническим атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Перспективным для дальнейшего изучения является возможность использования АСК как средства первичной профилактики не только ССО, но и прогрессирования ХБП, осложнений ХОБЛ, онкозаболеваний. В обзоре рассмотрены также аспекты безопасности применения АСК. Немаловажным фактором, который следует учитывать при назначении АСК для длительного приема, является ее оптимальная лекарственная форма, сочетающая эффективность и безопасность. В настоящее время широкое применение получила кишечнорастворимая форма, использование которой помогает снизить негативное влияние АСК на слизистую желудочно-кишечного тракта и повысить безопасность пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная профилактика, ацетилсалициловая кислота, антиагрегантная терапия, сердечно-сосудистые осложнения, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Смирнова М.Д. Плейотропные эффекты ацетилсалициловой кислоты. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(1):31–36. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-5.

Pleiotropic effects of acetylsalicylic acid

M.D. Smirnova

Acad. E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology,
Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, researchers are investigating new mechanisms of action and potential applications of acetylsalicylic acid (ASA). This article summarizes recent studies on the use of ASA for primary prevention of cardiovascular complications (CVC), cancer, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in progressive chronic kidney disease (CKD). The article discusses the efficacy and safety of ASA in patients with diabetes, COPD, CKD, and subclinical atherosclerosis of brachiocephalic arteries. ASA is a promising tool for primary prevention of CVC and progression of COPD and its complications, as well as malignant diseases. The safety profile of ASA is also addressed. The optimal dosage form of ASA that is both effective and safe is an important factor that should be considered when prescribing ASA for long-term use. Enteric-coated ASA is now widely used due to its diminished negative effect on gastrointestinal mucosa and improved safety.

KEYWORDS: primary prevention, acetylsalicylic acid, antiplatelet therapy, cardiovascular complications, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes.

FOR CITATION: Smirnova M.D. Pleiotropic effects of acetylsalicylic acid. Russian Medical Inquiry. 2024;8(1):31–36 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-5.

ВВЕДЕНИЕ

Ацетилсалициловая кислота (АСК) в форме, пригодной для медицинского применения, известна уже 125 лет. Первые ее образцы были получены в 1897 г. Ф. Хоффманом, химиком, работавшим в лабораториях фирмы Bayer AG [1]. Сегодня противовоспалительные [2], анальгетические [3, 4], антипиретические [5, 6] и антитромботические [7] эффекты АСК нашли более чем убедительное подтверждение в многочисленных клинических исследованиях и метаанализах. В 2024 г. можно отметить и еще один юбилей — 50 лет исполнилось АСК как кардиологическому препарату. «Кардиологическая жизнь» АСК началась в 1974 г. с публикации результатов рандоми-

зированного клинического исследования (РКИ), впервые продемонстрировавшего эффективность приема АСК как средства вторичной профилактики у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) [8]. Дальнейшие исследования убедительно подтвердили эффективность АСК при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [9]. За прошедшие годы АСК уверенно заняла свое место в практике кардиологов. Актуальные рекомендации предписывают назначение АСК в дозе 75–100 мг/сут больным хронической ишемической болезнью сердца (ИБС)¹, для профилактики ССО всем пациентам со стабильной ИБС в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов. Также рекомендуется рассмотреть

¹ Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. (Электронный ресурс.) URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf (дата обращения: 19.12.2023).

возможность назначения АСК в дозе 75–100 мг/сут с целью профилактики ССО больным без клиники стенокардии, но с поражением коронарных артерий по данным визуализирующих методов.

Казалось бы, что нового можно сказать про этого «ветерана»? Тем не менее исследования продолжаются. Ведется поиск новых механизмов действия АСК и новых точек приложения ее «способностей». И если хорошо доказано, что низкие дозы АСК полезны для вторичной профилактики ОИМ и инсульта у больных с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), то у лиц без ССЗ потенциальный риск ОИМ и инсульта значительно ниже, а преимущества АСК в первичной профилактике ССО в значительной степени уравниваются повышенным риском кровотечений. Тем не менее исследователи не оставляют попыток выделить те группы пациентов, в которых польза от приема АСК при первичной профилактике будет перевешивать потенциальную опасность. Предлагаемая статья посвящена краткому обзору последних опубликованных исследований.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

В недавнем РКИ с участием пациентов с сахарным диабетом (СД) без ССЗ прием АСК предотвращал серьезные сосудистые осложнения, но эта польза в значительной степени уравнивалась опасностью кровотечения [10]. О целесообразности первичной профилактики АСК у больных СД 2 до сих пор нет единого мнения. Американская диабетическая ассоциация указывает, что для профилактики ССЗ терапия АСК (75–162 мг/сут) может рассматриваться как стратегия первичной и вторичной профилактики для лиц с СД и повышенным сердечно-сосудистым риском после учета риска кровотечения [11]. В российских клинических рекомендациях «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (2022)² сказано жестче: «Терапия ацетилсалициловой кислотой, как правило, не показана пациентам с СД без сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия ацетилсалициловой кислотой у пациентов с СД ассоциирована со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но достоверным повышением частоты серьезных геморрагических событий [10, 12]». Тем не менее «рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–150 мг всем пациентам с СД 2 и ИБС с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий»².

Помимо риска кровотечений вызывает опасения возможная связь между употреблением АСК и развитием диабетической ретинопатии (ДР). Этой проблеме было посвящено популяционное перекрестное исследование [13], в которое были включены пациенты с СД старше 40 лет, сведения о которых были получены из Сингапурской эпидемиологической базы данных по глазным заболеваниям. ДР, угрожающая зрению, определялась как наличие тяжелой непролиферативной ДР или пролиферативной ДР, либо клинически значимого макулярного отека. Связь между приемом АСК и ДР была пограничной (отношение шансов (ОШ) 1,31, $p=0,063$), но ассоциация между АСК и ДР, угрожающей зрению, оказалась статистически значимой (ОШ 1,69, $p=0,019$). Однако прием АСК потерял свою прогностическую значимость после введения поправки на наличие ССЗ и хронической болезни почек (ХБП). Таким образом, исследование показывает, что употребле-

ние АСК может быть связано с повышенным риском развития ДР, угрожающей зрению, у больных СД, хотя связь вряд ли является причинно-следственной. Скорее прием АСК был индикатором заболеваний, связанных с риском диабетических осложнений (ССЗ, ХБП). Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов, а также изучение других факторов, которые могут влиять на развитие ДР. В любом случае эти данные подчеркивают необходимость особой осторожности при назначении АСК больным СД.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Хроническая болезнь почек является важным независимым фактором риска развития и прогрессирования ССЗ. Больные ХБП заведомо подвергаются большему риску ССО, поэтому потенциальная абсолютная польза от приема АСК у них должна быть выше, даже если относительная польза такая же, как у больных без ХБП. С другой стороны, риск кровотечения у этих больных также может быть выше, чем в общей популяции. В последние годы опубликованы результаты нескольких больших исследований, посвященных перспективам использования АСК для первичной профилактики у больных ХБП различной степени тяжести.

В международное РКИ Polycap3 (TIPS3) [14] были включены больные ($n=5713$) с ХБП и без ХБП, а также без предшествующих ССЗ, которых рандомизировали в 4 группы: принимающие АСК, АСК плюс полипирл, полипирл (комбинированный лекарственный препарат, который содержит несколько лекарств в одной таблетке) или плацебо. У 983 участников, которые были рандомизированы в группы АСК или плацебо, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была ниже 60 мл/мин/1,73 м² на исходном уровне (ХБП). Первичными конечными точками были ОИМ, нефатальный инсульт или смерть от ССЗ. Средний срок наблюдения составил 4,6 года. Всего было зарегистрировано 250 случаев достижения конечных точек: 116 при приеме АСК и 134 при приеме плацебо (отношение рисков (ОР) 0,86, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–1,10). У 65 пациентов с ХБП была достигнута конечная точка: 26 из 502 участников, принимавших АСК, 39 из 481 участника, принимавшего плацебо (ОР 0,57, 95% ДИ 0,34–0,94). Сходные результаты были получены для АСК по сравнению с плацебо в отношении вторичной конечной точки — смерти от всех причин: 312 событий у всех участников (ОР 0,87, 95% ДИ 0,70–1,07) и 82 события у пациентов с ХБП (ОР 0,64, 95% ДИ 0,41–0,99) «в пользу» группы приема АСК. То есть прием АСК статистически значимо снижал риск ССО только у больных с ХБП. Не было выявлено существенной взаимосвязи рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² с эффектами лечения АСК по сравнению с эффектом плацебо. Крупные и незначительные кровотечения были редкими, и их частота не отличалась в разных группах. Когда АСК сочетали с полипирл, содержащей атенолол, рамиприл, гидрохлоротиазид и симвастатин, и сравнивали с двойным плацебо, у всех участников для первичной конечной точки риск ССО был ниже в группе активного лечения (ОР 0,69, 95% ДИ 0,50–0,97). Также ниже был риск смерти от всех причин (ОР 0,80, 95% ДИ 0,59–1,08). У пациентов с ХБП преимущества приема АСК + полипирл были еще значимее: ОР 0,37, 95% ДИ 0,18–0,75 для первичной конечной точки и ОР 0,49,

² Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2?ysclid=lt1xrvcl2u824929956 (дата обращения: 25.12.2023).

95% ДИ 0,29–0,97 для смерти от всех причин соответственно «в пользу» группы АСК + полипилл. Следовательно, риск ССО у людей с ХБП может быть существенно снижен с помощью как одной АСК (на 43%), так и в комбинации с полипилл (на 63%) без значимого увеличения риска кровотечений.

Большое исследование, имеющее цель поставить точку в вопросе целесообразности использования АСК в первичной профилактике ССЗ у больных ХБП, запланировано в Великобритании [15]. Вопрос этот представляет большой интерес как для клиницистов, так и для организаторов здравоохранения, учитывая растущую распространенность ХБП, которая связана со старением населения, ростом распространенности ожирения, СД, артериальной гипертензии, и низкую стоимость АСК. АТТАСК [15] — это многоцентровое проспективное рандомизированное открытое слепое исследование превосходства АСК в дозе 75 мг/сут по сравнению со стандартной терапией для первичной профилактики ССЗ у 25 210 человек в возрасте 18 лет и старше с ХБП, их данные получены в учреждениях первичного звена здравоохранения Великобритании. Больные будут наблюдаться 5 лет. Первичная конечная точка — время до первого серьезного сосудистого события (совокупность несмертельного ИМ, несмертельного инсульта и смерти от ССЗ, исключая подтвержденное внутримозговое кровоизлияние и другие смертельные сердечно-сосудистые кровотечения) или смерти от других причин (включая кровотечение со смертельным исходом). Исследование будет продолжаться до тех пор, пока не произойдет 1827 серьезных сосудистых событий. Результатом исследования должен стать ответ на вопрос: в какой степени польза АСК в плане снижения ССО превышает риск серьезных кровотечений.

Мало изучено влияние АСК на клинические исходы у пациентов с прогрессирующей ХБП до проведения диализа. Для оценки клинических исходов у таких больных были отобраны из общенациональной базы данных по СД Тайваня за период с января 2009 г. по июнь 2017 г. пациенты с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² и разделены на 2 группы: группу пациентов с применением низких доз АСК (100 мг) (n=3021) и контрольную группу без применения АСК (n=9063) [16]. При наблюдении в среднем 1,5 года пациенты с преддиализной прогрессирующей ХБП и анемией, получавшие АСК, имели более высокий риск поступления на диализ и смерти до поступления на диализ на 15 и 46% соответственно. У принимавших АСК не было достоверного увеличения риска желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) (ОР 1,05, 95% ДИ 0,96–1,15), внутримозговых кровоизлияний (ОР 1,23, 95% ДИ 0,98–1,55) или ишемического инсульта (ОР 1,15, 95% ДИ 0,98–1,55). По мнению исследователей, хотя низкие дозы АСК и рекомендуются для профилактики ССЗ у пациентов с ХБП, их применение у пациентов с прогрессирующей ХБП перед диализом (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м²) может ассоциироваться с увеличением прогрессирования почечной недостаточности и смертности.

С другой стороны, есть отдельные данные, свидетельствующие о протективном влиянии АСК при острой почечной недостаточности (ОПН). В ретроспективном исследовании [17] проанализированы данные 4237 человек с ОПН, которые принимали АСК перед поступлением в отделение интенсивной терапии (ОИТ), и 9745 человек, которые ее не принимали. Многофакторные модели показали, что пациенты, принимавшие АСК, имели более низ-

кий риск смерти по сравнению с теми, кто этого не делал (ОР 0,70, 95% ДИ 0,62–0,79, p<0,001). Кроме того, прием АСК ассоциировался со снижением риска внутримозгового кровоизлияния (ОР 0,16, 95% ДИ 0,10–0,25, p<0,001) и ЖКК (ОР 0,59, 95% ДИ 0,38–0,88, p=0,012). Однако риск переливания крови при приеме АСК увеличивался на 28%. Улучшение исходов у пациентов в критическом состоянии в результате приема АСК перед попаданием в ОИТ отмечалось и в других исследованиях [18]. По всей видимости, это объясняется тем, что АСК улучшает почечную перфузию за счет ингибирования тромбоксана, подавления агрегации тромбоцитов и уменьшения микрососудистого тромбоза и тромбоэмболии [19]. Есть данные, что АСК снижает риск послеоперационной ОПН и смертности у кардиохирургических пациентов [20]. Неожиданная ассоциация приема АСК с уменьшением риска ЖКК может быть связана с ее системным противовоспалительным действием, в результате которого уменьшается повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Еще один вопрос, который в настоящее время активно изучается, — влияние приема малых доз АСК (75–100 мг/сут) на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). С одной стороны, известно об аспириновой зависимости заболеваний дыхательных путей, в том числе о бронхиальной астме (БА), характеризующейся гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, полипозом носа и гиперпродукцией лейкотриенов [21–23]. С другой стороны, появляется все больше данных о том, что применение АСК при ХОБЛ ассоциируется со снижением смертности от всех причин, а ежедневное ее применение — со снижением частоты обострений ХОБЛ, уменьшением одышки и улучшением качества жизни [24]. По данным метаанализа восьми обсервационных исследований [25], были сделаны выводы о снижении смертности от всех причин или частоты обострений ХОБЛ при применении АСК на 21% (ОР 0,79, 95% ДИ 0,71–0,86).

О влиянии длительного приема малых доз АСК на частоту обострений и тяжесть течения ХОБЛ известно мало. T. Goto et al. [26] выдвинули гипотезу, что у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, длительное применение АСК связано с более низким риском тяжелого течения заболевания (летальный исход в стационаре, использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и продолжительность пребывания в стационаре). Они провели ретроспективное когортное исследование с использованием популяционных данных за период с 2012 по 2013 г. Среди 206 686 пациентов в возрасте старше 40 лет, госпитализированных по поводу ХОБЛ, у лиц, принимавших АСК, были более низкие показатели летальных исходов при госпитализации (1,0% против 1,4%, ОР 0,60, 95% ДИ 0,50–0,72, p<0,001) и использования инвазивной ИВЛ (1,7% против 2,6%, ОР 0,64, 95% ДИ 0,55–0,73, p<0,001). Продолжительность пребывания в стационаре была короче у лиц, принимавших АСК, по сравнению с теми, кто АСК не принимал (p<0,001).

В ходе еще одного крупного наблюдательного исследования [27] было опрошено 1003 пациента, получающих первичную медицинскую помощь на северо-востоке США. В ходе опроса больные самостоятельно сообщали о своих диагнозах, включая ХОБЛ. Параллельно была проанализирована база данных выдачи препаратов в аптеках. Была

выявлена отрицательная корреляция между приемом АСК и частотой ХОБЛ. Прием АСК в изучаемой когорте снизил вероятность ХОБЛ примерно на 33% после поправки на потенциальные факторы, способствующие ее развитию. Прием АСК ассоциировался с более низкими показателями заболеваний легких у всех опрошенных, за исключением группы больных с СД, получавших инсулин. Авторы исследования заявляют о необходимости дальнейших исследований, чтобы определить, является ли эта связь причинно-следственной. Исследование в очередной раз показало, что АСК может иметь преимущества, выходящие за рамки ее рутинного применения. Защитное действие АСК у пациентов с ХОБЛ может быть связано с ингибированием тромбосана [28] и противовоспалительным эффектом препарата. Описанное исследование при всех его очевидных минусах имеет несколько сильных сторон. Во-первых, опрошенные субъекты были случайным образом отобранной подгруппой пациентов, а когорта является репрезентативной для пациентов, которые пользовались первичной медицинской помощью. Во-вторых, использование АСК определялось путем непосредственного наблюдения за контейнерами с лекарствами. Однако это исследование также имеет ряд ограничений, включая проблемы, связанные с отсутствием документального подтверждения диагноза ХОБЛ, и с трудностью дифференцирования ХОБЛ и БА.

ХОБЛ — один из самых значимых факторов риска развития рака легких, а рак легких является наиболее распространенным злокачественным новообразованием во всем мире. АСК — это лекарственное средство с потенциальным противоопухолевым действием [29–31], однако ее влияние на рак легких изучено недостаточно. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном с использованием системы электронных медицинских карт в Гонконге, изучали связь между использованием низких доз АСК (<160 мг) среди пациентов с ХОБЛ и частотой развития карциномы легких и риском кровотечения [32]. Анализировались данные медицинской документации всех пациентов с ХОБЛ, посещавших любые государственные больницы в период с 2005 по 2018 г. Не принимали АСК 35 049 пациентов, начали ее принимать 7679. Средний возраст когорты составил 75,7±11,5 года, 80,3% ее численности составляли мужчины. У 1779 (4,2%) был диагностирован рак легких в течение среднего периода наблюдения в 2,6 года. Прием АСК ассоциировался со снижением риска развития рака легких на 25% и снижением смертности от рака легких на 26%. В изучаемой когорте это означало, что на каждые 125 пациентов, получавших лечение в течение 5 лет, приходится на 1 случай рака легких меньше. Анализ подгрупп показал, что прием АСК снижал риск у пациентов как старше, так и младше 75 лет, а также у мужчин, не страдающих СД и артериальной гипертензией. Применение АСК не было связано с повышенным риском кровотечений из верхних отделов ЖКТ, но было связано с повышенным риском кровохарканья (ОР 1,96, 5% ДИ 1,73–2,23, $p < 0,001$). Наблюдательный характер исследования не позволяет установить причинно-следственную связь между употреблением АСК и заболеваемостью раком легких. Кроме того, дизайн исследования не позволяет исключить вероятность того, что больные, принимавшие АСК, с большей вероятностью обращались за дополнительным лечением и получали больше препаратов других групп, например статины, хотя влияние этого фактора было смягчено типом математической модели.

Крупное когортное исследование [33] продемонстрировало, что прием низких доз АСК более 5 лет снижает риск развития карциномы легких на 4%, особенно среди пожилых пациентов и пациентов без СД. Аналогичным образом, смертность от рака легких дозозависимо снижалась при применении АСК в другом популяционном общенациональном когортном исследовании [34]. Объединенный анализ рандомизированных исследований по первичной и вторичной профилактике ССО еще в 2012 г. показал, что ежедневный прием АСК снижает смертность от рака легких по сравнению с контрольной группой [35]. Однако 2 других проспективных когортных исследования [36, 37] не подтвердили эти данные. Антиканцерогенные свойства АСК значительно сильнее проявляются у пациентов с ХОБЛ, чем в общей популяции. Больные ХОБЛ более восприимчивы к карциноме легких, кроме того, карцинома легких у них имеет более агрессивный характер [38]. В настоящее время обсуждается множество патогенетических механизмов канцерогенеза, активирующихся при ХОБЛ и способных стать потенциальными мишенями для АСК. Механизмы защитного действия АСК у пациентов с ХОБЛ пока неясны, предполагается, что они связаны как с противовоспалительными, так и с антитромбоцитарными свойствами АСК [39, 40]. Ингибирование тромбоцитов АСК может замедлять прогрессирование опухоли и снижать риск перехода эпителия в мезенхиму — процесса, который способствует злокачественной трансформации респираторного эпителия [41, 42].

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Метаанализ пяти РКИ [43] ($n=841$, 2145 человек-лет) показал, что АСК не уменьшала прогрессирование толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (ТКИМ) по сравнению с пациентами контрольной группы, в том числе при СД 2. Также не было различий между группой АСК и контрольной группой по частоте ССО и смерти от всех причин. Аналогичные результаты получены и после стратификации пациентов по величине ТКИМ. Риск ЖКК был одинаковым у участников, получавших и не получавших терапию АСК. Таким образом, прием АСК этой категорией пациентов показал себя практически бесполезным, хотя и безопасным. Авторы метаанализа пришли к выводу, что «АСК может не понадобиться этим пациентам, если нет осложнений, предполагающих прием антитромбоцитарных препаратов».

НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРИЕМА АСК

Продолжается изучение безопасности АСК в различных клинических ситуациях. Так, Z. Li et al. [44] провели ретроспективное исследование по типу «случай — контроль», целью которого было сравнение объема кровопотери, частоты переливаний крови и других осложнений (ССО, венозные тромбозы, цереброваскулярные события и события, связанные с операционной раной) при одностороннем и двустороннем тотальном эндопротезировании коленного сустава (ТКА) в группах, принимавших и не принимавших АСК до операции. С этой целью были отобраны случаи ТКА из базы данных по эндопротезированию суставов Пекинского университета с января 2014 г. по декабрь 2019 г.

В общей сложности было включено 845 пациентов, из которых 280 принимали АСК до операции. Других различий в демографических и клинических характеристиках между двумя группами обнаружено не было, за исключением доли заболеваний коронарных артерий ($p < 0,001$). В группе АСК величина кровопотери и частота потребности в переливании крови были выше, но статистически незначимо, хотя средние показатели гемоглобина и гематокрита были ниже уже статистически значимо ($p < 0,05$). В группе АСК была ниже частота ССО и цереброваскулярных осложнений, что, бесспорно, является плюсом ее применения, особенно если учесть, что исходно эта группа чаще имела отягощенный сердечно-сосудистый анамнез. С другой стороны, частота раневых осложнений в группе АСК была выше, чем в контрольной группе ($p = 0,049$). Таким образом, предоперационное применение АСК может предотвратить ССО в периоперационном периоде ТКА, однако это также может увеличить риск кровотечений и раневых осложнений.

Различные формы АСК и их влияние на безопасность

Немаловажным фактором при длительном приеме АСК является ее оптимальная форма, сочетающая эффективность и безопасность. Для первичной и вторичной профилактики ССО используются малые дозы АСК — 75–150 мг. В настоящее время широкое применение получили кишечнорастворимая, или покрытая, форма и буферная, сочетающая в себе АСК и антацид. Обе формы помогают несколько снизить негативное влияние АСК на слизистую ЖКТ. Одним из доступных препаратов АСК на российском рынке является Тромбо АСС® 100 мг (G.L. Pharma/Lannacher, Австрия). Таблетки покрыты пленочной оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока и растворяющейся только в кишечнике, что позволяет минимизировать риск развития осложнений со стороны желудка за счет ослабления прямого раздражающего воздействия кислоты на слизистую оболочку желудка. Существуют исследования, в которых было установлено снижение частоты развития нежелательных явлений после замены обычной АСК на ее кишечнорастворимую форму [45].

Заключение

Перспективным для дальнейшего изучения является возможность использования АСК как средства первичной профилактики не только ССО, но и прогрессирования ХБП, осложнений ХОБЛ, онкозаболеваний у пациентов с ХОБЛ (исключением являются аспириносвязанные респираторные заболевания) и ХБП. Требуется дальнейшего изучения безопасности приема препарата у больных СД, а также в периоперационном периоде. Таким образом, история изучения АСК продолжается. Необходимо проведение РКИ с участием большого количества больных с коморбидной патологией, в первую очередь с ХОБЛ, ХБП различных стадий, СД. ▲

Литература / References

1. Sneider W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ*. 2000;321(7276):1591–1594. DOI: 10.1136/bmj.321.7276.1591.
2. Amann R., Peskar B.A. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. *Eur J Pharmacol*. 2002;447(1):1–9. DOI: 10.1016/S0014-2999(02)01828-9.

3. Derry S., Moore R.A. Single dose oral aspirin for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4):CD002067. DOI: 10.1002/14651858.CD002067.pub2.
4. McCarthy D.M. Efficacy and gastrointestinal risk of aspirin used for the treatment of pain and cold. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(2):101–112. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.01.008.
5. Eccles R., Loose I., Jawad M., Nyman L. Effects of acetylsalicylic acid on sore throat pain and other pain symptoms associated with acute upper respiratory tract infection. *Pain Med*. 2003;4(2):118–124. DOI: 10.1046/j.1526-4637.2003.03019.x.
6. Bachert C., Chuchalin A.G., Eisebitt R. et al. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging study. *Clin Ther*. 2005;27(7):993–1003. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.06.002.
7. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71.
8. Elwood P.C., Cochrane A.L., Burr M.L. et al. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J*. 1974;1(5905):436–440. DOI: 10.1136/bmj.1.5905.436.
9. Baigent C., Blackwell L., Collins 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
10. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L., Mafham M. et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529–1539. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S4–S7. DOI: 10.2337/dc22-Srev.
12. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
13. Shi Y., Tham Y.C., Cheung N. et al. Is aspirin associated with diabetic retinopathy? The Singapore Epidemiology of Eye Disease (SEED) study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175966. DOI: 10.1371/journal.pone.0175966.
14. Mann J.F.E., Joseph Ph., Gao P. et al. MO201: Effects of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular (CV) Disease in People with Chronic Kidney Disease (CKD): Results of the TIPS3 Trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022;37(Issue Supplement_3):i138. DOI: 10.1093/ndt/gfac066.103.
15. Gallagher H., Dumbleton J., Maishman T. et al. Aspirin to target arterial events in chronic kidney disease (ATTACK): study protocol for a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded endpoint, parallel group trial of low-dose aspirin vs. standard care for the primary prevention of cardiovascular disease in people with chronic kidney disease. *Trials*. 2022;23(1):331. DOI: 10.1186/s13063-022-06132-z.
16. Tsai M.H., Liou H.H., Huang Y.C. et al. Hazardous Effect of Low-Dose Aspirin in Patients with Predialysis Advanced Chronic Kidney Disease Assessed by Machine Learning Method Feature Selection. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(11):1484. DOI: 10.3390/healthcare9111484.
17. Meng Y., Lin Y., Zhang J.W. et al. Aspirin intervention before ICU admission reduced the mortality in critically ill patients with acute kidney injury: results from the MIMIC-IV. *Front Pharmacol*. 2023;14:1292745. DOI: 10.3389/fphar.2023.1292745.
18. Rothenberg F.G., Clay M.B., Jamali H., Vandivier-Pletsch R.H. Systematic review of β blocker, aspirin, and statin in critically ill patients: importance of severity of illness and cardiac troponin. *J Investig Med*. 2017;65(4):747–753. DOI: 10.1136/jim-2016-000374.
19. Garg A.X., Kurz A., Sessler D.I. et al. Perioperative aspirin and clonidine and risk of acute kidney injury: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(21):2254–2264. DOI: 10.1001/jama.2014.15284.
20. Liu H., Li J., Chen M., Yang T. et al. Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies: Aspirin Protects from Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Heart Surg Forum*. 2019;22(4):E301–E307. DOI: 10.1532/hsf.2419.

21. Hayashi H., Fukutomi Y., Mitsui C. et al. Omalizumab for aspirin hypersensitivity and leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1488–1498. DOI: 10.1164/rccm.201906-1215OC.
22. Hedman J., Kaprio J., Poussa T., Nieminen M.M. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol.* 1999;28(4):717–722. DOI: 10.1093/ije/28.4.717.
23. Wenzel S.E. The role of leukotrienes in asthma. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2003;69(2–3):145–155. DOI: 10.1016/s0952-3278(03)00075-9.
24. Fawzy A., Putcha N., Aaron C.P. et al. Aspirin use and respiratory morbidity in COPD: a propensity score-matched analysis in subpopulations and intermediate outcome measures in COPD study. *Chest.* 2019;155(3):519–527. DOI: 10.1016/j.chest.2018.11.028.
25. Bakshi A., Suissa S. Effectiveness of Aspirin in COPD: Biases in the Observational Studies. *COPD.* 2021;18(4):449–455. DOI: 10.1080/15412555.2021.1963696.
26. Goto T., Faridi M.K., Camargo C.A., Hasegawa K. The association of aspirin use with severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018;28(1):7. DOI: 10.1038/s41533-018-0074-x.
27. Ramos-Nino M.E., MacLean C.D., Littenberg B. Association between the prevalence of obstructive lung disease and the use of aspirin in a diabetic population. *Interv Pulmonol (Middlel).* 2022;1(1):5–10.
28. Morris T., Stables M., Hobbs A. et al. Effects of low-dose aspirin on acute inflammatory responses in humans. *J Immunol.* 2009;183(3):2089–2096. DOI: 10.4049/jimmunol.0900477.
29. Baandrup L., Kjaer S.K., Olsen J.H. et al. Low-dose aspirin use and the risk of ovarian cancer in Denmark. *Ann Oncol.* 2015;26(4):787–792. DOI: 10.1093/annonc/mdu578.
30. Huang W.K., Chiou M.J., Yu K.H. et al. The association between low-dose aspirin use and the incidence of colorectal cancer: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(4):432–439. DOI: 10.1111/apt.12388.
31. Lapi F., Levi M., Simonetti M. et al. Risk of prostate cancer in low-dose aspirin users: A retrospective cohort study. *Int J Cancer.* 2016;139(1):205–211. DOI: 10.1002/ijc.30061.
32. Yu S.Y., Ip M.S., Li X. et al. Low-dose aspirin and incidence of lung carcinoma in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong: A cohort study. *PLoS Med.* 2022;19(1):e1003880. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003880.
33. Ye S., Lee M., Lee D. et al. Association of Long-term Use of Low-Dose Aspirin as Chemoprevention With Risk of Lung Cancer. *JAMA Netw Open.* 2019;2(3):e190185. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0185.
34. Kang J., Jeong S.M., Shin D.W. et al. The Associations of Aspirin, Statins, and Metformin With Lung Cancer Risk and Related Mortality: A Time-Dependent Analysis of Population-Based Nationally Representative Data. *J Thorac Oncol.* 2021;16(1):76–88. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.08.021.
35. Rothwell P.M., Wilson M., Price J.F. et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379(9826):1591–1601. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60209-8.
36. Cao Y., Nishihara R., Wu K. et al. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(6):762–769. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6396.
37. Holick C.N., Michaud D.S., Leitzmann M.F. et al. Aspirin use and lung cancer in men. *Br J Cancer.* 2003;89(9):1705–1708. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601343.
38. Sekine Y., Suzuki H., Yamada Y. et al. Severity of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship to lung cancer prognosis after surgical resection. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(2):124–130. DOI: 10.1055/s-0032-1304543.
39. Cho M.S., Bottsford-Miller J., Vasquez H.G. et al. Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells. *Blood.* 2012;120(24):4869–4872. DOI: 10.1182/blood-2012-06-438598.
40. Rolin S., Masereel B., Dogner J.M. Prostanoids as pharmacological targets in COPD and asthma. *Eur J Pharmacol.* 2006;533(1–3):89–100. DOI: 10.1016/j.ejphar.2005.12.058.
41. Khan P., Manna A., Saha S. et al. Aspirin inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and migration of oncogenic K-ras-expressing non-small cell lung carcinoma cells by down-regulating E-cadherin repressor Slug. *BMC Cancer.* 2016;16:39. DOI: 10.1186/s12885-016-2078-7.
42. Yang L., Lv Z., Xia W. et al. The effect of aspirin on circulating tumor cells in metastatic colorectal and breast cancer patients: a phase II trial study. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(7):912–921. DOI: 10.1007/s12094-017-1806-z.
43. Hu X., Hu Y., Sun X. et al. Effect of aspirin in patients with established asymptomatic carotid atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:1041400. DOI: 10.3389/fphar.2022.1041400.
44. Li Z., Xiang S., Du Y. et al. Preoperative Use of Aspirin in Total Knee Arthroplasty: Safe or Not? *Orthop Surg.* 2022;14(8):1673–1680. DOI: 10.1111/os.13321.
45. Dietz R., Rauch B., German Society of Cardiology — Heart Circulation Research et al. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie — Herz und Kreislaufforschung (DGK). In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Z Kardiol.* 2003;92(6):501–521(in German). PMID: 12905980.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Смирнова Мария Дмитриевна — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID iD 0000-0001-6515-3882.

Контактная информация: Смирнова Мария Дмитриевна, e-mail: naliya1@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.01.2024.

Поступила после рецензирования 05.02.2024.

Принята в печать 29.02.2024.

ABOUT THE AUTHOR:

Maria D. Smirnova — Dr. Sc. (Med.), senior researcher of the Department of Treatment and Diagnostic Technologies of the A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Acad. E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; 15A, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6515-3882.

Contact information: Maria D. Smirnova, e-mail: naliya1@yandex.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 11.01.2024.

Revised 05.02.2024.

Accepted 29.02.2024.