

Ацетилсалициловая кислота у пациентов перед плановыми хирургическими вмешательствами

С.С.Алтарев✉, О.Л.Барбараш

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6

В обзоре литературы описываются риски и польза от проведения оперативных вмешательств у пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию без отмены ацетилсалициловой кислоты в предоперационном периоде. Приводятся данные, подтверждающие умеренное повышение риска периперационных кровотечений в случаях, когда операции проводятся на фоне аспириноотерапии. В то же время в большинстве случаев отмечаются значительное снижение риска периперационных кардиоваскулярных событий и повышение выживаемости после вмешательств, перед которыми не происходит отмена препаратов ацетилсалициловой кислоты.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, аспирин, хирургическое вмешательство, геморрагический риск, тромбоз, ишемический риск, кровотечение, периперационные осложнения.

✉altarev@inbox.ru

Для цитирования: Алтарев С.С., Барбараш О.Л. Ацетилсалициловая кислота у пациентов перед плановыми хирургическими вмешательствами. Кардиосомастика. 2015; 6 (3): 48–57.

Acetylsalicylic acid therapy in patients undergoing planned surgery

S.S.Altarev✉, O.L.Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi b-r, d. 6

In a review, we described risks and benefits of surgery performed while continuing aspirin therapy in perioperative period. Aspirin therapy is associated with mild increase in surgery related bleeding risk. On the other hand, aspirin therapy leads to significant decrease of mortality and perioperative cardiovascular risk in most cases.

Key words: acetylsalicylic acid, aspirin, surgery, bleeding risk, ischemic risk, bleeding, perioperative complications.

✉altarev@inbox.ru

For citation: Altarev S.S., Barbarash O.L. Acetylsalicylic acid therapy in patients undergoing planned surgery. Cardiosomatics. 2015; 6 (3): 48–57.

Антитромбоцитарная терапия является одним из важнейших элементов первичной и вторичной профилактики артериальных тромбозов и тромбоэмболий и играет особенно важную роль у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) [1]. Около 100 млн взрослых во всем мире подвергаются некардиохирургическим вмешательствам ежегодно, и до 40% из этих пациентов страдают ишемической болезнью сердца или имеют факторы ее риска [2, 3]. Было показано, что 5% пациентов, подвергшихся ЧКВ, понадобится проведение некардиального вмешательства в течение 1 года после стентирования [4]. Более того, хирургические вмешательства являются причиной отмены ацетилсалициловой кислоты (АСК) приблизительно у 30–40% пациентов [5].

Исходя из сказанного, можно отметить, что популяция пациентов, получающих 1 или 2 антитромбоцитарных препарата в предоперационном периоде хирургических вмешательств, представляет собой особую категорию больных, ставящих перед кардиологами, хирургами и анестезиологами проблему выбора между риском геморрагических осложнений на фоне продолжения антитромбоцитарной терапии и

тромбоишемическим риском, связанным с несвоевременной отменой антиагрегантов. Целью настоящей статьи является представление взвешенной информации об этих рисках у пациентов, готовящихся к проведению разных типов хирургических вмешательств.

Фармакологическое действие и показания к назначению АСК

АСК относится к наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, используемым в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, ее антитромботическое действие было продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях [6]. АСК необратимо ацетилирует серин в положении 529 циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), предотвращая образование тромбоксана A_2 , играющего ключевую роль в финальной фазе агрегации тромбоцитов [7]. Эффект АСК, хотя и необратимый для тромбоцитов, длится до тех пор, пока не образуется достаточное количество «новых» клеток. Несмотря на то, что срок жизни последних составляет 7–10 сут, восстановление агрегационной способности тромбоцитов может происходить гораздо раньше

Таблица 1. Наиболее важные показания к проведению антитромбоцитарной терапии

Показания	Длительность аспиринотерапии	Класс рекомендаций и уровень доказательности
Первичная профилактика*	Длительно	IIb A [13]
Вторичная профилактика		
Острый коронарный синдром	Неопределенно долго	I A [14, 15]
Стабильная ишемическая болезнь сердца	Неопределенно долго	I A [16]
Цереброваскулярная болезнь	Неопределенно долго	I A [17]
Заболевания периферических артерий	Неопределенно долго	IB (I A)** [18]

*Только для пациентов с артериальной гипертензией и сниженной скоростью клубочковой фильтрации либо высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. **Уровень доказательности В – для АСК, уровень доказательности А – для антитромбоцитарной терапии.

ше: так, в популяции здоровых мужчин полное восстановление агрегационной способности тромбоцитов отмечалось к 3-м суткам отмены АСК [8]. Эффективное ингибирование ЦОГ-1 происходит даже при применении низких доз АСК. Высокодозовые режимы аспиринотерапии не продемонстрировали большую эффективность в сравнении с низкими дозами относительно степени ингибирования ЦОГ-1, но, наоборот, сопровождалась повышенным риском кровотечений. В настоящее время оптимальными считаются дозировки препарата от 75 до 162 мг/сут [9], и в целом не достигается дополнительного анти-тромбоцитарного эффекта при применении доз АСК, превышающих 300 мг/сут [10].

Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований и метаанализов составили основу для определения АСК как ключевого элемента вторичной и, с серьезными оговорками, первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [9, 11, 12]. Согласно рекомендациям крупных международных ассоциаций аспиринотерапия должна начинаться и продолжаться неопределенно долго (при отсутствии абсолютных противопоказаний к ее назначению/продолжению) практически у всех пациентов с установленным диагнозом атеросклеротической болезни (табл. 1).

Геморрагический риск

К большому сожалению, несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных периоперационному геморрагическому риску на фоне продолжающейся антитромбоцитарной терапии, большая часть из них не обладала достаточной статистической мощностью, и лишь немногие из них представляли собой относительно крупные проспективные рандомизированные исследования. Причем последние были проведены в основном в популяции пациентов, подвергшихся ортопедическим (протезирование тазобедренного сустава) и кардиохирургическим (операции коронарного шунтирования – КШ) вмешательствам. Тем не менее анализ результатов этих исследований позволяет получить интересные данные относительно влияния приема АСК на исходы инвазивных процедур. Было показано, что проведение антитромбоцитарной терапии повышает риск спонтанных тяжелых кровотечений на 30–50% [9, 19]. Однако это номинальное повышение частоты осложнений в большинстве случаев не транслировалось на увеличение послеоперационной заболеваемости и смертности [19]. В популяции пациентов, подвергшихся нейрохирургическим процедурам, периоперационный прием АСК ассоциировался с повышенным риском развития послеоперационных внутримозговых гематом. Однако неблагоприятными исходами это сопровождалось лишь в отдельных случаях [20]. В исследовании A.Oscarsson и

соавт. [21], в котором сравнивались стратегии продолжения аспиринотерапии и отмены препарата в предоперационном периоде полостных и некоторых других (урологических, ортопедических) операций, кровотечения, потребовавшие реопераций, развились у 2 (2%) пациентов группы аспиринотерапии (в обоих случаях индексные вмешательства были урологическими) и ни у одного – в группе плацебо ($p=0,24$). Тем не менее суммарный объем кровопотери в группах сравнения не различался – 300 (100–600) мл и 300 (90–600) мл соответственно, $p=0,61$, – равно как не было получено различий по потребности в трансфузиях кристаллоидов, препаратов эритроцитов или свежезамороженной плазмы.

Тромбоишемический риск

Результаты нескольких ключевых исследований продемонстрировали, что терапия препаратами АСК сопровождается значительным снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности после острого коронарного синдрома и проведения ЧКВ [9]. Повышенный риск проведения хирургических вмешательств после выполнения стентирования коронарных артерий был впервые описан в 2000 г.: 8 из 25 пациентов, подвергшихся некардиохирургическим вмешательствам в течение 2 нед после стентирования коронарных артерий, умерли, в основном по причине развития инфаркта миокарда (ИМ) вследствие тромбоза стента [22]. Несмотря на то, что в последующих и более крупных исследованиях не удалось воспроизвести настолько драматичные результаты проведения хирургических вмешательств после имплантации стентов в коронарные артерии, тот факт, что эта популяция пациентов относится к категории особенно высокого риска, не вызывает в настоящее время сомнений. Так, в группе пациентов, которым проводится некардиальное вмешательство в раннем послеоперационном периоде коронарного стентирования, риск развития периоперационного ИМ и смерти в 5–10 раз выше, чем у аналогичных пациентов, подвергающихся той же самой операции в условиях максимально интенсивной медикаментозной терапии либо после адекватного срока между двумя вмешательствами [23].

Внезапное прекращение антитромбоцитарной терапии ассоциировано с прогрессирующим восстановлением функции тромбоцитов и, следовательно, может быть причиной «рикошетного синдрома», при котором физиологический баланс в системе гемостаза может быть сдвинут в сторону его протромботического компонента. После отмены АСК отмечаются чрезмерный синтез тромбоксана A_2 и снижение фибринолитической активности. Клинически синдром отмены АСК может проявляться в разных формах острого коронарного синдрома, нарушениях мозгового кровообращения и вести к развитию

сверхпоздних тромбозов стентов (более чем через 1 год после их имплантации).

В крупном метаанализе результатов исследований, куда были включены данные более 50 тыс. пациентов, получавших аспиринотерапию по поводу вторичной профилактики ишемической болезни сердца, было показано, что частота сердечно-сосудистых осложнений возрастала более чем в 3 раза после отмены АСК (отношение шансов – ОШ 3,1, $p < 0,001$), и этот риск был особенно акцентирован в группе пациентов с имплантированными коронарными стентами (ОШ 89,8, $p < 0,001$) [24]. Оценка времени, прошедшего от момента прекращения приема АСК до развития нежелательного события, показала, что в среднем этот период составлял 10,7 дня (95% доверительный интервал – ДИ 10,3–11,1 дня) [24]. Сходные данные получены в исследованиях J.Collet и соавт. [25, 26] и E.Ferrari и соавт. [27], в которых оценивалось время, прошедшее от момента отмены АСК до развития острого коронарного синдрома; ни в одном случае оно не превысило 12 сут (размах от 10,0±1,9 до 11,9±0,8 дня).

W.Burger и соавт. [19] провели обзор клинических исследований, посвященный проблемам кардиоваскулярного риска после предоперационной отмены АСК относительно риска кровотечений при продолжении его приема. Установлено, что отмена АСК предшествует развитию приблизительно каждого 10-го случая острого кардиоваскулярного события со средним интервалом между прекращением приема препарата и развитием острых цереброваскулярных событий, равным 14,3±11,3 дня, острых кардиоваскулярных событий – 8,5±3,6 дня, острой ишемии нижних конечностей – 25,8±18,1 дня. В другой работе изучалось влияние отмены АСК на развитие цереброваскулярных событий. Было показано, что после коррекции по факторам риска прекращение аспиринотерапии (по причине планирующегося хирургического вмешательства, геморрагических осложнений, деменции либо по решению лечащего врача) ассоциировалось с трехкратным повышением риска развития нарушений мозгового кровообращения в течение 4 нед после отмены АСК (ОШ 3,4, 95% ДИ 1,1–10,6), и среднее время от прекращения приема препарата до развития цереброваскулярного события составило 9,5±7 дней [28].

В 2010 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [29], в котором оценивался риск рецидивирующих кровотечений на фоне продолжения низкодозовой аспиринотерапии (назначенной с целью вторичной профилактики сосудистых событий) у пациентов с состоявшимися язвенным кровотечением. Пациенты были рандомизированы в группы продолжения приема АСК (в дозе 80 мг/сут) и плацебо. Срок лечения составил 8 нед. Тридцатидневная частота кровотечений составила 10,3% в группе АСК и 5,4% – в группе плацебо, однако общая смертность в течение срока лечения (8 нед) была значимо ниже в группе аспиринотерапии (1,3% против 12,9% в группе плацебо, 95% ДИ для разницы пропорций 3,7–19,5%); эта разница сохранялась даже после исключения случаев смерти вследствие желудочно-кишечных осложнений. Авторы исследования сделали вывод, что продолжение аспиринотерапии даже в условиях активного язвенного кровотечения может сопровождаться снижением смертности по причине уменьшения риска развития кардио- и цереброваскулярных событий.

Аспиринотерапия при разных типах вмешательств

Малые вмешательства

Дерматологические, стоматологические и ряд других вмешательств относятся к процедурам с низким геморрагическим риском. Например, имеются данные, подтверждающие безопасность проведения вмешательств в полости рта на фоне продолженной аспиринотерапии [30]. В обзоре исследований [31] проводилась оценка геморрагических осложнений, связанных с проведением антитромбоцитарной терапии перед дерматологическими вмешательствами, которые включали в себя биопсии, эксцизии и ряд других процедур. Авторы обзора пришли к заключению, что монотерапия АСК или клопидогрелом (либо двойная антитромбоцитарная терапия) должна быть продолжена в периоперационном периоде этих процедур. Аналогичные данные относительно минимального риска, связанного с приемом АСК при дерматологических процедурах, были получены в другом обзоре [32]. В то же время в ретроспективном исследовании, проведенном R.Cook-Norris и соавт. [33], было показано, что любая комбинация антитромбоцитарных препаратов на основе клопидогрела сопровождается в 8–28 раз большим числом кровотечений, чем монотерапия АСК либо отсутствие антитромбоцитарной терапии. Тем не менее ни одно из кровотечений не было жизнеугрожающим.

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (American College of Chest Physicians - ACCP) [34] для этой категории вмешательств приведены в табл. 2.

Эндоскопические вмешательства

В крупном одноцентровом ретроспективном исследовании оценивался геморрагический риск при проведении колоноскопической полипэктомии у пациентов, принимавших и не принимавших АСК/нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Из 1174 пациентов, включенных в исследование, 502 человека (43%) принимали интересующие препараты. Частота кровотечений значимо не различалась в группах сравнения (3,2 и 3,0% соответственно, $p > 0,05$) [35]. В двух других ретроспективных исследованиях также не было продемонстрировано повышения геморрагического риска, ассоциированного с проведением эндоскопической полипэктомии у пациентов, принимающих АСК/НПВП [36, 37]. Тем не менее крупных проспективных исследований, посвященных применению АСК перед эндоскопическими процедурами, проведено не было. Соответственно сказанному, Американское общество гастроинтестинальных эндоскопистов (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) в своих рекомендациях признает недостаток «высококачественных» данных для того, чтобы сформировать однозначное мнение о применении АСК перед всеми эндоскопическими процедурами. Тем не менее в документе рекомендуется продолжить аспиринотерапию перед проведением большинства эндоскопических процедур; при запланированных процедурах высокого риска (полипэктомия, эндоскопический гемостаз и др.) врачи могут принять решение об отмене АСК за 5–7 дней до процедуры (в зависимости от показаний к назначению антиагрегантов). Только при наличии активного желудочно-кишечного кровотечения рекомендовано прекратить прием антиагрегантов до достижения гемостаза [38].

Сосудистые вмешательства

В одной из ранних работ, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалось влияние аспиринотерапии на исходы каротидной эндартерэктомии, хирурги были неспособны различить пациентов, принимавших АСК либо плацебо, только на основании паттернов интраоперационной кровопотери [39]. Последующие данные подтвердили безопасность проведения сосудистых вмешательств на фоне аспиринотерапии. В одной из работ было показано, что прием АСК в этой популяции пациентов сопровождался повышением частоты послеоперационных кровотечений лишь на 2,46% [40]. В недавнем ретроспективном исследовании пациентов, подвергшихся каротидной эндартерэктомии, оценивались геморрагические осложнения в зависимости от режимов антитромбоцитарной терапии. Было показано отсутствие различий по частоте послеоперационных кровотечений в группах аспиринотерапии и отмены препарата [41]. Результаты проспективного исследования антитромбоцитарной терапии (монотерапии АСК против комбинированной терапии АСК и клопидогрелом), проведенного в группе пациентов с ишемией нижних конечностей [42], показали сопоставимость частоты больших (10 и 14% соответственно, $p=0,56$) и малых (21 и 34% соответственно, $p=0,12$) кровотечений в группах сравнения.

Некоронарные несосудистые вмешательства

М.Eng и соавт. [43] ретроспективно проанализировали применение антитромбоцитарных препаратов при трансплантации почек. Потребность в гемотрансфузиях, степень изменения уровня гемоглобина и длительность пребывания в стационаре не различались в группах аспиринотерапии и ее отсутствия. В многочисленных других исследованиях также было продемонстрировано отсутствие увеличения частоты больших кровотечений при проведении трансректальной биопсии предстательной железы на фоне продолжающейся аспиринотерапии [44, 45]. В то же время данные относительно взаимосвязи проведения аспиринотерапии и исходов трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРПЖ) неоднозначны. Применение АСК может быть причиной развития серьезных геморрагических осложнений при проведении ТУРПЖ, частично вследствие интенсивного кровоснабжения предстательной железы и частично по причине синтеза в ней эндогенной уринокиназы. В нескольких ранних исследованиях было показано, что проведение ТУРПЖ на фоне приема АСК сопровождалось повышенным темпом кровопотери и более высокой потребностью в гемотрансфузиях [46, 47]. В более позднем проспективном исследовании было показано, что прием АСК в дозе 150 мг/сут в периоперационном периоде ТУРПЖ сопровождался значимо большим объемом отделяемого по дренажам в группе АСК по сравнению с группой плацебо – медиана 284 (196–660) мл против 144 (75–379) мл соответственно, $p=0,011$, – что тем не менее не требовало проведения дополнительных гемотрансфузий [48]. В то же время в работе М.Ала-Орас и соавт. [49] было продемонстрировано, что в группе пациентов, длительно принимавших АСК в дозе 250 мг/сут, проведение ТУРПЖ не приводило к более высокой кровопотере, чем в группе не принимавших препарат пациентов (358 и 478 мл соответственно).

В небольшом наблюдательном исследовании пациентов, подвергшихся незапланированному абдо-

Таблица 2. Рекомендации по проведению антитромбоцитарной терапии перед разными типами хирургических вмешательств		
Тип операции	Рекомендации	Класс рекомендаций и уровень доказательности
Малые вмешательства (АССР)	Продолжать терапию АСК у пациентов, готовящихся к проведению малых стоматологических или дерматологических процедур, если поводом для назначения препаратов АСК служит вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	2C* [34]
Некоронарные несосудистые вмешательства		
Рекомендации АССФ/АНА	Проведение периоперационной антитромбоцитарной терапии должно определяться консенсусным решением лечащего врача и пациента	I C [56]
	В случаях, когда кардиальный риск перевешивает геморрагический у пациентов, не имеющих коронарных стентов и подвергающихся неэкстренному/несрочному некардиальному хирургическому вмешательству, может быть целесообразным продолжить аспиринотерапию в периоперационном периоде	IIb B [56]
	У пациентов, не имеющих коронарных стентов и подвергающихся плановым некардиальным некаротидным вмешательствам, начало или продолжение аспиринотерапии неэффективно	III: отсутствие пользы B (C)** [56]
Рекомендации АССР	Пациентам, имеющим умеренный либо высокий риск развития сердечно-сосудистых событий и получающим аспиринотерапию, которым требуется проведение некардиального вмешательства, рекомендовано продолжение аспиринотерапии в периоперационном периоде вместо ее прекращения	2C* [34]
	У пациентов, имеющих низкий кардиоваскулярный риск и принимающих препараты АСК, рекомендуется прекратить прием препарата за 7–10 дней до операции	2C* [34]
Операции КШ (АССФ/АНА, АССР)	Прием АСК в дозе 100–325 мг/сут рекомендован всем пациентам, готовящимся к проведению операций КШ	I B (2C)* [18]

*По классификации рекомендаций, предложенной АССР, класс 2C относится к «слабым рекомендациям», полученным на основании результатов наблюдательных исследований. **Для случаев, когда риск развития ишемических событий перевешивает риск хирургических кровотечений, уровень доказательности C.

минальному вмешательству (аппенд- или холецистэктомии), было показано, что периоперационный прием АСК не влиял на частоту развития геморрагических осложнений [50]. В более поздней работе, где были проанализированы данные 212 пациентов, госпитализированных по поводу травмы (за исключением внутричерепных повреждений) [51], из которых 67 человек принимали АСК, клопидогрел, варфарин или любую их комбинацию, было показано, что в группе пациентов, принимавших антитромбоцитарные препараты, отмечалась более длительная госпитализация (11,5 дня против 8,8 дня в группе пациентов, не принимавших эти препараты, $p=0,04$), тем не менее по другим конечным точкам, включая смертность (13,4% против 9,7% соответственно, $p=0,41$), различий получено не было. В проспективном исследовании типа «случай–контроль» пациентов с переломом шейки бедренной кости было показано, что у пациентов, принимавших АСК в периоперационном периоде, объем кровопотери и динамика гематокрита значимо не отличались от таковых в группе пациентов без антитромбоцитарной терапии, однако потребность в гемотрансфузиях в 1-й группе была выше (37,5 и 17,3% соответственно, $p<0,05$) [52]. В исследовании, проведенном Y.Anekstein и соавт. [53], было показано, что прием АСК в дозе 100 мг/сут пациентами, подвергающимися хирургическим вмешательствам по поводу проксимального перелома бедренной кости, сопровождается большей потребностью в гемотрансфузиях (на 0,5 дозы, $p=0,007$) в сравнении с лицами, не принимавшими антиагреганты; в то же время не было отмечено межгрупповых различий по динамике уровня гемоглобина, частоте развития осложнений и объему кровопотери. В другой работе [54] проводилось проспективное наблюдение за 121 пациентом, подвергшимся хирургическим вмешательствам на руках на фоне монотерапии АСК или клопидогрелом либо их комбинации. Было зафиксировано только одно геморрагическое осложнение (гематома) у пациента, принимавшего клопидогрел.

В немногочисленных рандомизированных исследованиях было продемонстрировано положительное влияние предоперационной аспиринотерапии на исходы некардиальных вмешательств. В исследовании A.Oscarsson и соавт., в которое включались пациенты с планируемыми большими полостными и ортопедическими вмешательствами, было, например, показано, что прием АСК вплоть до дня операции сопровождался снижением относительного риска развития основных сердечных нежелательных явлений на 80% (95% ДИ 9,2–95%, $p=0,02$) с числом больных, которых необходимо пролечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода, равным 14 (95% ДИ 7,6–78) [21].

В 2014 г. закончилось крупное рандомизированное исследование POISE-2 (Perioperative Ischemic Evaluation 2 – Второе исследование оценки периоперационных ишемических событий), результаты которого могли бы ответить на многие вопросы, касающиеся аспиринотерапии в предоперационном периоде некардиальных вмешательств [55]. В нем изучалось влияние низкодозовой аспиринотерапии на 30-дневный риск смерти либо развития нефатального ИМ у пациентов, подвергшихся некардиальным вмешательствам. В исследование были включены 10 010 пациентов, из которых 4998 были включены в группу аспиринотерапии. Большая часть пациентов (около 80%) подверглись ортопедическим, урологическим, гинекологическим и абдоминальным вмешательствам. Первичная конечная точка (совокупная частота смертельных исходов и случаев развития нефатального ИМ) встречалась с одинаковой частотой в группах сравнения (7,0% в группе аспиринотерапии и 7,1% в группе плацебо, отношение рисков – ОР 0,99, 95% ДИ 0,86–1,15, $p=0,92$), равно как не было получено различий в отношении частоты развития ИМ (6,2 и 6,3% соответственно, ОР 0,98, 95% ДИ 0,84–1,15, $p=0,85$) и нарушений мозгового кровообращения (0,3 и 0,4% соответственно, ОР 0,84, 95% ДИ 0,43–1,64, $p=0,62$). В то же время в группе аспиринотерапии был

повышен риск больших кровотечений (4,6% против 3,8% в группе плацебо, ОР 1,23, 95% ДИ 1,01–1,49, $p=0,04$). Эти результаты были в основном консистентны в разных стратах и подгрупповых анализах результатов исследования (за исключением частоты развития нарушений мозгового кровообращения) [55]. Тем не менее следует отметить, что результаты исследования вызывают больше вопросов (дизайн исследования типа 2x2 – помимо АСК изучался еще клоидин; лишь каждый третий пациент из включенных имел в анамнезе признаки сосудистых заболеваний и т.д.), чем ответов.

Приведенные данные позволили Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (American College of Cardiology Foundation – ACCF/American Heart Association – АНА) в 2014 г. сформулировать следующие рекомендации:

- проведение периоперационной антитромботической терапии должно определяться консенсусным решением лечащего врача и пациента (класс рекомендаций I, уровень доказательности C);
- в случаях, когда кардиальный риск перевешивает геморрагический у пациентов, не имеющих коронарных стентов и подвергающихся неэкстренному/несрочному некардиальному хирургическому вмешательству, может быть целесообразным продолжить аспиринотерапию в периоперационном периоде (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B);
- у пациентов, не имеющих коронарных стентов и подвергающихся плановым некардиальным некаротидным вмешательствам, начало или продолжение аспиринотерапии неэффективно (класс рекомендаций III: отсутствие пользы, уровень доказательности B); для случаев, когда риск развития ишемических событий перевешивает риск хирургических кровотечений, уровень доказательности C при том же классе рекомендаций [56].

АССР в своих рекомендациях отмечает, что пациентам, имеющим умеренный либо высокий риск развития сердечно-сосудистых событий и получающим аспиринотерапию, которым требуется проведение некардиального вмешательства, предполагается продолжение аспиринотерапии в периоперационном периоде вместо ее прекращения (класс рекомендаций 2C). В то же время у пациентов, имеющих низкий кардиоваскулярный риск и принимающих препараты АСК, рекомендуется прекратить прием препарата за 7–10 дней до операции (класс рекомендаций 2C) [34].

Кардиохирургические вмешательства

В простом слепом одноцентровом рандомизированном исследовании аспиринотерапии перед операциями КШ [57] в группе аспиринотерапии были отмечены значимо больший объем послеоперационной кровопотери (608 ± 360 мл против 483 ± 252 мл в группе плацебо, $p=0,005$) и потребность в трансфузиях эритроцитов ($1,3 \pm 1,0$ дозы и $0,9 \pm 1,0$ дозы соответственно, $p=0,008$). Тем не менее госпитальная заболеваемость и смертность в группах сравнения не различались. В то же время в большом количестве исследований была показана безопасность стратегии проведения низкодозовой аспиринотерапии перед вмешательствами на сердце [58, 59]. В работе Preisman S. и соавт. [60] было показано, что подтвержденная аспириноминдуцированная дисфункция тромбоцитов не сопровождалась повышением склонности к развитию геморрагических осложне-

ний после операций КШ. В исследовании, включившем 12 023 пациента, подвергшихся КШ, показано, что в группе пациентов, продолживших прием АСК до момента операции (2519 человек), отмечался сопоставимый объем отделяемого по дренажам и потребности в гемотрансфузиях по сравнению с пациентами, прекратившими прием АСК по крайней мере за 5 сут до вмешательства (9504 человека) [61].

В 2005 г. K.Bybee и соавт. [62] опубликовали результаты когортного исследования, включившего 1636 пациентов, кому проведено первичное КШ. Пациенты были разделены на 2 группы: получавшие АСК в течение 5 сут до операции (1316 человек) и не получавшие (320 человек). Скорректированная по факторам риска госпитальная смертность была ниже в группе АСК (ОШ 0,3, 95% ДИ 0,2–0,8, $p=0,007$), при этом значимых различий в частоте гемотрансфузий либо реопераций отмечено не было (ОШ 1,2, 95% ДИ 0,9–1,5, $p=0,28$). В метаанализе результатов 50 исследований, посвященных операциям КШ, было показано увеличение объема послеоперационной кровопотери в среднем на 300 мл [63], что определенно не может перевешивать пользу от приема препарата в этой категории пациентов. В систематическом обзоре рандомизированных и обсервационных исследований [64] предоперационное ведение пациентов на АСК ассоциировалось с увеличением объема послеоперационной кровопотери (разница между группами 114 мл) и потребности в гемотрансфузиях (разница между группами 0,3 дозы) без значимых различий в частоте реопераций. При проведении подгруппового анализа авторы пришли к заключению, что частота кровотечений может быть минимизирована при использовании доз АСК меньших, чем 325 мг/сут. К аналогичным выводам пришли авторы другого систематического обзора, посвященного проблемам периоперационного применения АСК у пациентов с КШ [65]. Было показано, что в рандомизированных клинических исследованиях предоперационный прием АСК повышал объем послеоперационной кровопотери (разница между группами 105 мл, $p=0,016$), однако не увеличивал потребность в гемотрансфузиях (разница между группами 0,6 дозы, $p=0,072$), частота реопераций была значимо больше в группе предоперационного АСК (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,2–5,4, $p=0,017$). При проведении подгруппового анализа было показано, что в исследованиях с применением дозы АСК ≥ 325 мг/сут продемонстрировано значительное увеличение частоты кровотечений (разница между группами 230 мл, $p=0,033$), в то время как в работах с применением более низких доз АСК уровни кровопотери были сопоставимы в группах АСК и его отмены (разница между группами 65 мл, $p=0,134$) [47].

Исходя из данных проведенных исследований, ACCF/АНА рекомендовали прием АСК в дозе 100–325 мг/сут всем пациентам, готовящимся к проведению операций КШ (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [66]. Аналогичные рекомендации были даны АССР с классом рекомендаций 2C [34].

Осложнения аспиринотерапии

Несмотря на применение АСК в низких дозировках, проведение аспиринотерапии нередко сопровождается развитием нежелательных явлений. Большая часть из них определяется фармакодинамическими особенностями препарата (ингибированием синтеза тромбоксана и простагландинов), проявляясь геморрагическими осложнениями (особенно же-

лудочно-кишечными), по праву считающимися самыми серьезными нежелательными явлениями, связанными с приемом АСК [67, 68]. Кроме того, известно, что на фоне приема АСК в 2,5 раза повышается риск желудочно-кишечных кровотечений (по сравнению с плацебо) [69]. В связи с потенциальными нежелательными явлениями, связанными с приемом АСК, и несмотря на его очевидные благоприятные эффекты его отмена либо по рекомендации лечащего врача, либо самостоятельно пациентом является, к сожалению, нередким явлением. Прекращение приема препарата происходит чаще всего по причине нечетких врачебных рекомендаций, низкого комплаенса либо низкой переносимости нежелательных явлений.

Одним из возможных путей профилактики развития НПВП-гастропатии является использование кишечнорастворимых форм АСК. Кишечнорастворимые формы не позволяют ей контактировать со слизистой оболочкой желудка, а растворение таблеток происходит в дистальных отделах тонкого кишечника. Одним из представителей кишечнорастворимых форм АСК является Тромбо АСС® производства компании Lannacher Heilmittel (Австрия). Препарат выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, растворимой в кишечнике, в дозировке по 50 и 100 мг.

Было показано, что применение кишечнорастворимых форм АСК позволяет уменьшить раздражающее его действие на слизистую оболочку желудка и улучшить его переносимость, а также реже провоцирует диспепсические явления [70–73]. Следует, однако, отметить, что есть данные, которые могут свидетельствовать о неблагоприятном влиянии кишечнорастворимого АСК на состояние слизистой оболочки тонкого кишечника [74].

В ряде исследований было показано, что у препаратов АСК, выпускаемых в виде таблеток с защитным покрытием, антитромбоцитарные свойства могут быть менее выраженными по сравнению с обычной растворимой формой препарата [75–77], и это может служить одной из причин резистентности к препаратам АСК [78]. Тем не менее в других работах значимых различий в степени подавления функции тромбоцитов между разными формами АСК получено не было [79]. Более того, ряд авторов предполагают, что даже в дозах менее 100 мг/сут кишечнорастворимая АСК способна в той же степени подавлять функцию тромбоцитов, что и «простая» АСК [80]. Как бы то ни было, следует отметить, что большая часть доказательной базы, собранной в отношении фармакокинетических различий кишечнорастворимой АСК и АСК в форме немедленного высвобождения, собрана в небольших исследованиях с коротким сроком наблюдения за пациентами (обычно 7–14 дней); кроме того, часто участниками этих исследований являлись здоровые (относительно) добровольцы, а изучаемые конечные точки были гетерогенны.

При оценке клинической эффективности кишечнорастворимых форм был продемонстрирован положительный эффект от их приема в исследовании ISIS-2 (Second International Study Of Infarct Survival – Второе международное исследование выживаемости при ИМ). В нем сравнивались стратегии лечения ИМ с помощью применения АСК, введения стрептокиназы, комбинации указанных методов лечения либо их отсутствия. В этом протоколе применялся препарат АСК в виде покрытой кишечнорастворимой формы в дозе 162 мг/сут (кроме нагрузочной дозы, когда таб-

летку препарата необходимо было разжевывать). В течение 5-недельного срока лечения в группе АСК отмечалось снижение частоты развития фатальных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо (9,4 и 11,8% соответственно, снижение относительного риска на $23 \pm 4\%$, $p < 0,001$); кроме того, применение АСК сопровождалось снижением риска развития ИМ (1,0 и 2,0% соответственно, $p < 0,001$) и нарушений мозгового кровообращения (0,3 и 0,6% соответственно, $p < 0,01$) [81]. Стоит отметить, что большая часть исследований, результаты которых вошли в проведенные Antiplatelet Trialists' Collaboration метаанализы и в настоящее время используются в качестве обоснования эффективности АСК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, была проведена с использованием кишечнорастворимых форм АСК [82]. Более того, положительные некардиальные эффекты АСК, продемонстрированные ранее для разных форм АСК [83], были позже подтверждены для низкодозовой терапии АСК в кишечнорастворимой форме [84].

Таким образом, можно сделать вывод, что применение препаратов АСК в кишечнорастворимой оболочке обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с препаратом немедленного высвобождения, а имеющихся в настоящее время данных недостаточно, чтобы предполагать их различную эффективность. Следует, однако, отметить, что кишечнорастворимые формы АСК не должны применяться в качестве нагрузочной дозы при остром коронарном синдроме [14].

Заключение

Пациенты, которым требуется проведение антитромбоцитарной терапии в предоперационном периоде хирургических вмешательств, относятся к группе риска послеоперационных осложнений. Следовательно, пациенты этой популяции требуют специального внимания, и иногда может требоваться создание мультидисциплинарных комиссий в составе кардиолога, хирурга и анестезиолога для выработки оптимальной стратегии лечения на индивидуальной основе.

Приведенные данные достаточно ясно показывают необходимость пересмотреть широко применяющиеся подходы к предоперационной подготовке пациентов, связанные с отменой антитромбоцитарных препаратов перед большинством хирургических вмешательств. Важно в каждом конкретном случае учитывать баланс геморрагического и тромбоэмболического рисков, связанных с продолжением и прекращением аспириротерапии соответственно. В будущих исследованиях должен быть решен вопрос, за какой именно промежуток времени АСК может и должна быть отменена в ситуациях, когда любое повышение геморрагического риска может быть неприемлемым.

Хирургические процедуры, которые проводятся в определенных анатомических регионах (среднее ухо, задняя камера глаза, полость черепа, спинномозговой канал, предстательная железа), несут в себе наивысший риск геморрагических осложнений на фоне сохранения аспириротерапии. Если не учитывать эти процедуры, тромбоэмболический риск, связанный с отменой АСК у пациентов, нуждающихся в приеме препарата с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, часто перевешивает опасность повышения геморрагического риска при подавляющем большинстве операций.

Литература/References

- Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *EHJ* 2015. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
- Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153–84.
- Mangano DT. Perioperative cardiovascular morbidity: new developments. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 1999; 13 (3): 335–48.
- Vicenzi MN, Meislitz T, Heitzinger B et al. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96: 686–93.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 2126–30.
- Patrono C, Baigent C, Hirsh J et al. Antiplatelet Drugs. *Chest* 2008; 133 (6 Suppl.): 199S–233S.
- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206–18.
- Jimenez AH, Stubbs ME, Tofler GH et al. Rapidity and duration of platelet suppression by enteric-coated aspirin in healthy young men. *Am J Cardiol* 1992; 69: 258–62.
- 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.
- Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg* 2011; 112: 292–318.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
- 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: 1849–60.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *EHJ* 2012; 33: 1635–701.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2014; 130: e344–e426.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2013; 127: e362–e425.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *JACC* 2012; 60 (24): e44–e164.
- Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *Circulation* 2011; 124: e54–e130.
- Rooke TW, Hirsch AT, Misra S et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). *Circulation* 2011; 124: 2020–45.
- Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399–414.
- Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F. Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 1994; 35: 1061–4.
- Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010; 104: 305–12.
- Kaluza GL, Joseph J, Lee JR et al. Catastrophic outcomes of non-cardiac surgery soon after coronary stenting. *JACC* 2000; 35: 1288–94.
- Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 141–5.
- Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *EHJ* 2006; 27: 2667–74.
- Collet JP, Himbert F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2000; 76: 257–8.
- Collet JP, Montalescot G, Balnchet B et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–7.
- Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P et al. Coronary syndromes following aspirin withdrawal, a special risk for late stent thrombosis. *JACC* 2005; 45: 456–9.
- Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62 (8): 1217–20.
- Sung JJ, Lau JY, Ching JY et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1–9.
- Madan GA, Madan SG, Madan G et al. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1262–5.
- Chu MB, Turner RB, Kriegel DA. Patients with drug-eluting stents and management of their anticoagulant therapy in cutaneous surgery. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 553–8.
- Alcalay J, Alcalay R. Controversies in perioperative management of blood thinners in dermatologic surgery: continue or discontinue? *Dermatol Surg* 2004; 30: 1091–4.
- Cook-Norris RH, Michaels JD, Weaver AL et al. Complications of cutaneous surgery in patients taking clopidogrel-containing anticoagulation. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 584–91.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141 (2 Suppl.): e326S–e350S.
- Manocha D, Singh M, Mehta N et al. Bleeding Risk after Invasive Procedures in Aspirin/NSAID Users: Polypectomy Study in Veterans. *Am J Med* 2012; 125: 1222–7.
- Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1785–9.
- Hui AJ, Wong RM, Ching JY et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 44–8.
- Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060–70.
- Lindblad B, Persson NH, Takolander R et al. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24: 1125–8.
- Neilipovitz DT, Bryson GL, Nichol G. The effect of perioperative aspirin therapy in peripheral vascular surgery: a decision analysis. *Anesth Analg* 2001; 93: 573–80.
- Rosenbaum A, Rizvi AZ, Alden PB et al. Outcomes related to antiplatelet or anticoagulation use in patients undergoing carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 25–31.
- Burdess A, Nimmo AF, Garden OJ et al. Randomized controlled trial of dual antiplatelet therapy in patients undergoing surgery for critical limb ischemia. *Ann Surg* 2010; 252: 37–42.

43. Eng M, Brock G, Li X et al. Perioperative anticoagulation and antiplatelet therapy in renal transplant: is there an increase in bleeding complication? *Clin Transplant* 2011; 25: 292–6.
44. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology* 2007; 70: 501–5.
45. Halliwell OT, Yadegafar G, Lane C et al. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: aspirin increases the incidence of minor bleeding complications. *Clin Radiol* 2008; 63: 557–61.
46. Thurston AV, Briant SL. Aspirin and post-prostatectomy haemorrhage. *Br J Urol* 1993; 71: 574–6.
47. Wierod FS, Frandsen NJ, Jacobsen JD et al. Risk of haemorrhage from transurethral prostatectomy in acetylsalicylic acid and NSAID-treated patients. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32: 120–2.
48. Nielsen JD, Holm-Nielsen A, Jespersen J et al. The effect of low-dose acetylsalicylic acid on bleeding after transurethral prostatectomy – a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 194–8.
49. Ala-Opas MY, Gronlund SS. Blood loss in long-term aspirin users undergoing transurethral prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 203–6.
50. Ferraris VA, Swanson E. Aspirin usage and perioperative blood loss in patients undergoing unexpected operations. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156: 439–42.
51. Ott MM, Eriksson E, Vanderkolk W et al. Antiplatelet and anticoagulation therapies do not increase mortality in the absence of traumatic brain injury. *J Trauma* 2010; 68: 560–3.
52. Manning BJ, O'Brien N, Aravindan S et al. The effect of aspirin on blood loss and transfusion requirements in patients with femoral neck fractures. *Injury* 2004; 35: 121–4.
53. Anekstein Y, Tamir E, Halperin N et al. Aspirin therapy and bleeding during proximal femoral fracture surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 418: 205–8.
54. Edmunds I, Avakian Z. Hand surgery on anticoagulated patients: a prospective study of 121 operations. *Hand Surg* 2010; 15: 109–13.
55. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI et al. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 2014; 370 (16): 1494–503.
56. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary. *Circulation* 2014; 130: 2215–45.
57. Gbaffarnejad MH, Fazelfar AF, Shrivani SM et al. The effect of preoperative aspirin use on postoperative bleeding and perioperative myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Cardiol J* 2007; 14: 453–7.
58. Srinivasan AK, Grayson AD, Pullan DM et al. Effect of preoperative aspirin use in off-pump coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 41–5.
59. Sun JC, Crouther MA, Warkentin TE et al. Should aspirin be discontinued before coronary artery bypass surgery? *Circulation* 2005; 112: e85–e90.
60. Preisman S, Kogan A, Itzkovsky K et al. Modified thromboelastography evaluation of platelet dysfunction in patients undergoing coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 1367–74.
61. Gulbins H, Malkoc A, Enmker IC et al. Preoperative Platelet Inhibition with ASA Does Not Influence Postoperative Blood Loss Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57 (1): 18–21.
62. Bybee KA, Powell BD, Valeti U et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112 (Suppl. 1): I-286–I-292.
63. Bélisle S, Hardy JF. Hemorrhage and the use of blood products after adult cardiac operations: myths and realities. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1908–17.
64. Vuytsteke A, Oduro A, Cardan E et al. Effects of aspirin in coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1997; 11: 831–4.
65. Sun JC, Whitlock R, Cheng J et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J* 2008; 29: 1057–71.
66. Hillis DL, Smith PK, Anderson JL et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 2011; 124: e652–e735.
67. Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827–30.
68. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238–44.
69. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the Benefits and Risks of Low-Dose Aspirin in the Secondary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Events. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2197–202.
70. Savon JJ, Allen ML, DiMarino AJ Jr et al. Gastrointestinal blood loss with low dose (325 mg) plain and enteric-coated aspirin administration. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 581–5.
71. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment. Pharmacol Ther* 1999; 13 (8): 1109–14.
72. Walker J, Robinson J, Stewart J et al. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 519–22.
73. Моисеев В.С. Польза и риск антитромботических средств в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин. фармакология и терапия*. 2008; 17 (3): 19–24. / Moiseev V.S. Pol'za i risk antitromboticheskikh sredstv v profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2008; 17 (3): 19–24. [in Russian]
74. Endo H, Sakai E, Higurasbi T et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis* 2012; 44 (10): 833–8.
75. Баркаган З.С., Момот А.П., Котовицкова Е.Ф. и др. Выбор препаратов и мониторинг эффективности антитромботических средств. В кн.: Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии. Томск, 2001; с. 192–4. / Barkagan ZS, Momot AP, Kotovskikhova E.F. i dr. Vybór preparatov i monitoring effektivnosti antitromboticheskikh sredstv. V kn.: Ostryi koronarnyi sindrom: problemy patogeneza, diagnostiki, klassifikatsii, terapii. Tomsk, 2001; s. 192–4. [in Russian]
76. Cox D, Maree AO, Dooley M et al. Effect of Enteric Coating on Antiplatelet Activity of Low-Dose Aspirin in Healthy Volunteers. *Stroke* 2006; 37: 2153–8.
77. Maree AO, Curtin RJ, Dooley M et al. Platelet Response to Low-Dose Enteric-Coated Aspirin in Patients With Stable Cardiovascular Disease. *JACC* 2005; 47: 1258–63.
78. Grosser T, Fries S, Lawson JA. Drug Resistance and Pseudo-resistance: An Unintended Consequence of Enteric Coating Aspirin. *Circulation* 2013; 127 (3): 377–85.
79. Bode-Böger SM, Böger RH, Schubert M et al. Effects of very low dose and enteric-coated acetylsalicylic acid on prostacyclin and thromboxane formation and on bleeding time in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54 (9–10): 707–14.
80. Van Hecken A, Juliano ML, Depré M et al. Effects of enteric-coated, low-dose aspirin on parameters of platelet function. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1683–8.
81. 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; 332 (8607): 349–60.

82. Аверков О.В. Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительны с позиций доказательной медицины? Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 9 (2): 61–8. / Averkov O.V. Atsetilsalitsilovaya kislota kak anti-trombotsitarnoe sredstvo: kakie lekarstvennye formy preparata predpochtitel'ny s pozitsii dokazatel'noi meditsiny? Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2010; 9 (2): 61–8. [in Russian]
83. Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB et al. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 608–15.
84. Isbikawa H, Mutob M, Suzuki S et al. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. Gut 2014; 63 (11): 1755–9.

Сведения об авторах

Алтарев Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. реабилитации отд. мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: altarev@inbox.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: olb61@mail.ru

— * —