

Антиагрегантная терапия у больных ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда

А.В. Панов, М.Л. Гордеев, В.Ю. Козулин, К.В. Корженевская, Н.А. Тян

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург, Россия

Панов А.В. — д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела ишемической болезни сердца (НКО ИБС); Гордеев М.Л. — д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела хирургии сердца и сосудов; Козулин В.Ю. — к.м.н., докторант, старший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной хирургии; Корженевская К.В. — к.м.н., младший научный сотрудник НКО ИБС; Тян Н.А. — врач-кардиолог.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», ул. Пархоменко, д. 15, 194156 Санкт-Петербург, Россия. Факс: +7 (812) 552–88–37. E-mail: alexeypanov@list.ru (Панов Алексей Владимирович).

Резюме

В статье представлены современные литературные данные о тактике антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), которым планируется выполнение операции аорто-коронарного шунтирования. Приводятся результаты рандомизированных и открытых клинических исследований, посвященных анализу эффективности и безопасности назначения ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля в периоперационном периоде. Представлены собственные данные о взаимосвязи между терапией ацетилсалициловой кислотой в послеоперационном периоде и вероятностью рецидивирования клиники ИБС после хирургической реваскуляризации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аорто-коронарное шунтирование, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель.

Antiplatelet therapy in coronary artery disease after surgical revascularization

A.V. Panov, M.L. Gordeev, V.Yu. Kozulin, K.V. Korzhenevskaya, N.A. Tyan

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parkhomenko st., 194156 St Petersburg, Russia. Fax: +7 (812) 552–88–37. E-mail: alexeypanov@list.ru (Panov Alexey, MD, PhD, professor, the head of the Coronary Heart Disease Department at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

The article summarizes the data on antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing coronary artery bypass graft surgery. The results of both randomized and open efficiency and safety trials of acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel in the perioperative period are discussed as well as our own study results on association of ASA postoperative therapy with CAD recurrence after surgical revascularization are presented.

Key words: coronary artery disease, coronary artery bypass graft surgery, acetylsalicylic acid, clopidogrel.

Статья поступила в редакцию: 20.06.09. и принята к печати: 29.06.09.

Введение

Аорто-коронарное шунтирование (АКШ) является основным методом инвазивного лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Хирургическая реваскуляризация миокарда позволяет в значительной степени уменьшить либо вовсе ликвидировать ангинозный болевой синдром и увеличить продолжительность жизни пациентов с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла [1]. Между тем у больных ИБС с выполненной операцией АКШ сохраняется риск развития рецидива симптоматики ИБС вследствие прогрессирования атеросклеротического поражения нативных нешунтированных коронарных артерий и закрытия сформированных аорто-коронарных

и маммарно-коронарных анастомозов. С этих позиций интенсивность мер вторичной профилактики у данной категории пациентов приобретает особое значение. Во-первых, данная группа больных может быть исходно определена как имеющая тяжелое трехартериальное и/или стволное поражение коронарного русла, а значит — высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти. Во-вторых, в случае рецидивирования клиники ИБС после выполненной хирургической реваскуляризации медикаментозное лечение часто оказывается малоэффективным, а повторное выполнение операции АКШ сопряжено с высоким риском и значительными техническими сложностями. Сегодня в лечении больных

с рецидивом симптоматики ИБС после операции АКШ активно разрабатываются методы эндоваскулярного вмешательства на нативных артериях и/или шунтах, однако их непосредственная и отдаленная эффективность требуют уточнения. Таким образом, медикаментозная профилактика и контроль факторов риска у пациентов после АКШ представляют особую значимость ввиду тяжелого течения атеросклероза и ограниченных возможностей последующего инвазивного лечения.

Согласно статистическим данным, частота развития окклюзий венозных аорто-коронарных шунтов в первый год после операции составляет от 10 до 15 %, в более отдаленные сроки этот показатель равен 1–2 % в год в период до 6 лет и 4 % в год в период от 6 до 10 лет после вмешательства [2]. По имеющимся представлениям, ведущим механизмом окклюзии венозных шунтов в ранние сроки (до 1 года) является тромбоз, далее большее значение приобретает такой фактор, как морфологическая перестройка — «артериализация» шунта и развитие в нем атероматозных изменений вплоть до его окклюзии [2]. Для артериальных шунтов характерен более длительный срок службы и меньшая склонность к тромбированию в ранние сроки после операции [3]. Артериализация шунтов является основной тенденцией развития кардиохирургии в настоящее время, однако, выполнение полной артериальной реваскуляризации коронарного русла зачастую оказывается невозможным из-за отсутствия подходящего артериального материала или диффузного дистального поражения коронарных артерий. Данные обстоятельства объясняют довольно высокую частоту использования аутоовен в качестве материала для шунтов. По сводным данным, венозное шунтирование в настоящее время используется в 80–90 % всех операций, как правило, в сочетании с артериальным шунтированием (лучевая артерия и внутренняя грудная артерия) [1, 3]. Профилактика тромбирования венозных аорто-коронарных шунтов в ранние сроки после операции является важной клинической задачей, поскольку во многом определяет долгосрочную эффективность выполненной реваскуляризации [4]. Основными препаратами, применяющимися в настоящее время для решения вышеуказанной задачи, являются антиагреганты.

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

АСК перед АКШ

Рациональность применения АСК в ближайшем дооперационном периоде в условиях современной кардиохирургической клиники до последнего времени активно обсуждалась в литературе.

С одной стороны, в ряде неконтролируемых исследований показано, что назначение аспирина перед оперативным лечением ИБС ассоциировано со снижением внутрибольничной летальности и частоты развития периоперационного ИМ. При анализе результатов изолированного АКШ у 8641 пациента установлено, что назначение аспирина в предшествующие 7 дней до операции сопровождалось снижением внутрибольничной летальности на 27 %. Напротив, отмена АСК непосредственно перед операцией у 5065 пациентов

приводила к увеличению внутрибольничной смертности [5–6]. В другом исследовании на материале 1636 плановых операций АКШ также установлено снижение внутрибольничной смертности пациентов, принимающих аспирин в течение 5 дней до операции [7]. Кроме того, в работе показано положительное влияние АСК в отношении риска интраоперационного повреждения легких на фоне искусственного кровообращения (респираторный дистресс-синдром). По мнению ряда авторов, прекращение приема аспирина перед операцией является независимым предиктором смертности пациентов [8].

С другой стороны, выполнение хирургического вмешательства на фоне блокады агрегационной функции тромбоцитов сопряжено с риском избыточной кровопотери во время и после операции, необходимостью в рестернотомии для достижения адекватного гемостаза. Так, в ряде открытых клинических исследований продемонстрировано увеличение риска развития послеоперационного кровотечения, потребности в переливаниях препаратов крови и частоты выполнения реопераций по поводу продолжающейся кровопотери [9–12]. Следует отметить, что в исследовании Srinivasan et al. (2003) не было выявлено различий в частоте геморрагических осложнений у больных, прооперированных на фоне приема АСК. Тем не менее проведенный мета-анализ нескольких рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке риска применения аспирина перед АКШ, показал, что прием препарата приводит к увеличению количества дренажных потерь после операции, возрастанию риска кровотечения, необходимости в переливании препаратов крови и повторных вмешательствах на грудной клетке с целью гемостаза [14–15].

Соотношение риск/польза применения АСК перед плановым АКШ, согласно современным международным рекомендациям, очевидно в пользу отмены препарата перед вмешательством. Так, рекомендации АСС/АНА [1] постулируют необходимость прекращения приема аспирина за 7–10 дней до планового АКШ. В документах Society of Thoracic Surgeons [16] рекомендуется отмена аспирина за 3–5 дней до планируемого вмешательства.

АСК после АКШ

К настоящему времени опубликованы результаты 8 рандомизированных исследований, посвященных применению АСК у больных после АКШ [17–24], результаты которых представлены в таблице 1. Только в двух из приведенных исследований установлено, что назначение аспирина после операции АКШ достоверно уменьшает частоту ранних окклюзий шунтов. Тем не менее в настоящее время общепризнанно считать, что использование аспирина в ближайшие часы после операции снижает риск тромбоза венозных шунтов в течение первого года после вмешательства. Назначение аспирина в ранние сроки после операции АКШ позволяет не только предотвратить тромбоз шунтов, но и снизить смертность пациентов. Кроме того, назначение АСК в первые 48 часов после операции ассоциировалось не только со снижением на 68 % внутрибольничной летальности, но и частоты развития нефатальных ишемических сердечно-сосудистых событий (ИМ, церебральный инсульт и прочие) [8].

Таблица 1
РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Автор, год публикации	N	Режим дозирования	Назначение до/после АКШ	Наблюдение, мес.	Контрольная КШГ, %	Аспирин, %	Плацибо, %	p
Исследования с ангиографической конечной точкой: число больных с окклюзированными шунтами при контрольной ангиографии								
Goldman et al., 1989	772	Аспирин 325 мг	-1	12	65	105/299 (35 %)	47/107 (44 %)	0,1
Chesebro et al., 1984	407	Аспирин 325 мг	0	12	84	12/171 (7 %)	30/172 (17 %)	0,003
Goldman et al., 1994	334	Аспирин 325 мг	365	36	86	31,4 %	37,8 %	0,26
Brooks et al., 1985	320	Аспирин 320 мг	2-3	12	83	33/133 (25 %)	37/133 (28 %)	> 0,05
Cavaghan et al., 1991	237	Аспирин 324 мг	0	12	92	14/119 (12 %)	30/100 (30 %)	< 0,001
McEnany et al., 1982	216	Аспирин 1200 мг	3-4	21,5	50	15/40 (37 %)	16/37 (43 %)	> 0,05
Sharma et al., 1983	176	Аспирин 325 мг × 3	3-5	12	81	22/50 (44 %)	20/44 (46 %)	> 0,05
Brown et al., 1985	147	Аспирин 325 мг × 3	2-3	12	86	10/38 (26 %)	18/44 (41 %)	> 0,05
Исследования с клинической конечной точкой: частота развития ИМ за период наблюдения								
Goldman et al., 1989	772		-1	12	65	4,0	0,9	0,12
Goldman et al., 1994	334		365	36	86	1,9 ± 13,6	1,7 ± 13,1	0,93

Примечания: АКШ — аорто-коронарное шунтирование; КШГ — коронарошунтография; ИМ — инфаркт миокарда; p — уровень значимости.

В мета-анализе E. Lim et al. (2003) выполнено сравнение режимов дозирования АСК у больных после АКШ. Включены материалы 2 исследований с использованием средних доз (300–325 мг) и 3 исследований с низкими дозами (75–150 мг). По результатам выполненной работы не удалось выявить достоверных различий в эффективности двух режимов приема АСК в отношении влияния на частоту окклюзий шунтов, а также на частоту клинических конечных точек. Авторам исследования удалось продемонстрировать лишь тенденцию к уменьшению частоты сердечно-сосудистых событий в группе средних доз АСК.

Важным тактическим вопросом применения АСК после выполненной операции является время начала терапии. В мета-анализе S.E. Fremes et al. (1993) на материале 12 исследований показано, что максимальная профилактическая эффективность АСК достигается при ее назначении в течение первых 6 часов после вмешательства. Назначение АСК в сроки более 48 часов после выполненной операции ассоциировано с потерей профилактического эффекта.

Таким образом, оптимальным следует считать назначение аспирина в первые 6–48 часов после операции АКШ в дозе 100–325 мг [1, 16].

АСК, как правило, хорошо переносится больными, но в ряде случаев при длительном применении может сопровождаться рядом побочных реакций. АСК оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, и наиболее частыми обусловленными ею побочными реакциями являются боль в области желудка, изжога, тошнота и очень редко скрытые кровотечения из желудочно-кишечного тракта.

С целью устранения гастротоксичности АСК некоторые авторы предлагают использовать ингибиторы протонного насоса или цитопротективные средства (антациды). Необходимо отметить, что в международных рекомендациях целесообразность таких сочетаний не подтверждена. В частности, в Консенсусе по применению антитромбоцитарных средств (Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents, ESC, 2004) такие комбинации не рекомендованы. Более того, при применении невсасывающихся антацидов, обладающих обволакивающими свойствами, способностью адсорбировать различные химические соединения и связывать действующие вещества лекарственных средств, может нарушаться фармакокинетика препарата, и в результате лекарственное вещество поступает в кровь в субтерапевтических дозах.

В конце XX века немецкой компанией «Байер» было много сделано для модернизации промышленной технологии лекарственных форм АСК. В 1993 г. компания представила врачам и пациентам новый препарат, хорошо известный под брендом Аспирин Кардио, в дозировках 100 и 300 мг. Появление этого препарата в уникальной энтеросолубильной оболочке помогло снизить риск развития гастротоксических побочных эффектов. Кислотоустойчивая оболочка, в которую заключено действующее вещество, растворяется лишь в кишечнике. Побочные реакции при применении препаратов АСК объясняются,

прежде всего, их локальной токсичностью и, в меньшей степени, системным действием вследствие ингибирования синтеза цитопротекторных простагландинов. Благодаря уникальной энтеросолюбивой оболочке таблетка Аспирин Кардио проходит через желудок целиком, а растворяется в кишечнике, где абсорбируются активные ингредиенты, что позволяет защитить желудок от негативного влияния АСК при длительном применении.

Эффективность Аспирин Кардио в дозировке 100 мг у больных после АКШ была подтверждена в нашем Центре в ходе проведения наблюдательной программы с последовательным включением 130 пациентов, перенесших оперативное лечение на фоне острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСБПST). Из включенных пациентов 37 (28,5 %) переносили ИМ без зубца Q, 93 (71,5 %) имели нестабильную стенокардию; распределение пациентов по полу было следующим: 106 (81,5 %) мужчин и 24 (18,5 %) женщины. Возраст больных на момент выполнения операции составил в среднем $58,4 \pm 0,8$ года (от 33 до 79 лет). Основной целью исследования явилась оценка приверженности больных к рекомендациям после выписки из стационара.

В послеоперационном периоде у пациентов оценивался клинический эффект операции (возобновление/сохранение стенокардии, развитие нефатального ИМ, кардиальная смерть), подтвержденный данными нагрузочной пробы. Назначали стандартную терапию, включающую статины, дезагреганты (всем больным рекомендовали прием Аспирин Кардио, 100 мг, ежедневно), β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, по показаниям — антагонисты кальция.

Положительный эффект АКШ в отношении клинической симптоматики в госпитальный период был получен у всех больных. За все время наблюдения (48 месяцев) не было отмечено ни одного случая смерти пациентов. В отдаленном послеоперационном периоде у 95

(73,1 %) пациентов к окончанию наблюдения сохранялся эффект операции. Среди 35 больных с рецидивом заболевания после выполненной реваскуляризации 34 имели стенокардию напряжения, и у одного была безболевая ишемия миокарда. Следует подчеркнуть, что у подавляющего числа пациентов стенокардия после операции была значительно меньшего функционального класса по сравнению с дооперационным анамнезом.

Антиагрегантная терапия на протяжении всего послеоперационного периода проводилась у большинства больных: 95,1 % больных получали 100 мг АСК ежедневно. Самостоятельно отменили терапию дезагрегантами 6 больных.

В послеоперационном периоде у пациентов с рецидивом и без рецидива ишемии миокарда был проведен анализ характера терапии, который представлен в таблице 2.

Как видно из таблицы, больные с рецидивом и без рецидива ишемии миокарда после операции получали перечисленные выше препараты практически с одинаковой частотой. При этом было установлено, что только у пациентов без дезагрегантной терапии частота развития ишемии миокарда была выше по сравнению с группой больных, принимавших дезагреганты. Следует особо подчеркнуть, что достоверная разница была получена при сравнении группы без АСК численностью всего 6 (!) человек.

Клопидогрель

Согласно рекомендациям American College of Chest Physicians, терапия клопидогрелем в дополнение к назначению АСК должна быть назначена на протяжении 9–12 мес. после выполнения операции АКШ у больных с ОКСБПST [27–28]. Данные рекомендации основаны на результатах исследований CAPRIE и CURE [29, 30]. В выполненном субанализе исследования CAPRIE на группе больных ($n = 1480$) после кардиохирургических вмешательств установлено снижение относительного

Таблица 2

ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ЧЕРЕЗ 48 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА ФОНЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

		Без клинического рецидива ИБС ($n = 95$; 100 %)	Рецидив ($n = 35$; 100 %)
Дезагрегантная терапия	нет есть	1 (1,1 %) 94 (98,9 %)	5 (14,3 %) * 30 (85,7 %)
Статины	нет есть	7 (7,4 %) 88 (92,6 %)	0 35 (100 %)
β -адреноблокаторы	нет есть	12 (12,6 %) 83 (87,4 %)	4 (11,4 %) 31 (88,6 %)
иАПФ	нет есть	31 (32,6 %) 64 (67,4 %)	10 (28,6 %) 25 (71,4 %)
Блокаторы рецепторов к АТ II	нет есть	86 (90,5 %) 9 (9,5 %)	34 (97,1 %) 1 (2,9 %)
Блокаторы кальциевых каналов	нет есть	74 (77,9 %) 21 (22,1 %)	28 (80,0 %) 7 (20,0 %)

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АТ II — ангиотензин II;

* — $p < 0,01$ в сравнении с пациентами без рецидива ишемии миокарда.

риска смерти на 39 %, ИМ на 38 %, всех регоспитализаций в течение периода наблюдения на 25 %. Существенным недостатком данного исследования является отсутствие информации о типе выполненного кардиохирургического вмешательства у исследуемых пациентов. В исследовании CURE установлено преимущество комбинированного назначения аспирина и клопидогреля перед назначением только аспирина в подгруппе больных с острым коронарным синдромом, которым было выполнено АКШ. Установлено снижение риска смерти, ИМ и инсульта на 19 % по сравнению с группой больных, принимающих только аспирин.

Что касается применения комбинированной терапии АСК и клопидогрелем после плановых кардиохирургических вмешательств, то доказательная база такого метода лечения явно недостаточна. В исследовании CREDO выполнялся сравнительный анализ профилактической эффективности терапии клопидогрелем в сочетании с аспирином либо только аспирином у больных ИБС после чрескожных коронарных вмешательств. Установлена большая профилактическая эффективность комбинированной антиагрегантной терапии по сравнению с назначением только аспирина [31]. В исследовании принимали участие, в том числе, пациенты, которым по результатам коронарографии было отказано в чрескожных вмешательствах и была выполнена операция АКШ. В данной группе из 83 пациентов авторам также удалось установить снижение частоты конечной точки в группе комбинированной терапии, которое, однако, не достигло статистической достоверности (12,2 % и 14,3 %, $p = 0,78$) [32].

В одном из последних обсервационных наблюдений, выполненном А.Т. Gurbuz et al. (2006), установлено, что добавление клопидогреля к стандартной терапии аспирином у больных с операцией АКШ без использования искусственного кровообращения сопровождалось снижением частоты рецидивирования ишемии миокарда в послеоперационном периоде. В данном исследовании приняли участие 591 пациент, при этом все пациенты получали аспирин в послеоперационном периоде. Терапия клопидогрелем проводилась на протяжении 30 дней после выполненной операции у 186 пациентов, после чего 139 пациентов продолжили принимать клопидогрель в среднем на срок 33 мес. При выполнении многофакторного анализа удалось установить, что прием клопидогреля в послеоперационном периоде ассоциировался с меньшей частотой рецидивирования клиники ИБС ($p < 0,0001$). Кроме того, авторам работы удалось установить меньшую частоту развития таких сердечно-сосудистых событий как нефатальный ИМ, коронарная смерть и потребность в повторных вмешательствах на коронарном русле. Следует отметить, что результаты исследования были схожи в группах пациентов с коротким и длительным сроком приема клопидогреля.

Таким образом, рутинное назначение клопидогреля совместно с аспирином всем пациентам после операции АКШ сегодня нельзя назвать обоснованным. Назначение комбинированной антиагрегантной терапии показано в случае выполнения urgentной операции АКШ у па-

циентов с острым коронарным синдромом. В данной клинической ситуации длительность приема клопидогреля в послеоперационном периоде должна составлять минимум 1 месяц и может продолжаться до 1 года. К потенциальным кандидатам на комбинированную антиагрегантную терапию следует отнести пациентов с выполненным АКШ без искусственного кровообращения, в случае необходимости эндартерэктомии из коронарной артерии, а также при повторных операциях АКШ. Кроме того, назначение комбинации АСК и клопидогреля имеет преимущество у больных с выраженным диффузным поражением периферии коронарного русла и малым диаметром шунтируемых сосудов, а также пациентам с функционирующими стентами в коронарном русле, которые были имплантированы в срок до 6 месяцев до АКШ [34].

Для окончательного ответа на вопрос о месте клопидогреля в антиагрегантной терапии больных после плановых операций АКШ в настоящее время проводятся два крупных исследовательских проекта CASCADE (Clopidogrel after Surgery for Coronary Artery Disease) и Clopidogrel and Aspirin after Surgery for Coronary Artery Disease (35,36). В данных исследованиях будет выполнено прямое сравнение групп аспирина и комбинированной терапии (аспирин + клопидогрель) после операции АКШ с учетом данных клинического наблюдения, выполненных коронарошунтографий и использования внутрисосудистого ультразвука.

Литература

1. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R. et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee to Update the, American Society for Thoracic Surgery, Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery) // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 44, № 5. — P. e213-e310.
2. Motwani J.G., Topol E.J. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition and prevention // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 916-931.
3. Neze D.G., Knezevic A.M., Milojevic P.S. et al. The fate of the radial artery conduit in coronary artery bypass grafting surgery // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2006. — Vol. 30. — P. 341-346.
4. Cannon C.P., Mehta S.R., Aranki S.F. Balancing the benefit and risk of oral antiplatelet agents in coronary artery bypass surgery // Ann. Thorac. Surg. — 2005. — Vol. 80. — P. 768-779.
5. Dacey L.J., Munoz J.J., Johnson E.R. et al. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 70. — P. 1986-1990.
6. Klein M., Keith P.R., Dauben H.P. et al. Aprotinin counterbalances an increased risk of peri-operative hemorrhage in CABG patients pre-treated with aspirin // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 1998. — Vol. 14. — P. 360-366.
7. Bybee K.A., Powell B.D., Valeti U. et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 1286-1292.
8. Mangano D.T. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 1309-1317.
9. Michelson E.L., Morganroth J., Torosian M. et al. Relation of preoperative use of aspirin to increased mediastinal blood loss after coronary artery bypass graft surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1978. — Vol. 76. — P. 694-697.
10. Taggart D.P., Siddiqui A., Wheatley D.J. Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements // Ann. Thorac. Surg. — 1990. — Vol. 50. — P. 424-428.

11. Ferraris V.A., Ferraris S.P., Joseph O. et al. Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 235. — P. 820–827.
12. Bashein G., Nessly M.L., Rice A.L. et al. Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery // *Arch. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 151. — P. 89–93.
13. Srinivasan A.K., Grayson A.D., Pullan D.M. et al. Effect of preoperative aspirin use in off-pump coronary artery bypass operations // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003. — Vol. 76. — P. 41–45.
14. Alghamdi A.A., Moussa F., Fremes S.E. Does the use of preoperative aspirin increase the risk of bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery? Systematic review and meta-analysis // *J. Card. Surg.* — 2007. — Vol. 22. — P. 247–256.
15. Sun J.C., 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. — Vol. 29. — P. 1057–1071.
16. Ferraris V.A., Ferraris S.P., Moliterno D.J. et al. The society of thoracic surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary) // *Ann. Thorac. Surg.* — 2005. — Vol. 79. — P. 1454–1461.
17. Goldman S., Copeland J., Moritz T. et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study // *Circulation.* — 1989. — Vol. 80. — P. 1190–1197.
18. Chesebro J.H., Fuster V., Elveback L.R. et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — Vol. 310. — P. 209–214.
19. Goldman S., Copeland J., Moritz T. et al. Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery. Effects of aspirin: results of a VA cooperative study // *Circulation.* — 1994. — Vol. 89. — P. 1138–1143.
20. Brooks N., Wright J., Sturridge M. et al. Randomised placebo controlled trial of aspirin and dipyridamole in the prevention of coronary vein graft occlusion // *Br. Heart J.* — 1985. — Vol. 53. — P. 201–207.
21. Gavaghan T.P., GebSKI V., Baron D.W. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study // *Circulation.* — 1991. — Vol. 83. — P. 1526–1533.
22. McEnany M.T., Salzman E.W., Mundth E.D. et al. The effect of antithrombotic therapy on patency rates of saphenous vein coronary artery bypass grafts // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1982. — Vol. 83. — P. 81–89.
23. Sharma G.V., Khuri S.F., Josa M. et al. The effect of antiplatelet therapy on saphenous vein coronary artery bypass graft patency // *Circulation.* — 1983. — Vol. 68. — P. II218–II221.
24. Brown B.G., Cukingnan R.A., DeRouen T. et al. Improved graft patency in patients treated with platelet-inhibiting therapy after coronary bypass surgery // *Circulation.* — 1985. — Vol. 72. — P. 138–146.
25. Lim E., Ali Z., Ali A. et al. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery // *Br. Med. J.* — 2003. — Vol. 327. — P. 1309–1311.
26. Fremes S.E., Levinton C., Naylor C.D. et al. Optimal antithrombotic therapy following aortocoronary bypass: a meta-analysis // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 1993. — Vol. 7. — P. 169–180.
27. Stein P.D., Schunemann H.J., Dalen J.E. et al. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004. — Vol. 126 (3 Suppl.). — P. 600S–608S.
28. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 1893–1900.
29. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 1329–1339.
30. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 494–502.
31. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. III et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 2411–2420.
32. Saw J., Topol E.J., Steinhubl S.R. et al. Comparison of long-term usefulness of clopidogrel therapy after the first percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting versus that after the second or repeat intervention // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 94. — P. 623–625.
33. Gurbuz A.T., Zia A.A., Vuran A.C. et al. Postoperative Clopidogrel improves mid-term outcome after off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective study // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2006. — Vol. 29, № 2. — P. 190–195.
34. Kulik A., Chan V., Ruel M. Antiplatelet therapy and coronary artery bypass graft surgery: perioperative safety and efficacy // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2009. — Vol. 8, № 2. — P. 169–182.
35. Kulik A., Le May M., Wells G.A. et al. The clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) randomized controlled trial: clopidogrel and aspirin versus aspirin alone after coronary bypass surgery [NCT00228423] // *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med.* — 2005. — Vol. 6. — P. 15.
36. Clopidogrel and Aspirin after Surgery for Coronary Artery Disease Study (NCT00776477). ClinicalTrials.gov Web site. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00776477>
37. Dunning J., Versteegh M., Fabbri A. et al. on behalf of the EACTS Audit and Guidelines Committee Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2008. — Vol. 34. — P. 73–92.