

# Трансректальная биопсия предстательной железы у пациентов, регулярно принимающих препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту в низкой дозе

**Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients long-term receiving aspirin in low doses**

*A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, G.A. Kovchenko*

**Introduction & Objectives:** There is a great number of patients who have an indications for transrectal ultrasound (TRUS)-guided prostate biopsy are on chronic treatment with low-dose aspirin for different cardiovascular disease. The aim is to determine safety of prostate biopsy performance in patients receiving low-dose aspirin (75-100mg) without interruption before and after prostate biopsy procedure.

**Material & Methods:** A total of 168 men were enrolled in trial. Patients were randomized in two groups. Group I included 83 patients on chronic low-dose aspirin medication for primary prevention of cardiovascular disease, group II included 85 patients who didn't receive any anticoagulation/antiplatelet therapy at least during three month before biopsy. The TRUS-guide 12 cores multifocal prostate biopsy was performed in two groups according to single protocol. All consecutive men were asked to complete questionnaire over the 7 days following TRUS biopsy. The questionnaire contained information on presence and severity of hematuria, rectal bleeding, hematospermia, rectal pain and body temperature increase.

**Results:** The overall haematuria complication rate was 52/83 patients (43%) in group I (49 - Grade I, 3 - Grade II), 46/85 patients (39%) in group II (Grade I) ( $p=0.02$ ). No significant difference was found for the incidence of haemospermia and rectal bleeding between the two groups (4/83 (3%) and 6/85 (5%) in groups I and II respectively). There also wasn't statistically difference between rectal pain. Non persistent acute fever were recognized in any patient.

**Conclusions:** Regular intake of low doses aspirin (75-100 mg) is not associated with significantly increase risk of bleeding in patients who undergo transrectal prostate biopsy. According to our data prostate biopsy can be performed without the interruption of chronic aspirin intake, but require inpatient care.

*А. В. Сивков, Н.Г. Кешисhev, Г.А. Ковченко*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**Б**иопсия предстательной железы (БПЖ) – относительно безопасная и рутинная процедура, проводимая пациентам с подозрением на рак предстательной железы (РПЖ). Среди возможных осложнений БПЖ: гематурия (35 – 44%), ректальное кровотечение (22 – 26%), гематоспермия (8 – 14%), сепсис (0,1 – 0,5%), острая задержка мочеиспускания (1 – 3%) [1, 2].

Неоспорим тот факт, что клинические признаки подозрения на рак предстательной железы (РПЖ) чаще проявляются у пациентов пожилого возраста, но в то же время у данной категории пациентов высока частота сердечно-сосудистых заболеваний. Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования патогенетически оправдывает проведение долговременной антитромботической терапии этим больным с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [3 - 5]. При этом ведущая роль в лечении принадлежит препаратам, ингибирующим функцию тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) используется в медицинской практике более 100 лет, а в последнее время широко применяется в качестве ингибитора функции тромбоцитов и противовоспалительного средства в комплексной терапии коронарной (ишемической) болезни сердца (ИБС), ишемии мозга, связанной с атеросклеротическим поражением сосудов, диабетической ангиопатией, гипергомоцистеинемией и тромбофилией различного генеза [6 - 8].

Основными показаниями к профилактическому приему АСК являются: нестабильная стенокардия, острый и подострый инфаркт миокарда (в том числе подозрение на инфаркт миокарда), стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, транслуминальная баллонная коронарная ангиопластика и стентирование, эндартерэктомия сонных артерий, динамическое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт в анамнезе, стенозирующий атеросклероз периферических артерий, шунтирование артерий нижних конечностей, артериовенозное шунтирование у больных, находящихся на гемодиализе, экстракорпоральное кровообращение, послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, мерцательная аритмия, состояние после пересадки искусственных клапанов [9 - 11].

У перечисленных категорий больных назначение АСК позволяет снизить частоту инфарктов миокарда и инсультов (первичных и повторных), риск тромбоэмболических и смертность от сердечно-сосудистых осложнений.

Для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений пациентам со стабильной стенокардией АСК назначается в малых дозах (75 – 150 мг/сут.). Убедительным подтверждением эффективности подобных доз АСК являются результаты клинических исследований. Например, по данным мета-анализа исследований по вторичной профилактике ИБС, применение АСК в дозах 75 мг или 160 – 325 мг/сут. давало даже больший эффект в снижении риска осложнений, чем его использование в дозах 500 – 1 500 мг/сут. [11].

В руководстве Европейской ассоциации кардиологов (ЕАК) указывается на трехкратное увеличение риска серьезных кардиальных осложнений при прерывании систематической терапии АСК. Отмена АСК у больных, которым предполагается хирургическое вмешательство, должна производиться только в случае, если риск кровотечения преобладает над риском кардиологических осложнений. С осторожностью стоит подходить к отмене антиагрегантов у пациентов перед эндоскопическими или малыми хирургическими вмешательствами. В руководстве ЕАК приводятся данные метаанализа, проведенного в 2001 году. Согласно этому крупномасштабному исследованию, которое включало 49 590 пациентов, периоперационный риск кровотечения у пациентов, принимающих АСК, увеличивается лишь на 1,5 раза, а также было отмечено, что аспирин не приводит к увеличению степени тяжести кровотечения [12].

Среди клинических урологов бытует мнение о необходимости отмены препаратов группы антиагрегантов, более чем за 5 - 7 дней до выполнения хирургических манипуляций, в том числе биопсии предстательной железы, однако данные литературы, указывающие на осложнения в виде выраженного кровотечения у данной группы пациентов, относительно скудны. Но нам удалось найти несколько подобных работ [13 - 15].

В исследование, проведенное Halliwell O.T. et al. в 2008 году, было включено 387 пациентов, регулярно принимавших АСК до БПЖ, а также 731 пациент, которые не принимали препараты АСК. Согласно опубликованной научной статье авторы проводили анкетирование, где оценивались осложнения на протяжении десяти дней после биопсии простаты, в результате чего пришли к выводу, что пациенты, регулярно принимающие АСК, имели незначительно большую частоту гематурии и ректальных кровотечений, тогда как частота гематоспермии практически не отличалась в обеих группах [16].

Kariotis I. et al. сообщают о проведенном в 2010 году похожем исследовании, включающем 434 мужчин, среди которых 152 пациента регулярно принимали АСК до проведения БПЖ, остальным 282 мужчинам подобное лечение не подводилось. В послеоперационном периоде частота гематурии у пациентов, принимающих и не принимающих АСК до операции, отличалась незначительно и составила 64,5% и 60,6% соответственно ( $p = 0,46$ ) [15].

Carmignani L. et al. сообщают о проведенном мета-анализе, который включал 3 218 пациентов с наличием показаний к выполнению БПЖ. Согласно результатам авторов, гематурия после БПЖ встречалась значительно чаще в группе у больных, принимающих АСК, однако примесь крови в моче не была выраженной, в то же время частота встречаемости ректальных кровотечений и гематоспермии достоверно не отличалась ( $p = 0,33$  и  $p = 0,24$  соответственно) [17].

Учитывая довольно немногочисленные и противоречивые данные, полученные зарубежными авторами, а также отсутствие подобных российских исследований, мы провели собственное наблюдение, где сравнили наличие и характер осложнений (кровотечение, гематурия, гемоспермия) после БПЖ у пациентов, постоянно принимающих АСК по кардиологическим показаниям, и у пациентов, которые не получают соответствующую терапию.

## ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования было определение возможности безопасного выполнения трансректальной БПЖ у пациентов, систематически (не менее шести месяцев) принимающих препараты, содержащие АСК в низкой дозе (75 - 100 мг), а также сравнить полученные результаты с группой пациентов, которые не принимали эти препараты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенное нами исследование было включено 168 мужчин, средний возраст которых составил 67,3 (49 - 83) лет, с показаниями для выполнения БПЖ на основании данных ПСА, пальцевого ректального исследования, ТРУЗИ, МРТ органов малого таза, гистосканирования или эластографии. Пациенты были разделены на две группы. Первую группу, в которую вошли 83 больных, составили мужчины, находившиеся длительное время (от шести месяцев) на терапии препаратами, содержащими АСК в дозе 75 - 100 мг. Вторую группу (контрольную), составили 85 пациентов с показаниями для биопсии простаты, не менее трех месяцев до проведения БПЖ не принимавшие препараты, обладающие антиагрегантными свойствами.

Пациентам обеих групп была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы из 12 точек (по 6 точек из каждой доли согласно единому протоколу). Во всех

случаях БПЖ выполнялась с использованием трансректального датчика. Для забора биопсийного материала использовались автоматический пистолет (Pro-Mag I 2,5) и игла диаметром 18 gauge. В качестве анестезии применялось введение 1 мл промедола (2%) внутримышечно за 40 мин. до операции, а также внутривнутрипрямкишечное введение 12,5 мг геля, содержащего лидокаин (2%), за 10 мин. до операции. Всем пациентам за 60 - 120 минут до биопсии был назначен ципрофлоксацин 500 мг, который больные продолжали принимать и после операции по два раза в день в течение четырех дней. Всем пациентам после биопсии простаты предлагалось ежедневно заполнять опросник (табл. 1), где необходимо было указать наличие и интенсивность гематурии, ректального кровотечения, гематоспермии. Кроме того, нужно было заполнить температурный график и указать интенсивность болевых ощущений по десятибалльной шкале.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У 52 пациентов I группы (43%) отмечена та или иная степень гематурии (Grade I - у 49 больных, Grade II - у 3-7), в то время как во II группе больных гематурия была отмечена у 46 человек (39%) (Grade I - у всех пациентов). Гематоспермия была выявлена в I группе у 4 пациентов (3%) по сравнению со II группой, где гематоспермия была отмечена у 6 пациентов (5%) (Grade I в обеих группах). Ректальное кровотечение в I и во II группах было отмечено у 33 (27%) и 27 (23%) больных соответственно (Grade I - в обеих группах).

Боль в той или иной степени отметили 40 пациентов (33,2%) в I группе и 47 пациентов (40%) во II группе. Только у 5 пациентов I группы (4%) был выявлен подъем температуры до субфебрильных цифр (37,1 - 37,9°C) с манифестацией 3 - 4 дня, в то время как во второй группе подъем температуры (37,3 - 37,9°C) был обнаружен у 8 исследуемых (7%) с манифестацией 2 - 4 дня.

Ни в одном случае не было отмечено выраженного ректального кровотечения или уретроррагии, требующих госпитализации, и подъема температуры тела выше 38 °C.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Трансректальная БПЖ - единственный диагностический метод, позволяющий установить или исключить диагноз у пациентов с подозрением на

Таблица 1. Опросник для пациентов, которым была выполнена биопсия предстательной железы

1. Наличие примеси крови и ее степень в моче, кале, при эякуляции (отсутствует (о), низкая (н), средняя (с), высокая (в)) Пояснение: укажите букву (о, н, с или в), характеризующую наличие и степень примеси крови в моче, в кале или в эякуляте.														
День	1		2		3		4		5		6		7	
Моча														
Кал														
Сперма														
2. Наличие болевых ощущений по десятибалльной шкале Пояснение: укажите цифру от 0 до 10, тем самым охарактеризовав степень и наличие болевых ощущений.														
День	1		2		3		4		5		6		7	
Боль														
3. Температура тела Пояснение: укажите температуру тела в утренние и вечерние часы.														
День	1		2		3		4		5		6		7	
Температура тела	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в
4. Прием медицинских препаратов до и после операции														
До операции														
После операции														

рак простаты. Данная операция в большинстве случаев выполняется под местной анестезией и не требует длительного пребывания в стационаре. Трансректальная БПЖ сопряжена с относительно низкой частотой осложнений, одно из которых – риск кровотечения, по мнению ряда клиницистов, значительно увеличивается при приеме АСК.

Механизм действия АСК заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы тромбоцитов с последующим уменьшением синтеза тромбоксана А<sub>2</sub> и простаглицлина этими клетками. Завершение цикла инактивации занимает до 10 дней, что связано с дли-

тельностью жизни самого тромбоцита. Не существует единого мнения относительно того, нужно ли отменять прием низких доз ацетилсалициловой кислоты до операции [13]. По данным литературы, риск кровотечения во время операции увеличивается в среднем в 1,5 раза, при этом, однако, следует тщательно оценивать риск сердечно-сосудистых осложнений в виде тромбоэмболии, инфаркта миокарда у данной категории пациентов [14]. В одном из проведенных исследований было показано, что отмена ацетилсалициловой кислоты увеличивает риск этих осложнений на 10,2 %, которые проявлялись острым нарушением мозгового кровооб-

ращения через  $14,3 \pm 11,3$  дней, острым коронарным синдромом через  $8,5 \pm 3,6$  дней, тромбозом периферических сосудов через  $25,8 \pm 18,1$  дней [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регулярный прием низких доз (75 - 100 мг) препаратов, содержащих АСК, не сопровождается значительным увеличением риска кровотечения у пациентов, которым была выполнена БПЖ. Согласно нашим данным, биопсия предстательной железы может быть выполнена без отмены вышеназванных препаратов, однако должна проводиться в условиях стационара. 🟡

**Ключевые слова:** биопсия предстательной железы, осложнения, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, аспирин.  
**Key words:** prostate biopsy, complication, cardiovascular disease prevention, aspirin.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ghani K.R., Dundas D., Patel U. Bleeding after transrectal ultrasonography - guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. // *BJU. Int.*, 2004. Vol. 94. P. 1014 - 1020.
- Raaijmakers R., Kirkels W.J., Roobol M.J., Wildhagen M.F., Schrder F.H. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound - guided sextant biopsies of the prostate within a population - based screening program. // *Urology*, 2002. Vol. 60. P. 826 - 830.
- Harrington R.A., Becker R.C., Ezekowitz M., Meade T.W., O'Connor C.M., Vorchheimer D.A., Guyatt G.H. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. // *Chest*, 2004 Vol. 126. (3 Suppl.). P. 513 - 548.
- Комаров А.Л., Панченко Е.П. Значение антитромботической терапии для профилактики атеросклероза // *Русский медицинский журнал*. Т. 11. - 2003. - № 19. - С. 1102-1106.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. Т. 6. - 2008. Приложение. 4. - С. 40.
- Роль аспирина в сердечно-сосудистой профилактике (исследования 2004 г.) // *Клиническая фармакология и терапия*. Т. 14. - 2005. - № 3. С. 1 - 4.
- Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота - препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. // *Русский медицинский журнал*. Т. 11. - 2003. - № 5. - С. 275 - 281.
- Лупанов В.П. Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеросклероза и его осложнений. // *Русский медицинский журнал*. Т. 15. - 2007. - № 16. - С. 1245-1248.
- Лупанов В.П. Применение ацетилсалициловой кислоты с целью вторичной профилактики коронарной болезни сердца. // *Русский медицинский журнал*. Т. 13. - 2005. - № 15. - С. 1053-1056.
- Шилов А.М., Мельник М.В., Сиротина И.Л. Профилактика тромбозов и тромбоэмболий при терапевтических и хирургических заболеваниях. // *Русский медицинский журнал*. Т. 12. - 2004. - № 9. - С. 519 - 522.
- The Anti-thrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. // *BMJ*, 2002. Vol. 324, № 7329. P. 71 - 86.
- Poldermans D., Bax J.J., Boersma E., De Hert S., Eeckhout E., Fowkes G., Gorenek B., Henerici M.G., Jung B., Kelm M., Kjeldsen K.P., Kristensen S.D., Lopez-Sendon J., Pelosi P., Philippe F., Pierard L., Ponikowski P., Schmid J.P., Sellevold O.F., Sicari R., Van den Berghe G., Vermassen F. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. // *Eur Heart J*, 2009. Vol. 30, № 22. P. 2769 - 2812.
- Rahman M.H., Beattie J. Peri-operative medication in patients with cardiovascular disease. // *Pharm. J.* Vol. 20. Mar. 2004. Vol. 272, № 7291. P. 352 - 354.
- Burger W., Chemnitz J.M., Kneissl G.D., Rucker G. 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. Vol. 257. P. 399 - 414.
- Kariotis I., Philippou P., Volanis D., Serafetinides E., Delakas D. Safety of ultrasound-guided transrectal extended prostate biopsy in patients receiving low-dose aspirin. // *Int. Braz. J. Urol.*, 2010. Vol. 36, № 3. P. 308 - 316.
- Halliwell O.T., Yadegafar G., Lane C., Dewbury K.C. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: aspirin increases the incidence of minor bleeding complications. // *Clin Radiol.*, 2008. Vol. 63, № 5. P. 557 - 561.
- Carmignani L., Picozzi S., Bozzini G., Negri E., Ricci C., Gaeta M., Pavesi M. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in patients taking aspirin for cardiovascular disease: A meta-analysis. // *Transfus. Apher. Sci.*, 2011. Vol. 45, №N. 3. P. 275 - 280.