

DOI:10.33529/ANGIO2020423

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ УЛУЧШЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

СВЕТЛИКОВ А.В.^{1,2}, ИШПУЛАЕВА Л.Э.¹

¹ Отделение сосудистой хирургии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации,

² Кафедра сердечно-сосудистой хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лечение пациентов с заболеваниями периферических артерий требует комплексного подхода: коррекции факторов риска, лекарственной терапии и при необходимости эндоваскулярного/гибридного/открытого хирургического вмешательства. Реконструктивная операция может эффективно улучшить качество жизни пациента при перемежающейся хромоте, спасти конечность и жизнь в случае возникновения тяжелой ишемии. В статье обсуждаются преимущества, недостатки разных видов хирургических вмешательств при заболеваниях периферических артерий, концепция PLAN (Patient risk, Limb severity, and Anatomic complexity; ОКА – оценка риска для пациента, классификация состояния конечности, анатомическая модель заболевания) и новая система оценки характера поражения артерий конечности GLASS. Обеспечению хороших отдаленных результатов операций может помочь адекватная медикаментозная терапия. Вариации антитромботической терапии многогранны и дискутабельны. Длительная двойная антитромбоцитарная или системная антикоагулянтная терапия с приемом антагонистов витамина К не показана при заболеваниях периферических артерий. В связи с этим проводится анализ результатов исследований COMPASS и VOYAGER PAD. В исследовании VOYAGER PAD было продемонстрировано, что у пациентов с заболеваниями периферических артерий, перенесших реваскуляризацию нижних конечностей, добавление ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день к аспирину уменьшает риск неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности и значимых нежелательных сердечно-сосудистых событий на 15%. Полученные данные открывают новые возможности консервативной терапии, имеющей существенную роль в снижении рисков развития состояний, угрожающих потерей конечности.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий, облитерирующий атеросклероз, COMPASS, VOYAGER PAD, GLASS, PLAN, ривароксабан, аспирин, шунтирование, эндоваскулярная ангиопластика, стентирование.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания периферических артерий (ЗПА) – это глобальная проблема, оказывающая значительное влияние на качество жизни, работоспособность, а также смертность пациентов. В 2017 г. во всем мире более 118 млн человек имели ЗПА с суммарной потерей более 515 тыс. трудоспособных дней жизни [1, 2]. В результате увеличения ожидаемой продолжительности жизни и старения населения распространенность ЗПА растет [3, 4]. В странах с высоким уровнем жизни за 10-летний период этот показатель повышается в среднем на 13,1%, в то время как в странах с низким и средним уров-

нем жизни увеличение достигает 28,7% [4]. Чаще всего ЗПА протекает бессимптомно, около 35% пациентов имеют перемежающуюся хромоту (ПХ) или хроническую ишемию, угрожающую потерей конечности (ХИУПК). При наблюдении в среднем в течение 6,3 лет у 7% пациентов с бессимптомным течением ЗПА развивается ПХ, из которых у 21% она прогрессирует до ХИУПК, с исходом в ампутацию в 4–27% случаев. Кроме того, наличие атеросклероза артерий нижних конечностей считается важным неблагоприятным прогностическим фактором клинических проявлений со стороны коронарных артерий. У больных с ПХ по сравнению с условно

здоровой популяцией риск инфаркта миокарда повышен от 20% до 60%, а риск смерти от инфаркта миокарда – от 2 до 6 раз [5].

Лечение пациентов с ЗПА требует комплексного подхода: коррекции факторов риска, фармакологической поддержки и при необходимости эндоваскулярного/гибридного/открытого хирургического вмешательства [6, 7].

Реконструктивная операция может эффективно улучшить качество жизни пациента при ПХ, спасти конечность и жизнь при тяжелой ишемии. Несколько метаанализов и многоцентровых исследований показали, что возобновление явлений критической ишемии не наблюдается в течение 5 лет у 50–70% пациентов, перенесших аутовенозное шунтирование даже на уровне берцовых артерий или артерий стопы, что позволяет сохранить конечности в 80% [8, 9]. Открытая реваскуляризация имеет ряд недостатков, в том числе затруднение выполнения операции при отсутствии достаточного диаметра и длины здоровых вен (20% пациентов), раневые осложнения (до 10–20%), длительность пребывания в стационаре и на амбулаторном лечении, стенозирование венозных шунтов *de novo*, наблюдающееся у 30–40% больных в первые 2 года, что может потребовать повторного вмешательства. Кроме того, могут возникнуть различного рода системные осложнения со стороны сердца, легких и почек [8].

В эру эндоваскулярной хирургии внедрение в клиническую практику длинных баллонов/стендов, режущих баллонов, устройств для атерэктомии, покрытых лекарством баллонов и стентов, стент-графтов и прочих устройств значительно расширило возможности миниинвазивной хирургии с отдаленными результатами, нередко приближающимися к открытой реконструктивной операции [7, 10–12].

Применение баллонной ангиопластики при ХИУПК позволяет сохранить до 89% конечностей за 5 лет наблюдения, несмотря на то, что первичная проходимость обычно невысока [13–15]. Реестр Общества сердечно-сосудистой хирургии, интервенционной радиологии, транслуминальной ангиопластики и реваскуляризации (STAR) сообщает, что по результатам 5-летнего наблюдения первичная проходимость после чрескожного вмешательства при ЗПА составила 87, 80 и 69% через 1, 2 и 3 года соответственно [16–19].

Прямое сравнение эндоваскулярной и открытой хирургии, как правило, затруднительно. Открытому хирургическому лечению чаще подвергаются пациенты с критической ишемией и имеют, соответственно, более обширное атеросклеротическое поражение сосудистого русла и артерий оттока, высокие риски смертности в периоперационный период. Таким образом, исход операции ассоцииро-

ван с большим риском в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде [10].

Современная гибридная хирургия позволяет сочетать в себе преимущества открытой и эндоваскулярной хирургии. Благодаря этой синергии достигаются хорошие отдаленные результаты в лечении ЗПА с многососудистым поражением [6, 20, 21].

Риски сердечно-сосудистых событий у пациентов с ЗПА достаточно высокие, причем на любом этапе лечения. Современные подходы к хирургическому лечению демонстрируют определенные успехи по изменению качества и продолжительности жизни, но все еще нуждаются в улучшении отдаленной проходимости сосудистых реконструкций. Одним из методов, доступных в настоящее время, является индивидуальный подход к выбору метода реваскуляризации и поиск оптимальной сопутствующей терапии.

СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

В поисках способов улучшить результаты хирургического лечения больных с ЗПА три главных международных сообщества сосудистых хирургов – Европейское общество сосудистых хирургов (ESVS), Общество сосудистой хирургии (SVS) и Мировая федерация обществ сосудистой хирургии (WFVS) – разработали международное руководство по сосудистым заболеваниям (MPC3), ставящее своей задачей поиск и создание новой концептуальной модели лечения ХИУПК. MPC3 основано на принципе научно-обоснованной реваскуляризации (НОР). Главной целью этой стратегии является улучшение качества лечения сосудистых заболеваний и сведение к минимуму расхождений в лечении и клинических исходах заболевания. Новая концепция PLAN (Patient risk, Limb severity, and Anatomic complexity; ОКА – оценка риска для пациента, классификация состояния конечности, анатомическая модель заболевания) в отношении НОР делает акцент на структуризацию лечения, причем именно в такой последовательности. Международное руководство выделяет новую систему оценки характера поражения артерий конечности – GLASS (Global Limb Anatomic Staging System), – включающую в себя две новые и важные концепции: целевой путь реваскуляризации (ЦПР) и предполагаемую проходимость сосудов конечности. На основании результатов ангиографии, сосудистые хирурги и интервенционные радиологи определяют ЦПР в качестве «оптимального артериального пути для восстановления кровотока в артериях голени и стопы». Предполагаемая проходимость сосудов конечности обозначается как «поддержание кровотока через ЦПР, от па-

ховой области к стопе». Бедренно-подколенный сегмент и конечные ветви подколенной артерии классифицируются по шкале от 0 до 4. Используя матрицу, основанную на модели консенсуса, эти сегментарные оценки объединяют в три общих стадии GLASS состояния конечности (I–III). GLASS также предлагает упрощенный подход к поражениям аорто-подвздошного сегмента, дихотомическое деление тяжелых форм кальциноза в этом сегменте и простую классификацию поражений артерий стопы. Стадии (I–III) устанавливаются на основе ожидаемого технического успеха и проходимости артерий после эндоваскулярного вмешательства на артериях ниже паховой связки и отражают общую сложность заболевания. Достижение консенсуса в области разработки и определения стадий GLASS осуществляется систематическим обзором результатов реваскуляризации у пациентов с ХИУПК [22].

ВАРИАНТЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Обязательным условием успеха в лечении пациентов с ХИУПК являются отказ от курения, снижение веса за счет диеты и физических упражнений, правильный уход за стопой и комплексная постоянная медикаментозная терапия, включающая антитромботические, гиполипидемические, антигипертензивные, сахароснижающие препараты.

Вариации антитромботической терапии многогранны и дискуссионны. По результатам систематического обзора было продемонстрировано значимое снижение риска окклюзии шунта на фоне приема аспирина на 31% через 12 месяцев по сравнению с плацебо в группе венозных шунтов и на 58% в объединенном анализе венозных и синтетических шунтов [23–25].

В рамках голландского исследования 2690 пациентов после шунтирования артерий нижних конечностей были рандомизированы по группам, принимающих варфарин или 80 мг аспирина в день. В результате в группе приема варфарина была показана сопоставимая с аспирином эффективность в отношении проходимости артериальной реконструкции при увеличении риска больших кровотечений в 2 раза. Тем не менее при субанализе результаты показали как лучшую проходимость венозного шунта через 12 и 24 месяцев в группе пероральных антикоагулянтов, так и других реконструкций в группе аспирина [26].

В другом многоцентровом исследовании проводилось сравнение результатов лечения варфарином в сочетании с аспирином и монотерапии аспирином. Исследователи пришли к выводу, что в группе приема комбинации препаратов не отмечалось улучшений в проходимости венозного шунта, а количество кровотечений было больше [27].

Сравнительное исследование двойной антиагрегантной терапии и комбинации антагониста витамина К с препаратом клопидогрел (n=341) у пациентов после бедренно-подколенного шунтирования продемонстрировало большую частоту серьезных кровотечений и отсутствие эффекта в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании второй схемы лечения [28, 29].

Таким образом, согласно имеющимся данным антикоагулянтная терапия с приемом антагонистов витамина К не показана при ЗПА и может быть рассмотрена только в определенных случаях после аутовенозного шунтирования [30].

В настоящий момент длительная антитромботическая терапия остается краеугольным камнем в снижении атеротромботических событий, улучшении проходимости артерий и сохранении конечности после вмешательства на артериях [21, 31–33].

Современные методы лечения включают моно- и двойную антитромботическую терапию. Аспирин является основным лекарственным препаратом благодаря своему профилю эффективности и низкой стоимости. Клопидогрел как альтернатива ацетилсалициловой кислоте также эффективен в качестве монотерапии. Использование двойной антитромботической терапии (ДАТ) после чрескожного коронарного вмешательства стало стандартом в лечении стабильной ишемической болезни сердца [34]. Эффективность ДАТ при ЗПА зависит от ряда факторов, в том числе, связанных с операцией и индивидуальными характеристиками пациента. У больных с наличием венозного шунта, принимавших аспирин или аспирин плюс клопидогрел, наблюдалась одинаковая проходимость реконструкции, но в группе ДАТ отмечалась более высокая частота тяжелых и умеренных кровотечений [35]. В то же время существует достаточно много доказательств положительного действия антитромботической терапии у пациентов после шунтирования искусственным протезом [23, 24, 36]. Рандомизированное исследование CASPAR показало, что ДАТ клопидогрелом и аспирином значительно улучшала проходимость протеза, но не венозного шунта, однако эта терапия сопровождалась повышенным риском тяжелых и умеренных кровотечений [35]. В связи с этим ДАТ после открытых операций тоже может рассматриваться только в определенных случаях, у пациентов с синтетическим протезом [37].

Несмотря на отсутствие доказательств 1 уровня, ДАТ часто применяется в течение 1–6 месяцев после эндоваскулярных вмешательств на периферических артериях [38]. В рамках двойного слепого рандомизированного клинического исследования MIRROR проводилось сравнение клинических

исходов 6-месячного лечения аспирином с плацебо и аспирином с клопидогрелом после эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей. Авторы пришли к заключению, что двойная антиагрегантная терапия уменьшает пери- и интраоперационную активацию тромбоцитов и улучшает функциональный результат реваскуляризации без значимого увеличения частоты кровотечений [38]. Позже метаанализ показал, что ДАТ может быть ассоциирована со сниженным риском «большой» ампутации после реваскуляризации и повышенным риском кровотечения по сравнению с монотерапией [39, 40]. Необходимо проведение дальнейших качественных рандомизированных клинических исследований для лучшего расчета рисков и пользы ДАТ после вмешательства на периферических артериях, а также для определения оптимальной дозировки и длительности лечения.

В исследовании EUCLID с участием 13 885 пациентов с симптомным ЗПА и лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) $\leq 0,8$ сравнили тикагрелор с клопидогрелом [41]. Хотя оба препарата имеют схожий профиль безопасности, преимущество тикагрелора по отношению к клопидогрелу не доказано [41]. В рамках исследования ворапаксара – антагониста протеаз-активируемого рецептора 1 – было изучено его влияние на вторичную профилактику ишемических событий у пациентов со стабильным течением атеросклероза, в том числе симптомным ЗПА [33, 42, 43]. Острая ишемия нижних конечностей сократилась на 41% в группе пациентов с ЗПА [44]. Однако применение ворапаксара ассоциировалось с увеличением частоты внутричерепных кровоизлияний у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [45].

РОЛЬ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Роль антикоагулянтов прямого действия на данный момент активно изучается. В результате многоцентрового рандомизированного исследования COMPASS с участием 27 395 пациентов было выявлено, что у больных со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза небольшие дозы ривароксабана – 2,5 мг 2 р/сут (прямой пероральный ингибитор фактора Ха) в комбинации с аспирином 100 мг/сут снижают значительные неблагоприятные события со стороны сердечно-сосудистой системы (ЗНСС или МАСЕ) – летальные исходы, инфаркт миокарда или инсульт и значительные неблагоприятные ишемические события со стороны конечности (НИСК) по сравнению с монотерапией аспирином [46]. По окончании исследования COMPASS был проведен субанализ результатов 7470 пациентов с ЗПА, которым ранее осуществлялась реваскуляризация

или ампутация нижней конечности; пациентов с ПХ и показателем ЛПИ $< 0,9$, стенозом периферических артерий $> 50\%$; а также пациентов с асимптомным стенозом сонной артерии $> 50\%$. В этой популяции у пациентов, принимавших ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с аспирином, отмечалось значительное снижение как риска НИСК (на 46%), так и частоты больших ампутаций (на 70%) и острой ишемии нижних конечностей (на 44%) по сравнению с пациентами, получавшими аспирин в монотерапии. Несмотря на увеличение случаев больших клинически значимых кровотечений, частота кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний без смертельного исхода или симптомных кровотечений с локализацией в критическом органе между терапевтическими группами не отличалась [46].

Исследование COMPASS показало, что ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день, добавляемый к аспирину 100 мг/сут, снижал риск ишемических осложнений в широкой популяции пациентов с хроническими атеросклеротическими заболеваниями: с ишемической болезнью сердца, заболеванием артерий нижних конечностей или с поражением сонных артерий [46]. Однако до конца неизученным оставался вопрос, может ли подобная схема лечения улучшить проходимость хирургической реконструкции и прогноз сохранения конечности у пациентов с тяжелой ишемией после хирургического вмешательства.

Таким образом, на основании имеющихся данных рандомизированных клинических исследований применения низкой дозы ривароксабана в комбинации с аспирином было разработано одно из крупнейших исследований по антитромботической терапии у пациентов после периферической реваскуляризации – VOYAGER PAD. Исследование проводилось с целью проверки гипотезы о возможности применения ривароксабана в дозировке 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с аспирином после эндоваскулярной или открытой хирургической реваскуляризации артерий нижних конечностей для уменьшения риска развития острой ишемии конечностей, «большой» ампутации в связи с поражением артерий, инфаркта миокарда, ишемического инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин [47].

С августа 2015 по январь 2018 гг. в 34 странах 6564 пациента прошли рандомизацию. Средний период наблюдения составил 28 месяцев (от 22 до 34). Средний возраст пациентов – 67 лет. Из сопутствующих заболеваний у 40% пациентов имелся сахарный диабет, у 20% скорость клубочковой фильтрации – менее 60 мл/мин/1,73 м², 35% были активными курильщиками. Ишемическая болезнь

сердца отмечалась у 31% пациентов, у 11% в анамнезе зафиксирован инфаркт миокарда. Средний ЛПИ – 0,56. Эндоваскулярную реваскуляризацию перенесли 65% больных, одна треть – открытую реваскуляризацию. В общей сложности 1533 (23%) случая, когда операция выполнялась по поводу критической ишемии конечности. Статины принимали 80% пациентов, 63% – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина. На усмотрение лечащего врача в исследовании также допускалось сроком до 6 месяцев после вмешательства сопутствующее назначение клопидогрела, который получал 51% пациентов. К первичным исходам относилось следующее: появление острой ишемии нижней конечности, «большая» ампутация в связи с необратимой ишемией нижней конечности, инфаркт миокарда, ишемический инсульт или смерть от причин, связанных с сердечно-сосудистой системой. К вторичным исходам добавлялись повторная реваскуляризация и госпитализация в связи с тромботическим событием в коронарных артериях или артериях нижних конечностей. Основные результаты безопасности оценивались по наличию большого кровотечения, определенного в соответствии с классификацией TIMI, соответствующего классификации ISTH или по определению консорциума по исследованию кровотечений (BARC; степень $\geq 3b$) [48].

Первичные исходы наблюдались у 508 пациентов в группе ривароксабана 2,5 мг в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и у 584 пациентов в группе монотерапии АСК. Кумулятивная частота событий по Каплану–Мейеру за 3 года составила 17,3 и 19,9% соответственно (отношение рисков – 0,85; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,76–0,96; $p=0,009$). Нарастающая разница в частоте ишемических событий на графике кривых Каплана–Мейера визуально наблюдается уже через три месяца после начала лечения и постоянно увеличивалась в течение всего периода исследования. Частота событий ключевых вторичных конечных точек была значительно ниже в группе ривароксабана по сравнению с группой плацебо, включая частоту повторной реваскуляризации конечностей (отношение рисков – 0,88; 95% ДИ от 0,79 до 0,99; $p=0,03$). Смертность от всех причин была не ниже в группе ривароксабана, чем в группе плацебо (отношение рисков – 1,08; 95% ДИ от 0,92 до 1,27; $p=0,34$). В связи с числом предотвращенных и вызванных нежелательных событий в группе лечения ривароксабаном эти данные предоставляют новые высококачественные доказательства того, что длительное использование изучаемой новой комбинации препаратов может принести пользу пациентам после реваскуляризации нижних конечностей с точ-

ки зрения снижения острого сердечно-сосудистого заболевания и ишемии конечности, включая острую ишемию и ампутацию, вызванную ЗПА.

Исследование показало сопоставимый риск кровотечений в обеих группах: большое кровотечение по классификации TIMI произошло у 62 пациентов в группе ривароксабана и у 44 пациентов в группе плацебо (2,65 и 1,87%; коэффициент риска – 1,43; 95% ДИ от 0,97 до 2,10; $p=0,07$). Большое кровотечение согласно классификации ISTH произошло у 140 пациентов в группе ривароксабана по сравнению со 100 пациентами в группе плацебо (5,94 и 4,06%; коэффициент риска – 1,42; 95% ДИ от 1,10 до 1,84; $p=0,007$) [48].

Исследование VOYAGER PAD дополняет и расширяет данные полученные в COMPASS, в котором отмечалось заметное снижение острых сердечно-сосудистых событий и исходов со стороны конечностей в широкой популяции стабильных пациентов с ЗПА и говорит об устойчивых результатах двойного ингибирования пути тромбообразования.

В отличие от исследований COMPASS и VOYAGER PAD, предыдущие испытания антитромботической терапии с антикоагулянтами у пациентов с ЗПА, не показали такую эффективность и, скорее, продемонстрировали неприемлемый риск кровотечения. Впервые показаны преимущества комбинированной антитромботической терапии в отношении снижения риска ишемических событий, включая риск повторных вмешательств и госпитализаций, связанных с тромбозом у пациентов после реваскуляризации при относительно сопоставимом риске кровотечений в обеих группах

Однозначно VOYAGER-PAD является одним из наиболее важных последних исследований у пациентов с ЗПА, которое может оказать серьезное влияние на будущую тактику лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, перенесших реваскуляризацию [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ЗПА, перенесшие реваскуляризацию нижних конечностей, подвержены высокому риску тромбозов, повторных реваскуляризаций, ампутации и ЗНСС.

Неотъемлемой частью успешного лечения пациентов с подозрением на ХИУПК, у которых рассматривается возможность реваскуляризации, считается визуализация, обеспечивающая полную анатомическую оценку тяжести поражения. С этой целью должна использоваться система оценки GLASS для определения оптимальной тактики реваскуляризации. Кроме того, важным инструментом является шкала стратификации риска потери конечности WIfI, которая коррелирует с возмож-

ностью сохранения конечности и заживлением ран после реваскуляризации [21]. Оценка тяжести поражения конечности должна проводиться повторно после эндоваскулярного вмешательства, операциях на стопе или лечения инфекции, а также в случаях, когда есть подозрения на клиническое ухудшение. Однако цель лечения пациентов с ЗПА и ХИУПК заключается не только в функциональном сохранении конечности, но и в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что может быть достигнуто благодаря интенсивной модификации факторов риска и применению эффективного лечения [50, 51]. В то время как возраст и пол модифицировать не представляется возможным, мы должны способствовать изменению малоподвижного образа жизни, отказу от курения, сопровождать лечение эффективной доказательной медикаментозной терапией в коррекции гиперлипидемии, гипертензии, диабета и тромботического статуса. Всем пациентам с симптомным проявлением ЗПА для снижения риска развития ЗНСС согласно МРСЗ настоятельно рекомендуется назначать антитромбоцитарные препараты (уровень доказательности 1А). Тем не менее было продемонстрировано, что, несмотря на профилактическую антиагрегантную терапию, пациенты с ЗПА по-прежнему подвержены повышенному риску как системных, так и связанных с нижними конечностями атеротромботических осложнений. Постоянно высокий ишемический риск в этой группе населения подчеркивает необходимость более эффективных стратегий вторичной профилактики. Несмотря на то, что тромбоз – ключевая этиология, приводящая к неблагоприятным коронарным и периферическим явлениям, изучение применения варфарина при ЗПА не подтвердило приемлемого профиля безопасности. Исследование COMPASS, показавшее снижение НИСК на 46% и ЗНСС на 28% в подгруппе пациентов с ЗПА при применении ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день с аспирином без увеличения риска наиболее тяжелых кровотечений позволило внести эту схему лечения в Национальные рекомендации Российской Федерации по заболеваниям артерий нижних конечностей 2019 г. с классом 2а В, рекомендации по сахарному диабету Европейского общества кардиологов 2019 г. с классом 2а В, рекомендации по критической ишемии ESVS 2019 г. с классом 2 В [21, 32, 52].

Последнее исследование VOYAGER PAD, анализирующее добавление ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день к аспирину, может считаться ознаменованным прорывом в консервативной терапии, поскольку оно показало, что подобная комбинация способствует не только снижению риска ЗНСС на 15%, но и продлению работы реконструкций артерий нижних

конечностей [48, 49]. Эти наблюдения позволяют с оптимизмом смотреть на дальнейшее применение такой схемы лечения в рутинной клинической практике.

Статья подготовлена при поддержке компании «Байер».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013; 382: 9901: 1329–1340. doi: 10.1016/S0140–6736(13)61249–0.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018; 392: 10159: 1789–1858. doi: 10.1016/S0140–6736(18)32279–7.
3. *Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129: 3: 399–410. doi: 10.1161/01.cir.0000442015.53336.12.
4. *Sampson UK, Fowkes FG, McDermott MM, et al.* Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob. Heart.* 2014; 9: 1: 145–158. doi: 10.1016/j.ghheart.2013.12.008.
5. *Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E* The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016; 51: 3: 395–403. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.10.022.
6. *Spanos K, Antoniou GA, Saleptsis V, et al.* Hybrid procedures for chronic lower limb ischemia: what determines the outcome? *Int. Angiol.* 2017; 36: 2: 174–181. doi: 10.23736/S0392–9590.16.03684–1.
7. *Zeller T, Rastan A, Macharzina R, et al.* Drug-coated balloons vs. drug-eluting stents for treatment of long femoropopliteal lesions. *J. Endovasc. Ther.* 2014; 21: 3: 359–368. doi: 10.1583/13–4630MR.1.
8. *AbuRahma AF* When are endovascular and open bypass treatments preferred for femoropopliteal occlusive disease? *Ann. Vasc. Dis.* 2018; 11: 1: 25–40. doi: 10.3400/avd.ra.18–00001.
9. *Ambler GK, Twine CP* Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 2: 2: 1487. doi: 10.1002/14651858.CD001487.pub3.
10. *Гамзатов Т.Х., Светликов А.В.* Современные принципы лечения перемежающейся хромоты. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016; 12: 77–87. [Gamzatov TH, Svetlikov AV Sovremennye principy

- lecheniya peremeshchayushchejsya hromoty (in Russian). *Hirurgiya. The journal NI Pirogov's name.* 2016; 12: 77–87]. doi: 10.17116/hirurgia20161277–87.
11. **John LR, Katzen BT, Scheinert D, et al.** Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. *Circ. Cardiovasc. Intervent.* 2010; 3: 3: 267–276. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.903468.
 12. **Rocha-Singh KJ, Beckman JA, Ansel G, et al.** Patient-level meta-analysis of 999 claudicants undergoing primary femoropopliteal nitinol stent implantation. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2017; 89: 7: 1250–1256. doi: 10.1002/ccd.27029.
 13. **Hunt BD, Poplewell MA, Davies H, et al.** Balloon versus stenting in severe ischaemia of the Leg-3 (BASIL-3): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017; 18: 224. doi: 10.1186/s13063–017-1968–6.
 14. **Kudo T, Chandra FA, Ahn SS** The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: a 10-year experience. *J. Vasc. Surg.* 2005; 41: 3: 423–435. doi: 10.1016/j.jvs.2004.11.041.
 15. **Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, et al.** Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2008; 47: 5: 975–981. doi: 10.1016/j.jvs.2008.01.005.
 16. **Clark TW, Groffsky JL, Soulen MC** Predictors of long-term patency after femoropopliteal angioplasty: results from the STAR registry. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001; 12: 8: 923–933. doi: 10.1016/s1051–0443(07)61570–x.
 17. **Scheinert D, Schmidt A, Zeller T, et al.** German center subanalysis of the LEVANT 2 global randomized study of the lutonix drug-coated balloon in the treatment of femoropopliteal occlusive disease. *J. Endovasc. Ther.* 2016; 23: 3: 409–416. doi: 10.1177/1526602816644592.
 18. **Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, et al.** Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2: 145–153. doi: 10.1056/NEJMoa1406235.
 19. **Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, et al.** Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015; 8 (1 Pt A): 102–108. doi: 10.1016/j.jcin.2014.07.023.
 20. **Cioppa A, Stabile E, Popusoi G, et al.** Combined treatment of heavy calcified femoro-popliteal lesions using directional atherectomy and a paclitaxel coated balloon: one-year single centre clinical results. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2012; 13: 4: 219–223. doi: 10.1016/j.carrev.2012.04.007.
 21. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва. 2019; 89. [Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabozevanii arterii nizhnikh konechnostei (in Russian). Moskva. 2019; 89].
 22. **Almasri J, Adusumalli J, Asi N, et al.** A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2018; 68: 2: 624–633. doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.066.
 23. **Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, et al.** Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 2: 535. doi: 10.1002/14651858.CD000535.pub3.
 24. **Brown J, Lethaby A, Maxwell H, et al.** Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008; 4: 535. doi: 10.1002/14651858.CD000535.pub2.
 25. **Brumberg RS, Back MR, Armstrong PA, et al.** The relative importance of graft surveillance and warfarin therapy in infrainguinal prosthetic bypass failure. *J. Vasc. Surg.* 2007; 46: 6: 1160–1166. doi: 10.1016/j.jvs.2007.07.046.
 26. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The dutch bypass oral anticoagulants or aspirin study): a randomised trial. *Lancet.* 2000; 355: 9201: 346–351.
 27. **Johnson WC, Williford WO** Department of veterans affairs cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J. Vasc. Surg.* 2002; 35: 3: 413–421. doi: 10.1067/mva.2002.121847.
 28. **CAPRIE Steering Committee.** A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996; 348: 9038: 1329–1339. doi: 10.1016/s0140–6736(96)09457–3.
 29. **Monaco M, Di Tommaso L, Pinna GB, et al.** Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. *J. Vasc. Surg.* 2012; 56: 1: 96–105. doi: 10.1016/j.jvs.2012.01.004.
 30. **Wayne TFA** review of the role of anticoagulation in the treatment of peripheral arterial disease. *Int. J. Angiol.* 2012; 21: 4: 187–194. doi: 10.1055/s-0032–1330232.
 31. **Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.** Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 16: 1706–1717. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
 32. **Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, et al.** Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2020; 59: 2: 173–218. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.09.006.
 33. **Bonaca MP, Creager MA, Olin J, et al.** Peripheral revascularization in patients with peripheral artery dis-

- ease with vorapaxar: insights from the TRA 2°P-TIMI 50 Trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016; 9: 20: 2157–2164. doi: 10.1016/j.jcin.2016.07.034.
34. **Cassar K, Ford I, Greaves M, et al.** Randomized clinical trial of the antiplatelet effects of aspirin-clopidogrel combination versus aspirin alone after lower limb angioplasty. *Br. J. Surg.* 2005; 92: 2: 159–165. doi: 10.1002/bjs.4810.
35. **Belch JJ, Dormandy J, CASPAR Writing Committee, et al.** Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J. Vasc. Surg.* 2010; 52: 4: 825–833. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.027.
36. **Gassman AA, Degner BC, Al-Nouri O, et al.** Aspirin usage is associated with improved prosthetic infrainguinal bypass graft patency. *Vascular.* 2014; 22: 2: 105–111. doi: 10.1177/1708538112473977.
37. **Fanari Z, Malodiya A, Weiss SA, et al.** Long-term use of dual antiplatelet therapy for the secondary prevention of atherothrombotic events: meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2017; 18: 1: 10–15. doi: 10.1016/j.carrev.2016.07.006.
38. **Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, et al.** Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy – the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur. Radiol.* 2012; 22: 9: 1998–2006. doi: 10.1007/s00330–012-2441–2.
39. **Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, et al.** Comparative efficacy and safety of different antiplatelet agents for prevention of major cardiovascular events and leg amputations in patients with peripheral arterial disease: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10: 8: 135692. doi: 10.1371/journal.pone.0135692.
40. **Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, et al.** Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J. Endovasc. Ther.* 2013; 20: 5: 699–706. doi: 10.1583/13–4275MR.1.
41. **Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al.** Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 1: 32–40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688.
42. **Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al.** Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 15: 1404–1413. doi: 10.1056/NEJMoa1200933.
43. **Sharma A, Helft G, Garg A, et al.** Safety and efficacy of vorapaxar in secondary prevention of atherosclerotic disease: A meta-analysis of randomized control trials. *Int. J. Cardiol.* 2017; 227: 617–624. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.088.
44. **Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, et al.** Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the trial to assess the effects of vorapaxar in preventing heart attack and stroke in patients with atherosclerosis-thrombolysis in myocardial infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50). *Circulation.* 2016; 133: 10: 997–1005. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019355.
45. **Bonaca MP, Scirica BM, Braunwald E, et al.** New ischemic stroke and outcomes with vorapaxar versus placebo: results from the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 22: 2318–2326. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.997.
46. **Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.** Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391: 10117: 219–229. doi: 10.1016/S0140–6736(17)32409–1.
47. **Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, et al.** Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am. Heart J.* 2018; 199: 83–91. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.011.
48. **Bonaca M, Bauersachs RM, Anand SS, et al.** Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 21: 1994–2004. doi: 10.1056/NEJMoa2000052.
49. **Debus ES, Nehler MR** The Voyager PAD trial: a new path for post-revascularisation PAD patients. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2020; 59: 5: 699–700. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.03.041.
50. **Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, et al.** Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J. Vasc. Surg.* 2014; 60: 6: 1565–1571. doi: 10.1016/j.jvs.2014.08.064.
51. **Faglia E, Clerici G, Scatena A, et al.** Severity of demographic and clinical characteristics, revascularization feasibility, major amputation, and mortality rate in diabetic patients admitted to a tertiary diabetic foot center for critical limb ischemia: comparison of 2 cohorts recruited at a 10-year distance. *Ann. Vasc. Surg.* 2014; 28: 7: 1729–1736. doi: 10.1016/j.avsg.2014.06.004.
52. **Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al.** ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 39: 3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/eh108.

MODERN STRATEGY TO IMPROVE REMOTE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERY DISEASE

Svetlikov A.V.^{1,2}, Ishpulaeva L.E.¹

¹ *Department of Vascular Surgery, North-Western District Scientific Clinical Centre named after L.G. Sokolov under the Federal Biomedical Agency of the Russian Federation,*

² *Department of Cardiovascular Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov under the RF Ministry of Public Health, Saint Petersburg, Russia*

Treatment of patients presenting with peripheral artery disease requires a comprehensive approach: correction of risk factors, drug therapy and, if necessary, an endovascular/hybrid/open intervention. Reconstructive operation may effectively improve a patient's quality of life in intermittent claudication, save the limb and life in case of severe ischaemia. Discussed in the article are advantages and disadvantages of various types of surgical interventions for peripheral artery disease, the concept PLAN (Patient risk, Limb severity, and ANatomic complexity) and the new Global Anatomic Staging System (GLASS). Good remote results may be ensured by adequate medicamentous therapy. Variations of antithrombotic therapy are versatile and debatable. Long-term dual antithrombotic or systemic anticoagulant therapy with administration of vitamin K antagonists are not indicated for peripheral artery disease. In this connection, the findings of the COMPASS and VOYAGER PAD studies are analysed. The VOYAGER PAD trial showed that in patients with peripheral artery disease who underwent revascularization of lower limbs, the addition of rivaroxaban at a dose of 2.5 mg twice daily to aspirin decreased the risk of lower-extremity unfavourable ischaemic events and major adverse cardiovascular events by 15%. The obtained findings open new possibilities of conservative therapy having a significant role in decreasing the risk for development of limb-threatening conditions.

Key words: *peripheral artery disease, atherosclerosis obliterans, COMPASS, VOYAGER PAD, GLASS, PLAN, rivaroxaban, aspirin, bypass grafting, endovascular angioplasty, stenting.*

BAYER

ВКЛЮЧЕН
В КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ³
для пациентов с ЭПА

ЕЩЁ 1318
СОВЕТОВ ОТЦА

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с заболеваниями периферических артерий способствует снижению риска:

Сердечно-сосудистых событий^{*,а,1}

Снижение ОР
28%

Инсульта^{*,1}

Снижение ОР
46%

Больших ампутаций^{*,1}

Снижение ОР
70%

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений^{b,1,2}

Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагопиридином-клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеваниями периферических артерий (ЭПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые нарушения функции почек (например, внутрисердечное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутрисердечном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин).

У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствием анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применяющих препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечались анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохаргическое кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор³, диарея, рвота³, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях³, кровотечение из ургентального тракта (включая гематурию и меноррагию³), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови³), лихорадка³, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома. ³наблюдалась преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. ⁴наблюдалась при лечении ВТЭ как очень часто у женщин в возрасте <55 лет. **Регистрационный номер:** ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 13.03.2020. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

^aПо данным субанализа исследования COMPASS у пациентов заболеваниями периферических артерий; в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.
¹Снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта. ²Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы.
1. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10117): 219–29. 2. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(14): 1319–30. 3. Frank U., Nikol S., Belch J. VASA J 2019.

PP-XAR-RU-0449-1

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

АО «БАЙЕР». 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru