

**АСПЕКТЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ И ДЕЗАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИАЛЬНЫХ
РЕКОНСТРУКЦИЙ В ИСТОРИИ И НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва,
Российская Федерация

Применение антикоагулянтов и дезагрегантов у пациентов с периферическим атеросклерозом многие годы является неотъемлемой частью терапии. Роль и их сочетание претерпели многочисленные изменения с развитием представления о механизмах действия и их влиянии на периферическую гемодинамику. Кроме того, применение этих препаратов играет решающую роль, когда речь идет о пациентах с критической ишемией нижних конечностей, перенесших реконструкцию периферического артериального русла. Зачастую именно грамотно подобранная таблетированная терапия в послеоперационном периоде может стать тем самым «ключевым звеном» в спасении конечности. Не стоит забывать, что атеросклероз – процесс мультифокальный, поражает также и коронарный, церебральный бассейны. Патологические процессы в этих системах могут значимо отразиться на здоровье и качестве жизни, зачастую носят инвалидизирующий характер, нередко угрожая жизни пациента. В настоящее время противоречивость клинических и практических сведений об эффективности различных схем антикоагулянтной и антиагрегантной терапии не вызывает сомнений. К примеру, не поддерживается достоверными исследованиями необходимая длительность таблетированной терапии. Большое число устаревших исследований, их недостаточная «масштабность» являются камнем преткновения для определения современного единого стандарта периоперационной терапии пациентов с периферическим атеросклерозом. Выявление «идеальной» схемы позволит не только улучшить ближайшие и отдаленные результаты оперативных вмешательств, но и выполнять эффективную профилактику грозных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в целом.

Ключевые слова: атеросклероз артерий нижних конечностей, критическая ишемия нижних конечностей, бедренно-подколенное шунтирование, ампутация, антикоагулянты, дезагреганты

The use of anticoagulants and disaggregant agents in patients with peripheral atherosclerosis has been an integral part of therapy for many years. The role and their combination has undergone numerous changes with the development of understanding of their mechanisms of action and influence on peripheral hemodynamics. In addition, the use of anticoagulants and disaggregant agents plays a decisive role in patients with critical lower limb ischemia who underwent reconstruction of the peripheral arterial bed. In the postoperative period in many cases the precisely well-chosen tablet therapy can be the very “key link” in saving the limb. Besides, atherosclerosis is multi-organ disease that usually affects the coronary and cerebral pools. Pathological processes in these systems can significantly affect the health and quality of life, are often disabling nature, often threatening the patient’s life. Today the inconsistency of clinical and practical information about the effectiveness of various schemes of antiplatelet and anticoagulant therapy is beyond doubt. For example, the required duration of tablet therapy is not supported by reliable studies. A large number of outdated studies, their insufficient “scale” are considered to be a stumbling block for determining the current unified standard of perioperative therapy for patients with peripheral atherosclerosis. The identification of the “ideal” scheme will allow improving the immediate and remote results of surgical interventions, but also to carry out an effective prevention of formidable complications of the cardiovascular system as a whole.

Keywords: peripheral artery atherosclerosis, low limb ischemia, femoropopliteal bypass, low limb amputation, anticoagulants, disaggregants

Novosti Khirurgii. 2022 Jul-Aug; Vol 30 (4): 382-391

**Aspects of Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients Who Underwent
Peripheral Artery Reconstruction. History and the Present**

M.N. Muravyov, V.A. Panfilov, K.V. Romanenko, A.O. Virgansky

The articles published under CC BY NC-ND license

**Введение**

В современном мире, по данным многочисленных эпидемиологических статистических исследований, атеросклерозом периферических

артерий страдает свыше 200 млн. человек [1]. Частота встречаемости симптомного атеросклероза артерий нижних конечностей в популяции людей старше 60 лет, по данным M.H. Criqui et al., составляет от 8,6% до 24,2% у женщин и от

5,5% до 24,7% у мужчин [2]. Факторами риска для периферического атеросклероза являются табакокурение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и пожилой возраст. Главным клиническим проявлением периферического атеросклероза является перемежающаяся хромота (ПХ) [3]. Несмотря на то, что за последние десятилетия хирургия периферических сосудов достигла значительных успехов, вопросы лекарственной терапии для до- и послеоперационного лечения и профилактики дальнейшего развития атеросклеротического процесса остаются до конца не решенными по причине мультифокальности атеросклеротического поражения. Заболеваемость и смертность пациентов с атеросклерозом периферических артерий связана со стенозом или хронической окклюзией просвета сосуда и острым артериальным тромбозом. Центральную роль в механизме последнего играют тромбоциты. Различного рода вмешательств, затрагивающие целостность стенки сосуда (открытые или эндоваскулярные вмешательства, воздействующие на покрышку атеросклеротической бляшки), способны запускать каскад коагуляции, что, в свою очередь, приводит к тромбозу просвета артерии. Механизмы рестеноза просвета сосуда связаны с ремоделированием артериальной стенки, что зависит от вида выполненного вмешательства [4, 5]. Влияние тромбоцитов на коагуляционный каскад как в просвете нативной артерии, так и подвергшейся вмешательству, формирует базу для проведения исследований антитромбоцитарного и антикоагулянтного звена лечения у пациентов после оперативных вмешательств.

В современной литературе эффективность антитромботической и антикоагулянтной терапии принято оценивать не только с точки зрения влияния на периферическое артериальное русло, но и на центральное — коронарное и церебральный бассейны, а также с точки зрения частоты и риска больших и малых кровотечений. Как правило, в различных исследованиях принято выделять определенные «конечные точки». Так, основными из них в контексте изучения действия дезагрегантов и антикоагулянтов являются основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ОНСС), куда входят фатальные и не фатальные острые инфаркты миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), неблагоприятные ишемические события со стороны конечности (НИСК) — большие ампутации, различные повторные реваскуляризирующие вмешательства на артериальном русле конечностей [6].

Противовесом эффективности антикоа-

гулянтной и дезагрегантной терапии является частота геморрагических осложнений. Однако в настоящее время нет единой, четко сформулированной классификации, определения понятий «большое» и «малое» кровотечение, которые регулярно разделяют в исследованиях. Наиболее часто используют оценку тяжести кровопотери согласно критериям TIMI, PLATO и Bleeding Academic Research Consortium (BARC) [7]. Для того, чтобы «балансировать» на грани повышенного риска кровотечения и хорошего терапевтического эффекта, была принята «концепция чистой клинической пользы». Данная концепция позволяет определить компромисс между позитивным эффектом лечения и повышением риска кровотечений, связанных с антитромботическими препаратами [8].

Ацетилсалициловая кислота

Несмотря на множество исследований, сообщающих об эффективности аспирина в профилактике ОНСС у пациентов с симптомным поражением коронарного бассейна, однозначного ответа на вопрос об эффективности аспирина в профилактике атеросклероза периферических артерий (и, соответственно, частоте НИСК) нет [9]. В настоящее время самое крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включившее в себя 3350 пациентов с периферическим атеросклерозом, выявило отсутствие эффекта аспирина в контексте ОНСС и НИСК [10]. По результатам обсервационного исследования более чем 18 тысяч пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию на артериальном русле нижних конечностей (Swedvasc Registry), было продемонстрировано отсутствие связи назначения пациентам аспирина и частоты кардиоваскулярных осложнений [11]. Хирургическая реваскуляризация может индуцировать дисбаланс между свертывающей и фибринолитической системами в пользу первой, что создает условия для острой окклюзии реконструкции. По результатам двойного слепого контролируемого исследования McCollum et al. [12], проведенного у 549 пациентов, которым были выполнены бедренно-подколенные шунтирования как выше, так и ниже щели коленного сустава, эффект аспирина в дозировке 300 мг (в сочетании с приемом 150 мг дипиридамола) незначительно превосходит плацебо: проходимость реконструкций при приеме дезагрегантной терапии сохранилась у 78% через 1 год; у 70% через 2 года и у 61% через 3 года, в то время как без аспирина — 72%, 62% и 60% за аналогичные временные проме-

жутки ($p=0,43$). Кроме того, значимой разницы в проходимости шунтов в зависимости от места формирования дистального анастомоза (выше или ниже щели коленного сустава) выявлено не было, равно как и не было разницы влияния схемы терапии: комбинация дипиридамола и аспирина не оказывала значимого эффекта на отдаленную проходимость — частота сохранения проходимости реконструкций выше щели коленного сустава составила 62%, а при формировании дистального анастомоза на уровне тibiоперонеального ствола или дистального сегмента подколенной артерии — 59% ($p=0,038$).

В то же время, по данным последнего обзора Cochrane, посвященного подходам к антитромбоцитарной терапии после периферической реваскуляризации, прием аспирина в сравнении с плацебо ассоциирован с более частым сохранением проходимости реконструкции через 1 год, в основном за счет подгруппы пациентов, в лечении которых был использован синтетический протез. Аналогичного воздействия аспирина на проходимость аутовенозных кондуитов выявлено не было [13].

Клопидогрел

Ингибитор P2Y₁₂-рецепторов обладает сравнительно большей антиагрегантной активностью в отличие от аспирина. В исследовании CARPIE, включившем в себя 19185 пациентов, прием клопидогрела в дозе 75 мг в качестве монотерапии у пациентов с недавним ОНСС показал снижение повторных кардиоваскулярных осложнений в сравнении с группой аспирина (325 мг) — 5,32% в группе клопидогрела против 5,83% в группе аспирина, ($p=0,043$, 95% ДИ, 0,3-16,5). Особенно отчетлива разница в подгруппе больных с сопутствующим периферическим симптомным атеросклерозом — снижение частоты ОНСС на 8,7% в сравнении с аспирином, при этом частота больших и малых кровотечений статистически значимо не различалась ($p=0,043$, 95% ДИ 0,3-16,5) [14]. Именно благодаря хорошим результатам около 20 лет назад клопидогрел получил одобрение FDA США как альтернатива приему ацетилсалициловой кислоты у пациентов данной популяции [15]. По данным исследования CHARISMA, оценившего комбинированный прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела (двойная дезагрегантная терапия, ДААТ), также отмечено снижение частоты ОНСС: 7,6% в группе ДААТ (1545 пациентов) против 8,9% в группе аспирина (95% ДИ, 0,66-1,08; $p=0,18$), статистически значимых различий относительно влияния на

НИСК получено не было [16]. Применение клопидогрела у пациентов после открытых вмешательств на периферическом артериальном русле является объектом активного изучения. По результатам CASPAR-Trial, оценившего влияние ДААТ у пациентов после различных реваскуляризирующих вмешательств с вовлечением берцового сегмента, значимого расхождения частоты окклюзий графтов, повторных вмешательств и ампутаций конечности в сравнении с приемом монотерапии аспирином не выявлено, однако частота «больших» геморрагических осложнений была выше в группе ДААТ: - 2,1% vs 1,2% ($p=NS$) [17]. Не стоит забывать о резистентности к дезагрегантам, в том числе к клопидогрелу, с прямой зависимостью между устойчивостью и клиническими исходами. Резистентность организма к ингибиторам P2Y₁₂-R связана как с тяжестью течения атеросклероза и морфофункциональными особенностями тромбоцитов, так и с различной степенью чувствительности непосредственно тромбоцитов к данному препарату. Частота встречаемости устойчивости к клопидогрелу различна: согласно разным авторам, устойчивость встречается примерно в 6% случаев [18, 19, 20]. Ключевой причиной резистентности организма к клопидогрелу является неэффективность подавления агрегации тромбоцитов путем воздействия на P2Y₁₂ рецепторы. Это может быть связано с нарушением усвоения препарата из кишечника. Так, на всасывание клопидогрела в кишечнике влияют различные ферменты, кодируемые геном ABCB1. В свою очередь, на ферменты могут повлиять, например, лекарственные препараты (метатрексат, инсулин, колхицин). По результатам исследования резистентности к двойной дезагрегантной терапии, RECLOSE, из 804 пациентов с ОКС устойчивость к комбинации «аспирин+клопидогрел» выявлена у 6%, при этом частота тромботических осложнений стентов была на 11,1% выше, чем у «чувствительных» к данной комбинации препаратов (2,1%; $p<0,001$) пациентов с резистентностью только к клопидогрелу (2,2%; $p<0,05$) или только к аспирину (2,3%; $p<0,05$). Двойная резистентность оказалась независимым предиктором тромбоза стента (ОР 3,18; $p=0,027$) и сочетания риска кардиальной смерти с тромбозом стента (ОР 2,94; $p=0,022$). Комбинированная резистентность к двойной дезагрегантной терапии встречается нечасто, однако определяет пациентов с очень высоким риском смерти и риском тромбоза стента с лекарственным покрытием [20]. Преодоление устойчивости организма к клопидогрелу является предметом активного изучения. Одним из возможных способов её

избежать является увеличение нагрузочной и поддерживающей доз клопидогрела. Эффективность такого подхода была установлена в исследовании CURRENT-OASIS-7: удвоенная дозировка клопидогрела у пациентов с ОКС, которым выполнено ЧКВ, уменьшала риск тромбоза стентов — 1,6% против 2,3% у пациентов, получивших стандартную дозу препарата (ОР=0,68; 95% ДИ, 0,55-0,85; p=0,001) [21]. В то же время в исследовании GRAVITAS удвоение дозы клопидогрела у пациентов не дает значимых преимуществ с точки зрения кардиоваскулярных осложнений и тромбозов стентов в сравнении с приемом стандартной дозы. Частота вышеуказанных событий через 7 дней после ЧКВ была сопоставима между группами пациентов, принимавших клопидогрел в высокой и в стандартной дозах — по 2,3%. Спустя 1 месяц после вмешательства, частота событий составила 1,9% и 1,6% соответственно. Частота комбинированных конечных точек спустя полгода после операции была одинакова в обеих группах (2,3%). «Поздние» тромбозы стентов были выявлены у 0,5% пациентов, которые получали клопидогрел в дозе 150 мг/сут., и у 0,7% пациентов, получавших стандартную дозу [21].

Тикагрелор, представитель группы ингибиторов P2Y₁₂-R, предотвращает опосредованную аденозиндифосфатом активацию и агрегацию тромбоцитов. В рамках исследования PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), прием тикагрелора был ассоциирован со значимым снижением смертности от сердечно-сосудистых причин при отсутствии увеличения частоты тяжелых кровотечений в целом по сравнению с клопидогрелом [22]. Авторы двойного слепого рандомизированного клинического исследования (РКИ) EUCLID выполнили прямое сравнение длительной терапии клопидогрелом (75 мг/сут) и тикагрелором (90 мг 2 раза в сутки) у пациентов с симптомным периферическим атеросклерозом, перенесших реваскуляризацию артериального русла нижних конечностей более 30 суток назад. Всего в это многоцентровое исследование было включено 13885 пациентов. Частота первичной конечной точки (комбинация ОИМ, ОНМК и сердечно-сосудистой смерти) не различалась между группами сравнения и составила 10,8% в группе тикагрелора и 10,6% в группе клопидогрела (95% ДИ, 0,92-1,13; p=0,65). Частота больших кровотечений (согласно критериям TIMI) составила 1,6% в обеих группах (95% ДИ, 0,84-1,43; p=0,48), частота возникновения острой ишемии нижних конечностей (ОАН) — 1,7% в обеих группах (95% ДИ, 0,79-1,33; p=0,85). При анализе частоты вторичных конечных точек (отдельные компоненты

первичной конечной точки, а также развитие ОАН) выявлено меньшее число ишемических инсультов у пациентов, получавших тикагрелор. Отдельно проводился анализ в подгруппе пациентов, перенесших реваскуляризацию в бассейне артерий нижних конечностей. Было установлено, что такие пациенты характеризуются худшим прогнозом относительно ОНСС, однако тикагрелор не ассоциируется с дополнительными преимуществами по сравнению с клопидогрелом относительно частоты развития НИСК. У пациентов с симптомным периферическим атеросклерозом тикагрелор и клопидогрел сопоставимы в отношении профилактики ишемических осложнений (включая сердечно-сосудистую смерть) и частоты развития больших кровотечений [23].

Антикоагулянты

Первой крупной попыткой изучить возможность применения таблетированных антикоагулянтов стало масштабное исследование WAVE в 2007 году, включившее в себя 2161 пациента. Работа закончилась неудачно: по результатам сравнения приема варфарина (целевое значение МНО 2-3) и аспирина в стандартной дозе резко возросла частота жизнеугрожающих геморрагических осложнений — 4% против 1,2% в группе аспирина (ОР 3,41; 95% ДИ; p<0,001), а достигнуть сколько-нибудь значимого эффекта в отношении редукции степени ишемии н/к не удалось [24]. Схожие результаты были получены ранее и в исследовании DUTCH BOA, изучавшем послеоперационное ведение пациентов на варфарине [25]. По данным исследования W.C. Johnson [21], среди 831 человека, перенесших шунтирующие операции на артериальном русле нижних конечностей, статистически значимой разницы в сохранении проходимости шунтов при применении комбинации варфарина с аспирином (с достижением МНО 1.4 — 2.8) в сравнении с монотерапией аспирином в стандартной дозировке не выявлено вне зависимости от типа использованного кондуита (синтетический протез или аутовена). Аналогично предыдущим исследованиям, частота больших кровотечений в группе варфарина за период наблюдения (38 месяцев) была значительно выше — 35 пациентов против 15 из группы аспирина. У 6 пациентов, получавших антикоагулянты развились, различные внутричерепные кровоизлияния, из которых 4 случая стали фатальными. В другом исследовании проведена оценка влияния комбинации варфарина с клопидогрелом в сравнении с ДААТ. Среди 341 пациента, перенесших шунтирующие операции на артериях нижних

конечностей, проходимость реконструкций в отдаленном периоде (3, 5 и 8 лет наблюдения) была значительно выше в группе варфарина: через 3 года преимущество группы варфарина и клопидогрела составило $86,7 \pm 2,7\%$ против $80,8\% \pm 3,2\%$ в группе ДААТ; через 5 лет разница составила $77,3\% \pm 3,5\%$ против $63,3 \pm 4,1\%$ преимущества группы антикоагулянта; через 8 лет — $44,4\% \pm 7,2\%$ против $30,4\% \pm 5,9\%$ соответственно ($p=0,026$). Развитие тяжелой ишемии конечности регистрировалось реже; в то же время частота малых кровотечений была также выше в группе варфарина — $2,85\%$ против $1,37\%$ ($p=0,03$); значимой разницы в частоте развития кардиоваскулярных событий не выявлено [26].

Появление в арсенале новых оральных антикоагулянтов (НОАК) предопределило дальнейшие исследования этой группы препаратов у пациентов после периферических артериальных реконструкций и у пациентов, страдающих атеросклерозом в целом. Своеобразным «прорывом» в современном подходе к лечению пациентов с атеросклерозом артерий стало исследование COMPASS — масштабное международное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, включившее 27 395 пациентов со стабильным атеросклеротическим поражением артериального русла (подтвержденная ИБС, атеросклероз артерий н/к или их сочетание). В результате исследования выявлено, что использование комбинации ривароксабана в дозе 2,5 мг и ацетилсалициловой кислоты (100 мг) позволило уменьшить общую смертность от любых причин на 23% (ОР=0,72 (95% ДИ, 0,57-0,90; $p=0,005$) в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. При этом закономерно повышалась частота возникновения геморрагических осложнений: в группе пациентов, принимавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, частота развития «больших» кровотечений составила 3,1% и 1,9% в случае монотерапии аспирином ($p<0,001$). При этом частота развития фатальных кровотечений между группами статистически значимо не различалась — 0,2% в группе ривароксабана против 0,1% в группе аспирина соответственно. Общая частота неблагоприятных событий (частота ОНСС либо фатальное кровотечение) у пациентов, получавших низкие дозы ривароксабана оказалась ниже, чем в группе аспирина: 4,7% против 5,9% ($p<0,001$) [27]. Назначение комбинации аспирина и низких доз ривароксабана пациентам с мультифокальным атеросклерозом, а также сопутствующим отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, согласно заявлению исследователей, способно

значимо снизить риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий [28].

Другой попыткой доказать эффективность современных антикоагулянтов относительно снижения частоты сердечно-сосудистой смертности, ОИМ, ОНМК стала серия исследований APPRAISE [29]. Двухфазное, рандомизированное двойное слепое исследование APPRAISE-1 включило 1715 пациентов, недавно (<7 суток) перенесших ОКС, которым рекомендован прием апиксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки либо апиксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки, либо 10 мг 2 раза в сутки, либо 20 мг 1 раз в сутки с сопутствующим приемом ацетилсалициловой кислоты в дозе не более 165 мг в сутки. Решение вопроса о применении клопидогрела оставалось на усмотрение лечащего врача. Основным оцениваемым параметром безопасности была частота больших кровотечений согласно критериям ISTH. Изучение схемы апиксабана 10 мг x 2 раза в сутки + ДААТ и апиксабана 20 мг x 1 раз в сутки + ДААТ было прекращено досрочно в связи с избыточной частотой кровотечений. В сравнении с плацебо отмечено достоверно значимое повышение частоты геморрагических осложнений: 5,7% в случае приема ДААТ и апиксабана 2,5 мг x 2 раза в сутки и ДААТ и 7,9% в случае приема апиксабана 10 мг x 1 раз в сутки и ДААТ ($p=0,005$). При этом снижение частоты ишемических эпизодов оказалось незначительным. Исследование APPRAISE-2 стало второй попыткой изучения влияния Апиксабана на кардиоваскулярную летальность. Изучение приема апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки (в случае СКФ < 40 мл/мин использовалась доза 2,5 мг x 2 раза в сутки) с аспирином либо другой антитромбоцитарной терапией (в том числе клопидогрелем) у 7392 пациентов 15 ноября 2010 года Комитетом Мониторинга Данных было рекомендовано вновь прекратить досрочно в связи с клинически значимым приростом частоты больших кровотечений (уже согласно критериям TIMI) при отсутствии значимого снижения частоты ишемических событий (ОНСС и НИСК) [30].

Продолжением исследования COMPASS, но уже с прицельным изучением подгруппы пациентов, перенесших оперативные вмешательства на периферическом артериальном русле, стало исследование VOYAGER PAD, которое закончилось в мае 2020, аналогично сравнивающее прием 100 мг аспирина в сочетании с низкими дозами ривароксабана (2,5 мг x 2 раза в сутки) и монотерапию аспирином (100 мг). Стоит отметить, что клопидогрел был добавлен к вышеуказанным группам на усмотрение лечащего врача, но не более, чем на 1

месяц послеоперационного периода. Первичной конечной точки (ОНСС и НИСК) достигли 508 (17,3%) пациентов из группы ривароксабана и 584 (19,9%) человека контрольной группы. Частота кровотечений оценивалась согласно параметрам TIMI и ISTH. Частота значимых кровотечений статистически значимо не различалась ($p=0,07$). Относительный риск тромботических событий в группе комбинированной низкодозовой антикоагулянтной терапии в сравнении с монотерапией аспирином был на 15% ниже. В результате исследования было продемонстрировано, что пациенты, получающие ривароксабан согласно вышеописанной схеме, имели меньший риск развития острой ишемии нижних конечностей, снижалась частота кардиоваскулярных событий при статистически незначимом повышении риска геморрагических осложнений [31].

Заключение

Антитромботическая и антикоагулянтная терапии играют одну из важнейших ролей в лечении пациентов с атеросклерозом периферических артерий, и еще более значимый вес они имеют для пациентов, которым выполнена хирургическая реваскуляризация. В настоящее время клинические сведения о практическом эффекте различных дезагрегантов, антикоагулянтов несколько противоречивы, в связи с давностью некоторых исследований многие важные аспекты (такие как оценка риска кровотечения, или изучение системного влияния препаратов в контексте ОНСС) не учтены; многим исследованиям не хватает масштаба. На современном этапе режимы и длительность терапии разнообразны и не поддерживаются многообразием достоверных клинических исследований. Все, указанные в обзоре значительные расхождения в исследованиях по антитромботической терапии пациентов после реваскуляризации нижних конечностей, связаны с недостатком качественных данных в этой области, что приводит к вариациям в использовании количества, различных дозировок, длительности терапии у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на артериальном русле конечностей.

Недавние успешные исследования (COMPASS, VOYAGER PAD) оставляют надежду на окончательное решение проблемы терапии данной категории пациентов. Схема низкодозовой антикоагулянтной терапии ривароксабаном и аспирином была одобрена FDA США, а также регулирующими органами ЕС и Канады. Однако, несмотря на хороший эффект данной

схемы, остаются определенные «барьеры» к назначению, связанные с сопутствующими заболеваниями пациента (например, необходимость приема полной дозы антикоагулянтов или терминальная ХПН). Финансовый аспект иногда становится непреодолимым препятствием для пациентов с невысоким уровнем доходов, а также проживающих в небольших городах. Однако анализ экономической эффективности, проведенный с использованием данных исследования COMPASS, показывает, что эта терапия экономически выгодна для пациентов в связи с возможностью избежать серьезных осложнений и снизить частоту госпитализаций.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Российского национального исследовательского медицинского Университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0
2. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015 Apr 24;116(9):1509-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849
3. Покровский АВ, ред. Клиническая ангиология, Москва, РФ: Медицина; 2004. Т. 2. 888 с. <https://studfile.net/preview/2285363/>
4. Пантелеев МА, Свешникова АН. Тромбоциты и гемостаз. *Онкогематология*. 2014;9(2):65-73. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2014-9-2-65-73>
5. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med*. 1994 May 19;330(20):1431-38. doi: 10.1056/NEJM199405193302008
6. Hess CN, Norgren L, Ansel GM, Capell WH, Fletcher JP, Fowkes FGR, Gottsäter A, Hitos K, Jaff MR, Nordanstig J, Hiatt WR. A Structured Review of Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease With a Focus on Revascularization: A TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) Initiative. *Circulation*. 2017 Jun 20;135(25):2534-55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024469

7. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, Steg PG, Bhatt DL, Cohen MC, Im K, Murphy SA, Magnani G, Ophuis TO, Rudah M, Parkhomenko A, Isaza D, Kamensky G, Goudev A, Montalescot G, Jensen EC, Johanson P, Braunwald E, Sabatine MS. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Sep 12;70(11):1368-75. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.768
8. Kittelson JM, Steg PG, Halperin JL, Goldenberg NA, Schulman S, Spyropoulos AC, Kessler CM, Turpie AG, Cutler NR, Hiatt WR; Antithrombotic Trials Leadership and Steering (ATLAS) Group. Bivariate evaluation of thromboembolism and bleeding in clinical trials of anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2016 Aug 30;116(3):544-53. doi: 10.1160/TH15-12-1000
9. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
10. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):841-48. doi: 10.1001/jama.2010.221
11. Sigvant B, Kragsterman B, Falkenberg M, Hasvold P, Johansson S, Thuresson M, Nordanstig J. Contemporary cardiovascular risk and secondary preventive drug treatment patterns in peripheral artery disease patients undergoing revascularization. *J Vasc Surg*. 2016 Oct;64(4):1009-1017.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.429
12. McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Greenhalgh R. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. *J Vasc Surg*. 1991 Jan;13(1):150-61; discussion 161-2. doi: [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(91\)90022-M](https://doi.org/10.1016/0741-5214(91)90022-M)
13. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 19;2015(2):CD000535. doi: 10.1002/14651858.CD000535.pub3
14. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3
15. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RA, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishebor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Mar 21;135(12):e726-e779. doi: 10.1161/CIR.0000000000000471
16. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA; CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2009 Jan;30(2):192-201. doi: 10.1093/eurheartj/ehn534
17. Belch JJ, Dormandy J; CASPAR Writing Committee, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, Golledge J, Jawien A, Lepántalo M, Norgren L, Hiatt WR, Becquemin JP, Bergqvist D, Clement D, Baumgartner I, Minar E, Stonebridge P, Vermassen F, Matyas L, Leizorovicz A. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010 Oct;52(4):825-33, 833.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.027
18. Грацианский НА. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы достижения. *Атеротромбоз*. 2010;50(6):4-21. <https://elibrary.ru/item.asp?id=16869106>
19. Kulickowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, Golanski J, Sitkiewicz D, Pregowski J, Gorski J, Zembala M, Opolski G, Huber K, Arnesen H, Kristensen SD, De Caterina R. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(4):426-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehn562
20. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, Valenti R, Moschi G, Paniccia R, Buonamici P, Gensini GF, Vergara R, Abbate R, Antoniucci D. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 26;52(9):734-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.032
21. Johnson WC, Williford WO. 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 Mar;35(3):413-21. doi: 10.1067/mva.2002.121847
22. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsb rn M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
23. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32-40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688
24. Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, Sussex B, Liu L, Guzman R, Cina C, Crowell R, Keltai M, Gosselin G. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):217-27. doi: 10.1056/NEJMoa065959
25. Anand SS. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (the Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study). *Lancet*. 2000;355:346-51.
26. Monaco M, Di Tommaso L, Pinna GB, Lillo S, Schiavone V, Stassano P. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. *J Vasc Surg*. 2012 Jul;56(1):96-105. doi: 10.1016/j.jvs.2012.01.004

27. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störks, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanan F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, GuzikTJ, Verhamme PB, Vinereanu D, KimJH, Tonkin AM, Lewis BS, FelixC, Yusoff K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1319-30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
28. Vanassche T, Verhamme P, Anand SS, Shestakovska O, Fox KA, Bhatt DL, Avezum A, Alings M, Aboyans V, Maggioni AP, Widimsky P, Berkowitz SD, Yusuf S, Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J. Risk factors and clinical outcomes in chronic coronary and peripheral artery disease: An analysis of the randomized, double-blind COMPASS trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Feb;27(3):296-307. doi: 10.1177/2047487319882154
29. APPRAISE Steering Committee and Investigators, Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation.* 2009 Jun 9;119(22):2877-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832139
30. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Gerales M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011 Aug 25;365(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1105819
31. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, Fanelli F, Capell WH, Diao L, Jaeger N, Hess CN, Pap AF, Kittelson JM, Gudzi I, Mátyás L, Krievins DK, Diaz R, Brodmann M, Muehlhofer E, Haskell LP, Berkowitz SD, Hiatt WR. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):1994-2004. doi: 10.1056/NEJMoa2000052
3. Pokrovskii AV, red. Klinicheskaja angiologija, Moscow, RF: Meditsina; 2004. T. 2. 888 p. <https://studfile.net/preview/2285363> (In Russ.)
4. Panteleev MA, Sveshnikova AN. Trombotsity i gemostaz. *Onkogematologija.* 2014;9(2):65-73. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2014-9-2-65-73> (In Russ.)
5. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med.* 1994 May 19;330(20):1431-38. doi: 10.1056/NEJM199405193302008
6. Hess CN, Norgren L, Ansel GM, Capell WH, Fletcher JP, Fowkes FGR, Gottsäter A, Hitos K, Jaff MR, Nordanstig J, Hiatt WR. A Structured Review of Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease With a Focus on Revascularization: A TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) Initiative. *Circulation.* 2017 Jun 20;135(25):2534-55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024469
7. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, Steg PG, Bhatt DL, Cohen MC, Im K, Murphy SA, Magnani G, Ophuis TO, Rudah M, Parkhomenko A, Isaza D, Kamensky G, Goudev A, Montalescot G, Jensen EC, Johanson P, Braunwald E, Sabatine MS. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Sep 12;70(11):1368-75. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.768
8. Kittelson JM, Steg PG, Halperin JL, Goldenberg NA, Schulman S, Spyropoulos AC, Kessler CM, Turpie AG, Cutler NR, Hiatt WR; Antithrombotic Trials Leadership and Steering (ATLAS) Group. Bivariate evaluation of thromboembolism and bleeding in clinical trials of anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2016 Aug 30;116(3):544-53. doi: 10.1160/TH15-12-1000
9. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ.* 2002 Jan 12;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
10. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Mar 3;303(9):841-48. doi: 10.1001/jama.2010.221
11. Sigvant B, Kragsterman B, Falkenberg M, Hasvold P, Johansson S, Thuresson M, Nordanstig J. Contemporary cardiovascular risk and secondary preventive drug treatment patterns in peripheral artery disease patients undergoing revascularization. *J Vasc Surg.* 2016 Oct;64(4):1009-1017.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.429
12. McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Greenhalgh R. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. *J Vasc Surg.* 1991 Jan;13(1):150-61; discussion 161-2. doi: [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(91\)90022-M](https://doi.org/10.1016/0741-5214(91)90022-M)
13. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 19;2015(2):CD000535. doi: 10.1002/14651858.CD000535.pub3
14. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.*

REFERENCES

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013 Oct 19;382(9901):1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0
2. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015 Apr 24;116(9):1509-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849

- 1996 Nov 16;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3
15. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RA, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Mar 21;135(12):e726-e779. doi: 10.1161/CIR.0000000000000471
16. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA; CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2009 Jan;30(2):192-201. doi: 10.1093/eurheartj/ehn534
17. Belch JJ, Dormandy J; CASPAR Writing Committee, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, Golledge J, Jawien A, Lepántalo M, Norgren L, Hiatt WR, Becquemini JP, Bergqvist D, Clement D, Baumgartner I, Minar E, Stonebridge P, Vermassen F, Matyas L, Leizorovicz A. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010 Oct;52(4):825-33, 833.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.027
18. Gratsiansky NA. Antiplatelet therapy in coronary heart disease. some problems and achievements. *Aterotromboz*. 2010;50(6):4-21. <https://elibrary.ru/item.asp?id=16869106> (In Russ.)
19. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, Golanski J, Sitkiewicz D, Pregowski J, Gorski J, Zembala M, Opolski G, Huber K, Arnesen H, Kristensen SD, De Caterina R. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(4):426-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehn562
20. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, Valenti R, Moschi G, Paniccia R, Buonamici P, Gensini GF, Vergara R, Abbate R, Antoniucci D. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 26;52(9):734-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.032
21. Johnson WC, Williford WO. 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 Mar;35(3):413-21. doi: 10.1067/mva.2002.121847
22. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
23. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegerd M, Reist C, Patel MR. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32-40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688
24. Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, Sussex B, Liu L, Guzman R, Cina C, Crowell R, Keltai M, Gosselin G. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):217-27. doi: 10.1056/NEJMoa065959
25. Anand SS. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (the Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study). *Lancet*. 2000;355:346-51.
26. Monaco M, Di Tommaso L, Pinna GB, Lillo S, Schiavone V, Stassano P. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. *J Vasc Surg*. 2012 Jul;56(1):96-105. doi: 10.1016/j.jvs.2012.01.004
27. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanan F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1319-30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
28. Vanassche T, Verhamme P, Anand SS, Shestakovska O, Fox KA, Bhatt DL, Avezum A, Alings M, Aboyans V, Maggioni AP, Widimsky P, Berkowitz SD, Yusuf S, Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J. Risk factors and clinical outcomes in chronic coronary and peripheral artery disease: An analysis of the randomized, double-blind COMPASS trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Feb;27(3):296-307. doi: 10.1177/2047487319882154
29. APPRAISE Steering Committee and Investigators, Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009 Jun 9;119(22):2877-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832139
30. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Gheraldes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011 Aug 25;365(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1105819
31. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, Fanelli F, Capell WH,

Diao L, Jaeger N, Hess CN, Pap AF, Kittelson JM, Gudz I, Mátyás L, Krievins DK, Diaz R, Brodmann M, Muehlhofer E, Haskell LP, Berkowitz SD,

Hiatt WR. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):1994-2004. doi: 10.1056/NEJMoa2000052

Адрес для корреспонденции

117997, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Островитянова, дом 1,
Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
кафедра факультетской хирургии № 1
лечебного факультета,
тел.моб.: +7 916 824-07-31,
e-mail: muravyov.mn@gmail.com,
Муравьев Максим Николаевич

Address for correspondence

117997, Russian Federation,
Moscow, st. Ostrovityanov, house 1,
Russian National Research
Medical University N.I. Pirogov,
Department of Faculty Surgery No. 1
of the Faculty of Medicine,
tel: +7 916 824-07-31,
e-mail: muravyov.mn@gmail.com,
Muravyov Maxim N.

Сведения об авторах

Вирганский Анатолий Олегович, д.м.н., профессор
кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного
факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва,
Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-0204-7991>

Муравьев Максим Николаевич, аспирант кафедры
факультетской хирургии № 1 лечебного факультета,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская
Федерация.

<http://orcid.org/0000-0001-9742-4333>

Панфилов Владислав Андреевич, врач – сердеч-
но-сосудистый хирург ГКБ им. В.В. Виноградова,
г. Москва, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0001-5186-5459>

Романенко Константин Владимирович, врач – сер-
дечно-сосудистый хирург, заведующий отделением
сосудистой хирургии ГКБ им. В.В. Виноградова,
г. Москва, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-0342-746X>

Information about the authors

Virgansky Anatoly O., MD, Professor of the Department
of Faculty Surgery No. 1 of the Medical Faculty of the
Russian National Research Medical University Named
after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-0204-7991>

Muravyov Maksim N., Post-Graduate Student of the
Department of Faculty Surgery No. 1 of the Medical
Faculty of the Russian National Research Medical
University Named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian
Federation.

<http://orcid.org/0000-0001-9742-4333>

Panfilov Vladislav A., Cardiovascular Surgeon, CSH
Named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russian
Federation.

<http://orcid.org/0000-0001-5186-5459>

Romanenko Konstantin V., Cardiovascular Surgeon,
Head of the Department of Vascular Surgery, CSH
Named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russian
Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-0342-746X>

Информация о статье

Поступила 6 сентября 2021 г.

Принята в печать 12 марта 2022 г.

Доступна на сайте 28 августа 2022 г.

Article history

Arrived: 6 September 2021

Accepted for publication: 12 March 2022

Available online: 28 August 2022