

Нуждаются ли пациенты с атеросклерозом периферических артерий в медикаментозной терапии до проведения реваскуляризации?

О.Л. Барбараш^{1,2}, В.В. Кашталап^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Аннотация

В обзорной статье представлены имеющиеся в настоящее время подходы к назначению терапии, улучшающей прогноз у пациентов с периферическим и мультифокальным атеросклерозом, обозначены ограничения и реальная ситуация с назначением антитромботической терапии у этой категории пациентов. На основании данных исследования COMPASS обозначены перспективы широкого использования комбинации ацетилсалициловой кислоты и ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и/или симптомным периферическим атеросклерозом.

Ключевые слова: периферический атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, мультифокальный атеросклероз, прогноз, антитромботическая терапия, ривароксабан.

Для цитирования: Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Нуждаются ли пациенты с атеросклерозом периферических артерий в медикаментозной терапии до проведения реваскуляризации? *Терапевтический архив.* 2019; 91 (12): 129–134. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000498

Do the patients with peripheral atherosclerosis need to a medical therapy before the revascularization?

O.L. Barbarash^{1,2}, V.V. Kashtalap^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

In the review article are provided the approaches to the therapy for improvement of prognosis in patients with peripheral and multifocal atherosclerosis which are available now; some limitations and a real situation are designated for the antithrombotic therapy in this category of patients. According to the clinical trial COMPASS the prospects of wide use of a combination of acetylsalicylic acid and a rivaroxaban of 2.5 mg 2 times a day in the patients with chronic coronary heart disease and/or symptom peripheral atherosclerosis are designated.

Keywords: peripheral atherosclerosis, chronic coronary heart disease, multifocal atherosclerosis, prognosis, antithrombotic therapy, rivaroxaban.

For citation: Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Do the patients with peripheral atherosclerosis need to a medical therapy before the revascularization? *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (12): 129–134. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000498

АГ – артериальная гипертензия
АСК – ацетилсалициловая кислота
ДИ – доверительный интервал
ЗПА – заболевание периферических артерий
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
МФА – мультифокальный атеросклероз

ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – отношение рисков
ПА – периферический атеросклероз
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Внимание кардиологов к проблеме ведения пациентов с периферическим атеросклерозом (ПА) неслучайно. Исследования последних лет подчеркнули не только единство факторов риска и механизмов развития атеросклероза любой локализации, но и высокую частоту сочетания клинических проявлений атеросклероза различных сосудистых бассейнов. Еще одним «поводом» обратить пристальное внимание кардиологов на пациентов с периферическим атеросклерозом является актуализация интереса практикующих врачей на необходимости соблюдения единства подходов к вторичной профилактике и при ишемической болезни сердца (ИБС), и при ПА [1]. Известно, что в отношении пациентов после коронарного вмешательства четко установлены регламентированные подходы к агрессивной антитромботической терапии

(в частности, комбинация антитромботических препаратов для профилактики повторных ишемических событий, включая тромбоз стента). Однако возможности оптимизации антитромботической терапии у пациента со стабильными проявлениями атеросклероза до реваскуляризации остается неясным. В представленной статье авторы попытались резюмировать, достаточно ли только назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК) для улучшения прогноза у таких пациентов, и доказано ли преимущество какого-либо иного подхода над монотерапией АСК?

Целью настоящего обзора явилась оценка существующих подходов к назначению антитромботической терапии у пациентов с проявлениями атеросклероза и возможностью для их улучшения в свете результатов клинического исследования COMPASS.

Известно, что сочетание поражения коронарного бассейна и периферических артериальных бассейнов, носящее название мультифокального атеросклероза (МФА), чрезвычайно высоко. По данным разных авторов, у пациентов с ИБС клинические и морфологические проявления МФА выявляются с частотой от 14,1 до 26,2% [2, 3].

При этом среди пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза сосудов нижних конечностей наличие ИБС, по разным данным, определяется у 11,8% больных [4], а цереброваскулярное заболевание – в 0,6 или 3,8% случаев [4, 5]. Столь широкая вариабельность данных о мультифокальности атеросклеротического поражения связана с отсутствием единства в определении его критериев и методов выявления, что ранее уже обсуждалось [6].

Важным аргументом для актуализации проблемы мультифокальности поражения является утверждение о том, что МФА ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Известно, что пациенты с ИБС и любыми сопутствующими проявлениями МФА имеют в среднем на 25% более высокий риск смертельных исходов, чем больные с изолированным коронарным атеросклерозом. Более того, если у пациента имеются ИБС и атеросклероз нижних конечностей, это увеличивает риск развития летальных сердечно-сосудистых событий на 19%, а при наличии цереброваскулярного заболевания – на 43% по сравнению с больными только с ИБС [2].

Пациенты с ПА даже без клинических проявлений атеросклеротической коронарной болезни сердца или мозга характеризуются высокими показателями смертности. У пациентов с ПА, не имеющих в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атаки (ТИА), частота кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта в течение 4 лет наблюдения составила 17,6% [7].

Еще один аргумент в суждении о крайне высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ПА – частое выявление коморбидности: артериальной гипертензии (АГ), почечной дисфункции, нарушений липидного и углеводного обмена, хронической обструктивной болезни легких. Так, по данным А.Н. Сумина и соавт. (2016), треть пациентов амбулаторного этапа наблюдения с заболеванием артерий нижних конечностей (заболевание периферических артерий – ЗПА) ранее перенесли ИМ, каждый пятый – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование, максимальное количество пациентов (до 90%) имеют артериальную АГ, четверть пациентов ранее подвергались реконструктивному вмешательству на периферических артериальных бассейнах, половина пациентов на момент осмотра являются активными курильщиками [8]. При этом пациенты с проявлениями ПА реже принимают медикаментозную терапию для вторичной профилактики [9, 10].

Между тем основные принципы вторичной профилактики у пациентов с проявлениями атеросклероза любой локализации едины. Они основаны на активном использовании немедикаментозных мер (диеты, отказа от курения, физической активности), а также применении гиполипидемических препаратов и антиагрегантов. Статины рекомендованы всем пациентам как с ИБС, так и с ПА (уровень доказательности I, A; ESC, 2017). Для всех пациентов, в том числе и с ПА, рекомендовано достигать значений холестерина липо-

протеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) <1,8 ммоль/л или его снижение на 50% и более при исходных значениях ХС ЛПНП 1,8–3,5 ммоль/л (уровень доказательности I, C) [11].

Однако пациенты с проявлениями ПА «недополучают» жизненно важную терапию. По результатам исследования G.M. Welten и соавт., пациенты с ПА получают статины лишь в 27% случаев, в то время как пациенты с ИБС – в 67% [12]. Результаты регистра REACH демонстрируют различия в назначении статинов у пациентов с ПА в зависимости от специальности врачей, которые их наблюдают. Если это кардиологи, то статины назначаются таким пациентам почти в 80% случаев, если терапевты – в 70%, ангиологи – в 42%, а сосудистые хирурги – всего лишь в 37% [13].

Результаты исследований нашего центра также позволяют прийти к выводу о низкой частоте применения у пациентов с ПА медикаментозных мер вторичной профилактики. Так, в исследовании А.Н. Сумина и соавт. [14] у 456 пациентов (372 мужчин и 84 женщин, средний возраст – 63 года) с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей проведен осмотр кардиологом, направленный на оценку риска кардиальных событий и соответствия клиническим рекомендациям фактически назначенной медикаментозной терапии. Обследованные пациенты имели экстремально высокий сердечно-сосудистый риск: у 40% пациентов выявлены клинические проявления стабильной стенокардии II функционального класса, у 37% – анamnестические признаки перенесенного ИМ. Статины назначены 68% пациентов, однако у большинства из обследованных пациентов регистрировался уровень ХС ЛПНП >2,5 ммоль/л, т. е. целевые значения не достигнуты. Ни у одного из пациентов не достигнуты целевые значения ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л [14], это свидетельствует о том, что данная группа пациентов не получает в полном объеме терапию, влияющую на прогноз.

С другой стороны, известно, что антиагрегантная терапия является основой для лечения острых и хронических заболеваний артерий, ассоциированных с атеросклерозом. Вопросы, связанные с применением антиагрегантов в составе вторичной профилактики пациентов с ПА, освещаются в экспертных документах специалистов различных сообществ. Например, в рекомендациях как американских [15], так и европейских [11] экспертных научных сообществ кардиологов и сосудистых хирургов [16] обозначены позиции использования антитромботической терапии у больных с ПА. Все три обозначенные клинические рекомендации определяют уровень доказательности I, A для назначения АСК или клопидогрела в качестве монотерапии для лечения симптомных проявлений ПА. Тем не менее ряд авторов вполне обоснованно критикуют такой уровень доказательности для использования монотерапии АСК у пациентов с ПА, настаивая на «снижении» его до более низких градаций [17]. В связи с этим активно обсуждаются возможности клопидогрела в качестве альтернативы АСК для антитромботической монотерапии у пациентов с ПА. При этом возможная польза от использования «двойной» (АСК + клопидогрел) антитромботической терапии у больных с ПА рекомендациями не установлена, однако она может обсуждаться у пациентов, перенесших периферическую реваскуляризацию, для сниже-

Контактная информация:

Кашталап Василий Васильевич – д.м.н., доц., зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза отд. мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ», доц. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ»; тел.: +7(905)969-96-31; e-mail: v_kash@mail.ru

Сведения об авторах:

Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ», директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

ния риска неблагоприятных исходов (Пб, С-LD) [15]. Европейские кардиологические рекомендации и согласительный документ сосудистых хирургов обозначают возможность приема «двойной» антитромбоцитарной терапии в течение 1 мес после эндоваскулярной реваскуляризации (Пб, В) [11, 16]. При наличии бессимптомного ПА американские кардиологи обсуждают антиагреганты при значении лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) $\leq 0,9$ (Па, С-ЕО) [15]. Европейские же кардиологи не рекомендуют рутинного использования любой антитромбоцитарной терапии при бессимптомных формах ПА [11]. Таким образом, в отношении антиагрегантов у пациентов с разными формами ПА нет единства взглядов между различными врачебными научными сообществами.

В реальной клинической практике антиагрегант (чаще всего это АСК) принимают большинство пациентов с ПА. Однако результаты такого лечения даже у пациентов с очень высокой приверженностью к назначенной терапии не оптимистичны – у них сохраняются высокие остаточные риски развития сердечно-сосудистых событий [18–20]. Так, у пациентов с высокой приверженностью к терапии и множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или с уже имеющимися ССЗ (в том числе и с ПА), через 3–4 года наблюдения у 20% развиваются фатальные инфаркты миокарда и инсульты [21]. Данный неутихождающий факт определяет необходимость активного поиска у таких пациентов новых подходов к управлению сердечно-сосудистыми рисками.

Идея о снижении риска развития тромбоэмболических событий путем присоединения к аспирину ингибитора P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов у пациентов с ПА заимствована из фармакотерапии острого коронарного синдрома (ОКС). У пациентов с ОКС, а также перенесших ЧКВ использование «двойной» антиагрегантной терапии АСК и клопидогрелом ассоциируется с более низкой частотой тромбоэмболических событий, чем применение только монотерапии АСК [22]. Кроме того, использование более мощного, чем клопидогрел, ингибитора P_2Y_{12} (тикагрелора) связано с меньшим количеством развившихся тромбоэмболических событий. Однако у каждого десятого пациента в течение первого года после ОКС, несмотря на лечение наиболее сильными ингибиторами P_2Y_{12} , повторялись острые тромбоэмболические события. Наряду с этим у пациентов с хроническими проявлениями атеросклероза сосудов нижних конечностей применение «двойной» антитромбоцитарной терапии, продемонстрировавшей позитивные эффекты у пациентов с ОКС, оказалось неэффективным [23].

Таким образом, эффекты усиления антитромботической терапии могут различаться в зависимости от остроты заболевания и локализации поражения. Так, терапия ингибитором P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов тикагрелором в составе «двойной» антитромбоцитарной терапии оказалась эффективной у пациентов с ИМ [24, 25], но не проявила своего преимущества у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями артерий нижних конечностей [26] и при наличии цереброваскулярных заболеваний [27].

Другим примером может быть сравнение эффективности «двойной» антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрел) у пациентов со стабильными и острыми проявлениями ИБС [28]. Во многом это связано с тем, что соотношение пользы и риска (эффективность в отношении снижения вероятности ишемических событий и безопасность с позиции риска кровотечений) различается у пациентов с острыми и хроническими проявлениями атеросклероза. Это говорит о том, что антитромботические схемы, разработанные для острой фазы сосудистого события (на-

пример, ОКС), могут быть неприменимы с точки зрения баланса риска и пользы для пациентов с хронической сосудистой патологией.

Еще одна причина отсутствия позитивного эффекта «двойной» антитромбоцитарной терапии в профилактике ишемических событий у пациентов с хроническими проявлениями атеросклероза и значимые эффекты такой терапии у пациентов с ОКС могут быть связаны с различным вкладом тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза при острых и хронических проявлениях атеросклероза. Известно, что тромбоциты – ведущее звено в реализации тромбоэмболических осложнений на фоне остро поврежденной атеросклеротической бляшки [29]. Вклад коагуляционного звена гемостаза в инициацию острого артериального тромбоза менее очевиден, чем тромбоцитарного фактора [30]. Кроме того, до сих пор дискутируется роль тромбоцитарного звена гемостаза в инициации острых ишемических событий в периферическом артериальном русле, в то время как в коронарном бассейне этот путь тромбообразования наиболее доказан [23], что может проявляться различием эффектов антитромбоцитарной терапии у пациентов с острыми и хроническими формами атеросклероза различной локализации.

Данные вопросы стимулировали интерес к изучению эффективности и безопасности подходов, основанных на использовании антикоагулянтов в дополнение к антиагрегантной терапии у пациентов с ПА с целью улучшения прогноза заболевания. Эти исследования включили применение перорального антикоагулянта в очень низких дозах и даже замену с его помощью АСК в комбинации с ингибитором P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов у стабильных пациентов после перенесенного ОКС [31].

Еще одной категорией пациентов, продемонстрировавшей пользу такой комбинации антитромботических средств, стали пациенты с ПА, в том числе с МФА [32]. Так, в недавно завершившемся исследовании COMPASS рандомизировано 27 395 пациентов со стабильными проявлениями атеросклеротического поражения коронарных и периферических артерий, при которых не требовалось применения «двойной» антитромбоцитарной терапии или назначения антикоагулянтов по поводу фибрилляции предсердий. В исследовании использованы три стратегии лечения: в первой назначались «низкие» дозы перорального антикоагулянта – ингибитора Ха-фактора ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с аспирином (100 мг/сут); вторая стратегия – монотерапия ривароксабаном 5 мг 2 раза в день (половина изученной дозы для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий); третья стратегия – монотерапия аспирином в дозе 100 мг/сут.

Следует напомнить, что комбинация ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день, аспирина и клопидогрела ранее успешно применена в исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51 у пациентов с ОКС и показала высокую эффективность для профилактики повторных сердечно-сосудистых событий без драматического увеличения риска больших кровотечений [33]. В исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51 наиболее благоприятное соотношение эффективности и безопасности отмечалось при применении ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. При этом регистрировалось значимое снижение риска комбинированной конечной точки с включением сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта, а также тромбоза стента. Значимо снижался и риск сердечно-сосудистой, а также общей смертности. Безусловно, определялось увеличение риска крупных кровотечений, включая внутримозговые, однако частота смертельных кровотечений

существенно не изменилась при присоединении ривароксабана к двойной терапии дезагрегантами.

В проспективном рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании COMPASS по оценке эффективности и безопасности ривароксабана в дозе 5,0 мг 2 раза в сутки, ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК или монотерапии АСК для профилактики ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС или ЗПА получены чрезвычайно важные результаты [34]. События первичной конечной точки эффективности, которая включала сердечно-сосудистую смерть, инсульт или ИМ, развились у 379 (4,1%) больных группы ривароксабана (2,5 мг) в комбинации с АСК, у 448 (4,9%) пациентов группы монотерапии ривароксабаном (5 мг) и у 496 (5,4%) больных группы монотерапии АСК. При сравнении групп ривароксабана (в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) в комбинации с АСК и монотерапии АСК отношение рисков (ОР) первичной конечной точки составило 0,76 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,66–0,86 ($p<0,001$). При сравнении монотерапии ривароксабаном (в дозе 5 мг 2 раза в сутки) и монотерапии АСК величина ОР составила 0,90 (95% ДИ 0,79–1,03; $p=0,12$).

События вторичной конечной точки эффективности, которая включала ишемический инсульт, ИМ, острую ишемию конечности или сердечно-сосудистую смерть, также реже встречались в группе ривароксабана в сочетании с АСК, чем в группе монотерапии АСК (4,3 и 5,7% соответственно; ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85; $p<0,001$). В группе больных с приемом ривароксабана в сочетании с АСК число смертей составило 313 (3,4%) по сравнению с 378 (4,1%) в группе монотерапии АСК (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,96; $p=0,01$).

В подгруппе ЗПА преимущества ривароксабана по сравнению с монотерапией АСК сопоставимы с общими результатами исследования ($p=0,61$ для оценки взаимодействия) в отношении событий, входивших в первичную конечную точку по показателю эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт; ОР 0,72; 95% ДИ 0,57–0,90). Более того, на фоне комбинированной терапии достигнуто значимое снижение частоты возникновения случаев острой артериальной недостаточности (ОР 0,56; 95% ДИ 0,32–0,99; $p=0,042$) и случаев больших ампутаций (ОР 0,30; 95% ДИ 0,11–0,80; $p=0,011$) по сравнению с монотерапией АСК соответственно. На эти результаты следует обратить особое внимание практикующим сосудистым хирургам, ведь более низкая частота острой ишемии нижних конечностей, которая зарегистрирована у пациентов, принимающих ривароксабан, закономерно сопровождалась меньшим числом экстренных оперативных вмешательств по поводу острой ишемии, в том числе и ампутаций. Этот факт важен с позиции не только увеличения продолжительности жизни пациента с ПА, но и улучшения качества прожитых лет.

Крупные кровотечения у пациентов в группе ривароксабана в комбинации с АСК отмечались чаще, чем в группе

монотерапии АСК (3,1 и 1,9% соответственно; ОР 1,70; 95% ДИ 1,40–2,05; $p<0,001$). Разница по большим кровотечениям обусловлена желудочно-кишечными событиями, в то же время между группами не наблюдалось статистически значимых различий по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутримозговых кровоизлияний или кровотечений в другие жизненно важные органы. Следует признать, что все антитромботические стратегии увеличивают риск кровотечения. Абсолютное увеличение риска больших кровотечений в исследовании COMPASS составляло $>1,2\%$ в течение 23 мес (0,63% в год) [34]. Тем не менее закономерности соотношения эффективности и риска кровотечений могут различаться в зависимости от продолжительности агрессивной антитромботической терапии. Так, в исследовании PEGASUS большие кровотечения по шкале ТИМІ при использовании 60 мг тикагрелора увеличивались в каждый год из последующих лет лечения, но наибольшая их частота зарегистрирована в течение первого года лечения (1-й год: ОР 3,22; 2-й год: ОР 2,07; 3-й год: ОР 1,65) [35].

В исследовании COMPASS двойная антитромботическая терапия также продемонстрировала увеличение риска больших кровотечений в основном в первый год лечения (ОР 2,32; 95% ДИ 1,75–3,07), но без значительного последующего повышения (2-й год: ОР 1,19; 95% ДИ 0,84–1,68; 3-й год: ОР 1,05; 95% ДИ 0,63–1,75) [36].

Следует указать, что исследование COMPASS завершено на год раньше запланированного срока в связи с тем, что гипотеза о большей эффективности использования ривароксабана у пациентов с хронической ИБС и/или с ПА, по сравнению с монотерапией АСК, полностью подтвердилась [37].

Есть основания полагать, что результаты исследования COMPASS будут активно востребованы в реальной клинической практике лечения пациентов с ПА. Основными специалистами, которыми, как ожидается, будет назначаться комбинированный режим терапии (АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день), являются кардиологи, сердечно-сосудистые хирурги, неврологи и, в отдельных ситуациях, терапевты.

Заключение

Данные рандомизированного исследования COMPASS показывают, что добавление антитромботического средства (ривароксабана) к аспирину может быть полезным у пациентов со стабильными проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, особенно с ИБС и ПА.

Результаты исследования COMPASS должны быть основанием к более широкому использованию агрессивной антитромботической терапии, основанной на комбинации малых доз антикоагулянта и аспирина у пациентов с ИБС, ПА и МФА, что является атрибутом высокого сердечно-сосудистого риска.

**Статья подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР»,
что не повлияло на личное мнение авторов.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012;(1):12-6 [Barbarash OL, Kashtalap VV. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2012;(1):12-6 (In Russ.)].
2. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1091-5. doi: 10.1016/0735-1097(94)90596-7
3. Smolderen KG, Bell A, Lei Y, Cohen EA, Steg PG, Bhatt DL, Mahoney EM, on behalf of the REACH registry investigators. One-year costs

- associated with cardiovascular disease in Canada: Insights from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Can J Cardiol*. 2010 Oct;26(8):e297-e305. doi: 10.1016/s0828-282x(10)70437-2
4. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, et al; REACH Registry Investigators. The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J*. 2006 Apr;151(4):786.e1-10. doi: 10.1016/j.ahj.2005.11.004
 5. Manfrini O, Amaduzzi PL, Cenko E, Bugiardini R. Prognostic implications of peripheral artery disease in coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;39:121-8. doi: 10.1016/j.coph.2018.04.005
 6. Барбараш О.Л., Кашгалап В.В. Пациент с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Как оптимизировать прогноз? *Медицинский совет*. 2018;16:32-8 [Barbarash OL, Kashtalap VV. A patient with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. How to optimize the prognosis? *Medical Council*. 2018;16:32-8 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-16-32-38
 7. Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y, Sorbets E, Eagle K, Reid CM, et al; REACH Registry Investigators. Geographic variation and risk factors for systemic and limb ischemic events in patients with symptomatic peripheral artery disease: insights from the REACH Registry. *Clin Cardiol*. 2017;40:710-8. doi: 10.1002/clc.22721
 8. Безденежных А.В., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Предикторы госпитальных осложнений коронарного шунтирования: роль мультифокального атеросклероза. *Сибирский медицинский журнал*. 2016;31(1):35-41 [Bezdenezhnikh AV, Sumin AN, Ivanov SV, Barbarash OL. Predictors of hospital complications after coronary artery bypass grafting: the role of multifocal atherosclerosis. *Siberian Medical Journal*. 2016;31(1):35-41 (In Russ.)].
 9. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(2):6-18 [Gajfulin RA, Sumin AN, Ivanov SV, Barbarash LS. Survival after surgical treatment of multifocal atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(2):6-18 (In Russ.)].
 10. Барбараш О.Л., Кашгалап В.В. Атеросклероз периферических артерий и артериальная гипертензия. Особенности антигипертензивной терапии. *Медицинский алфавит*. 2019;1(3):12-6 [Barbarash OL, Kashtalap VV. Atherosclerosis of peripheral arteries and arterial hypertension. Features of antihypertensive therapy. *Medical Alphabet*. 2019;1(3):12-6 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-12-16
 11. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39:763-821. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095
 12. Welten GM, Chonchol M, Schouten O, Hoeks S, Bax JJ, van Dorburg RT, et al. Statin use is associated with early recovery of kidney injury after vascular surgery and improved long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Dec;23(12):3867-73. doi: 10.1093/ndt/gfn381
 13. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2864-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu080
 14. Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.Д., Щеглова А.В., Макаров С.А., Артамонова Г.В., Барбараш Л.С. Амбулаторное наблюдение больных атеросклерозом нижних конечностей с позиций кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(12):58-63 [Sumin AN, Kosova MA, Medvedeva YuD, Shcheglova AV, Makarov SA, Artamonova GV, Barbarash LS. Outpatient follow-up of the extremities atherosclerosis patients from cardiologist point of view. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(12):58-63 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-12-58-63
 15. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1465-508. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.007
 16. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*. 2015;61:2S-41S. doi: 10.1016/j.jvs.2014.12.006
 17. Brass EP, Hiatt WR. Aspirin monotherapy should not be recommended for cardioprotection in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):1304. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032707
 18. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK/Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010;31:2755-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehq326
 19. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304:1350-7. doi: 10.1001/jama.2010.1322
 20. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janson M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:1163-70. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505
 21. Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E, Blin P, Hunt P, Chung S-C, et al. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2:172-83. doi: 10.1093/ehjqcc/qcw004
 22. Барбараш О.Л., Кашгалап В.В. Клопидогрел в составе двойной дезагрегантной терапии при ОКС: обоснованный выбор в сложных клинических ситуациях. *Медицинский совет*. 2019;(5):20-9 [Barbarash OL, Kashtalap VV. Clopidogrel as a part of double disaggregant therapy in ACS: a reasonable choice in complex clinical situations. *Medical Council*. 2019;(5):20-9 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-5-20-29/
 23. Gurbel PA, Fox KAA, Tantry US, Ten Cate H, Weitz JI. Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2019 Apr 30;139(18):2170-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033580
 24. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
 25. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al; for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857
 26. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al; for the EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376: 32-40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688
 27. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al; for the SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;375:35-43. doi: 10.1056/NEJMc1610106
 28. Кашгалап В.В., Барбараш О.Л. Актуальные проблемы антитромботической терапии при остром коронарном синдроме (по материалам Европейского конгресса кардиологов 2017 г.). *Медицинский совет*. 2017;(12):82-8 [Kashtalap VV, Barbarash OL. Actual problems of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome (following the material presented at the European society of cardiology congress 2017). *Medical Council*. 2017;(12):82-8 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-12-82-88/
 29. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1982-8. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025

30. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost.* 2003;1:1504-14. PMID: 12871286
31. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al; for the APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365:699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1105819
32. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Brunns NC, Lanius V, Yuan F, et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial. *Can J Cardiol.* 2017;33:1027-35. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001
33. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al; for the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277
34. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
35. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, Steg PG, Bhatt DL, Cohen MC, et al. Efficacy and safety of ticagrelor over time in patients with prior MI in PEGASUS TIMI 54. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1368-75. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.768
36. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanis F, et al; on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3/
37. Значение результатов исследования COMPASS для клинической практики. Заключение совета экспертов от 22 ноября 2017 г. *Атеротромбоз.* 2018;(1):19-25 [The significance of COMPASS study results for clinical practice. Conclusion of the Board of Experts of November 22, 2017. *Atherothrombosis.* 2018;(1):19-25 (In Russ.)].

Поступила 26.09.2019