

Новые возможности антитромботической терапии больных с периферическим и распространенным атеросклеротическим поражением

Андрей Леонидович Комаров^{1*}, Елена Степановна Новикова¹,
Екатерина Владимировна Гуськова², Елена Борисовна Яровая³,
Анатолий Николаевич Самко¹, Елизавета Павловна Панченко¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

² Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова
Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

³ Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Атеросклеротическое заболевание периферических артерий (ЗПА) является признанным фактором риска тромботических осложнений у различных категорий больных. В настоящей работе представлены эпидемиологические данные исследований и регистров о влиянии как симптомного, так и бессимптомного атеросклеротического поражения периферических сосудистых бассейнов на развитие неблагоприятных ишемических исходов. Индивидуальная оценка степени распространенности атеротромбоза, напрямую связанной с риском сосудистых катастроф, остается важной проблемой. Подробно обсуждается целесообразность рутинного скрининга на предмет ЗПА с использованием традиционных методов ультразвукового дуплексного сканирования, измерения лодыжечно-плечевого индекса. Приведены данные исследований о сравнительной эффективности современных антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов в профилактике тромботических событий у больных с атеротромбозом. Обнаружение ЗПА может быть основанием для «интенсификации» антитромботического лечения, единственным вариантом которого до недавнего времени являлось дополнительное назначение блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Однако рутинное назначение двойной антиагрегантной терапии при стабильных проявлениях атеротромбоза не поддерживается современными рекомендациями. В этой связи у больных с ЗПА представляется актуальным усиление терапии за счет одновременного воздействия на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза, что было продемонстрировано в недавно опубликованном исследовании COMPASS. Назначение малых доз ривароксана дополнительно к ацетилсалициловой кислоте позволило существенно улучшить исходы у широкого круга больных со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации, не имеющих высокого риска кровотечений и выраженных нарушений функции почек. Однако применение данной многокомпонентной терапии пока еще не одобрено соответствующими клиническими рекомендациями, что создает определенные трудности при выборе оптимальной схемы антитромботического лечения среди пациентов с ЗПА.

Ключевые слова. Атеросклеротическое заболевание периферических артерий, тромботические осложнения, антитромботическое лечение, двойная антиагрегантная терапия.

Для цитирования: Комаров А.Л., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. Новые возможности антитромботической терапии больных с периферическим и распространенным атеросклеротическим поражением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):272-283. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283

New Possibilities of Antithrombotic Therapy of Patients with Peripheral and Widespread Atherosclerotic Lesion

Andrei L. Komarov^{1*}, Elena S. Novikova¹, Ekaterina V. Guskova², Elena B. Yarovaya³, Anatoly N. Samko¹, Elizaveta P. Panchenko¹

¹ National Medical Research Center of Cardiology
Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² National Pirogov Medical Surgical Center
Nizhnaya Pervomayskaya ul. 70, Moscow, 105203 Russia

³ Lomonosov Moscow State University
Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia

Atherosclerotic peripheral artery disease (PAD) is well-known thrombotic risk factor in different cohorts of patients. This current review analyzes epidemiological data of trials and registries about influence both clinical and asymptomatic peripheral atherosclerotic disease on adverse ischemic events. Individual assessment of the atherothrombotic prevalence, which is directly related to vascular thrombotic risk, remains an important problem. Issue of PAD routine screening using traditional methods of ultrasound duplex scanning, measurement of ankle-brachial index is discussed in details. Comparative efficiency of present antiplatelet and anticoagulant drugs is shown in the key of preventing PAD thrombotic complications. PAD detection can be the reason for "intensification" of antithrombotic treatment, the only one option of which until recently was an additional treatment with P2Y₁₂ platelet receptors blockers. However, the routine treatment with dual antiplatelet therapy in stable manifestations of atherothrombosis is not supported by the current guidelines. In this regard, it seems relevant to intensify therapy by simultaneously affecting on the platelet and plasma components of hemostasis in patients with PAD, that was demonstrated in a recently published study COMPASS. Treatment with rivaroxaban small doses in addition to acetylsalicylic acid allowed to improve significantly outcomes in a wide range of patients with stable manifestations of atherothrombosis without high risk of bleeding and severe renal impairment. However, use of this multicomponent therapy has not been approved by relevant clinical recommendations yet, which causes certain difficulties in choosing optimal scheme of antithrombotic treatment among patients with PAD.

Key words. Atherosclerotic peripheral artery disease, thrombotic events, antithrombotic treatment, dual antiplatelet therapy.

For citation: Komarov A.L., Novikova E.S., Guskova E.V., Yarovaya E.B., Samko A.N., Panchenko E.P. New Possibilities of Antithrombotic Therapy of Patients with Peripheral and Widespread Atherosclerotic Lesion. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):272-283. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): andrkomarov@mail.ru

Received / Поступила: 26.03.2018

Accepted / Принята в печать: 02.04.2018

Введение

Термин «атеросклеротическое заболевание периферических артерий (ЗПА)», как правило, используется применительно к бассейну кровоснабжения нижних конечностей. Традиционно больные с данной патологией наблюдаются у сосудистых хирургов, а основной их проблемой считают угрозу инвалидизации в связи с прогрессированием перемежающейся хромоты (ПХ) вплоть до развития критической ишемии с последующей ампутацией конечности. Еще не так давно подходы к лечению ПХ сводились к коррекции факторов риска, отказу от курения, дозированной ходьбе (как одному из немногих консервативных методов, доказавших свою эффективность), а при критической ишемии конечности или существенном снижении качества жизни – реконструктивной сосудистой операции или стентированию.

Естественное течение ПХ было впервые изучено в середине прошлого столетия в проспективном регистре, организованном на базе клиники Мейо в США [1]. В регистр было включено 520 больных моложе 60 лет с не связанной с сахарным диабетом ПХ атеросклеротического генеза. Подавляющее большинство (73,1%) больных на момент включения не имело трофических изменений кожных покровов, и других признаков критической ишемии конечности. Течение ПХ было вполне благоприятным, о чем свидетельствовала относительно низкая частота ампутаций, составившая 4,9% за 5 лет проспективного наблюдения. При исходном отсутствии язвенно-некротических изменений потребность в ампутациях была еще меньше – 3,0%. Смертность, напротив, оказалась неожиданно высокой – 22,8%. Подавляющее большинство больных умерло от тромботических осложнений (ТО) – инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ), либо внезапно – при клинических явлениях острой коронарной недостаточности.

Опубликованные в 1960 г. данные из клиники Мейо были в последующем подтверждены в многочисленных проспективных исследованиях и регистрах. Было показано, что в течение 5-10 лет около 15% больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПАНК) переносят нефатальный ИМ, и около 5% – ИИ. За этот же период времени умирает около трети больных. Подробный

анализ показателя смертности был выполнен в крупном исследовании Whitehall [3], включившем 18403 мужчин в возрасте от 40 до 64 лет, среди которых симптомы АПАНК встречались в 1,8% случаев. До 80% смертельных исходов у больных с АПАНК за 18 лет наблюдения было обусловлено сердечно-сосудистыми причинами – ИМ, ИИ и сосудистыми катастрофами в чревном бассейне. Сердечно-сосудистая смертность у пациентов с АПАНК оказалась почти в три раза выше, чем у соответствующих по возрасту и наличию факторов риска лиц без АПАНК. В исследовании, проведенном научной группой под руководством Criqui с соавт. [4], были получены еще более показательные результаты: увеличение сердечно-сосудистой смертности при наличии АПАНК в 6,6 раз, а смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) – в 5,9 раза.

Таким образом, исследования, выполненные во второй половине прошлого столетия, позволили сделать вывод о том, что исходы больных с АПАНК определяются не тяжестью ПХ, а ТО в других сосудистых бассейнах (ИМ и инсультом), частота которых фактически сопоставима с таковой у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) высокого риска. Тогда же стало понятно, что больные с АПАНК нуждаются в стандартных мерах вторичной профилактики атеротромбоза, включающих, в том числе, анти тромботические препараты.

Поражение других сосудистых бассейнов

Еще одну категорию высокого риска составляют пациенты с цереброваскулярной болезнью – имеющие гемодинамически значимый симптомный (т.е., ассоциированный с атеротромботическим ИИ или транзиторной ишемической атакой) стеноз в одной из магистральных артерий головы (МАГ). Показано, что перенесенный атеротромботический инсульт увеличивает вероятность развития ТО, в т.ч. – не связанных с церебральными артериями, как минимум, в 3 раза [5]. Похожая ситуация в отношении сосудистого риска характерна практически для любого периферического поражения – почечных, чревных, вертебральных артерий, артерий верхних конечностей и т.д. Таким образом, представляется целесообразной более

широкая трактовка термина «заболевание периферических артерий», который должен объединять поражение любых артериальных бассейнов за исключением коронарного (последний традиционно анализируется отдельно). Именно такую точку зрения высказали эксперты Европейского кардиологического общества (ЕКО) в рекомендациях по диагностике и лечению ЗПА (2017) [6].

Как следует из изложенного выше, поражения тех или иных сосудистых бассейнов часто сочетаются между собой. Весьма показательным в этом отношении является исследование CAPRIE [7], в которое было включено три группы больных высокого риска – недавно перенесших ИМ или инсульт, либо страдающих ПХ. Оказалось, что 26,3% больных имели проявления атеротромбоза более чем в одном сосудистом бассейне, и у 3,3% больных было одновременное поражение коронарных, церебральных артерий и АПАНК.

Похожие данные были получены нами в российском регистре AGHATA [8], в рамках которого проводился активный поиск ЗПА у различных категорий больных высокого риска. Выполнение дуплексного сканирования и определение лодыжечно-плечевого индекса позволило обнаружить распространенное поражение почти у половины включенных больных.

Уместно упомянуть и крупный регистр REACH, включивший 67,888 больных, из них около 1000 – в Российской Федерации [9,10]. Подавляющее большинство участников исследования тоже имели проявления атеротромбоза хотя бы в одном из трех основных сосудистых бассейнов. Одновременное вовлечение церебральных, коронарных артерий или артерий нижних конечностей обнаружено почти в 16% случаев. С практической точки зрения оказалась важной взаимосвязь между распространенностью поражения и прогнозом больных. Так, по данным трехлетнего проспективного наблюдения [11] частота сосудистой смерти в группах с поражением одного и нескольких сосудистых бассейнов составила, соответственно, 4,7% и 8,8%, а суммарная частота ИМ, ИИ и сосудистой смерти – 10,5% и 17,9% (в обоих случаях $p < 0,0001$). Следует также отметить, что больные с периферическим поражением – цереброваскулярная болезнь или АПАНК – имели худший прогноз в сравнении с больными ИБС: частота трехкомпонентной конечной точки (ИМ, инсульт и сосудистая смерть) в обсуждаемых группах составила 15,4% и 14,8%, соответственно, против 11,6%.

Все изложенное выше касалось, в первую очередь, больных с симптомами (ПХ, очаговым неврологическим дефицитом, в т.ч. – преходящим и т.п.). Есть основание считать, что ЗПА, не имеющее каких-либо клинических проявлений, также ассоциируется с плохим прогнозом [6]. Например, наличие бессимптом-

ного гемодинамически значимого стеноза МАГ $> 50\%$ как минимум вдвое увеличивает риск любых обострений атеротромбоза. Такие же данные получены и для бессимптомного снижения лодыжечно-плечевого индекса, свидетельствующего о нарушении кровоснабжения артерий ног (см. ниже).

Резюмируя приведенные выше эпидемиологические данные, считаем необходимым еще раз подчеркнуть, что атеротромботический процесс носит системный (распространенный) характер, и наличие тех или иных изменений в одном сосудистом бассейне часто является маркером поражения другой локализации. Степень распространенности атеротромбоза (вовлечение периферических артерий) напрямую определяет риск сосудистых осложнений. При этом ухудшение исходов продемонстрировано как для «симптомных», так и для «бессимптомных» больных. В этой связи требует обсуждения два очень важных вопроса, касающихся, с одной стороны, целесообразности рутинного скрининга на предмет ЗПА, а с другой – возможной оптимизации терапии в случае его обнаружения, например, у больных ИБС.

Методы оценки атеротромбоза

Традиционными методами оценки состояния МАГ являются дуплексное сканирование, либо, что более затратно – компьютерная томография/магнитно-резонансная томография. Визуализация МАГ показана, прежде всего, в связи с остро возникшей неврологической симптоматикой, подозрительной в отношении ИИ или ТИА [12]. Объективизация в отношении стенозов МАГ может потребоваться также у больных ИБС, подвергаемых плановым операциям коронарного шунтирования, с очевидной целью снизить риск периоперационных инсультов. При этом, как указывают эксперты ЕКО [6], обследование показано не всем больным, а лишь при недавнем (< 6 мес) ИИ/ТИА, либо дополнительных факторах риска – возрасте старше 70 лет, многососудистом коронарном поражении, сопутствующем поражении артерий ног, или шуме над сонной артерией. Целесообразность дуплексного сканирования МАГ для рутинной оценки «бремени атеротромбоза» менее очевидна и поддерживается не всеми экспертными организациями (что, возможно, связано с относительно высокой стоимостью обследования, требующего квалифицированного персонала и дорогостоящего оборудования). Заметим, однако, что обнаружение гемодинамически значимого ($> 50\%$) бессимптомного стеноза МАГ автоматически относит больного в категорию «очень высокого сосудистого риска», требующую активных мер профилактики [6, 13]. Таким образом, категорически отвергать скрининговое обследование сосудов головы и шеи было бы не вполне корректно, особенно у боль-

ных с множественными факторами риска атеротромбоза.

Обследование артерий нижних конечностей имеет, по всей видимости, больше шансов для включения в стандарты, применимые к условиям реальной клинической практики [6, 14, 15]. В первую очередь, это связано с простотой и относительно невысокой стоимостью неинвазивной диагностики АПАНК, заключающейся в измерении лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). ЛПИ для каждой нижней конечности рассчитывается как отношение максимального систолического АД в заднебольшеберцовых артериях и артериях тыла стопы к систолическому АД на плечевой артерии (АД измеряется на обеих руках, а для расчета берется его большее значение). Оценка ЛПИ осуществляется с помощью простой пальпации пульса, либо, что предпочтительно – с помощью портативного доплеровского датчика. Достоинство метода заключается в его простоте, хорошей воспроизводимости, высокой чувствительности (68-84%) и специфичности (84-99%) – по крайней мере, такие значения получены у больных с симптомами, подозрительными в отношении АПАНК.

По мнению экспертов ЕКО [6] и экспертов Американской коллегии кардиологов [14], измерение ЛПИ оправдано у больных с клиническими подозрениями на АПАНК, факторах риска, делающих такой диагноз высоко вероятным, и, что особенно важно – при сопутствующем поражении других сосудистых бассейнов (например, ИБС; рис. 1).

В норме ЛПИ должен находиться в пределах 1,0-1,4. Снижение ЛПИ $\leq 0,9$ является признаком гемодинамически значимого стенозирования артерий нижних конечностей. При пограничных значениях (в пределах 0,9-0,99) и наличии симптомов диагноз АПАНК может быть уточнен при измерении ЛПИ в процессе нагрузки (тредмил-тест). Высокий ЛПИ $\geq 1,4$ свидетельствует о некомпессируемом сосуде (такое часто бывает у больных сахарным диабетом, артериальной гипертонией) и требует дополнительного определения индекса давления на большом пальце стопы или других более сложных методик (дуплексное сканирование, томография) для уточнения диагноза.

Целесообразность измерения ЛПИ заключается в том, что, как минимум, у половины больных с АПАНК

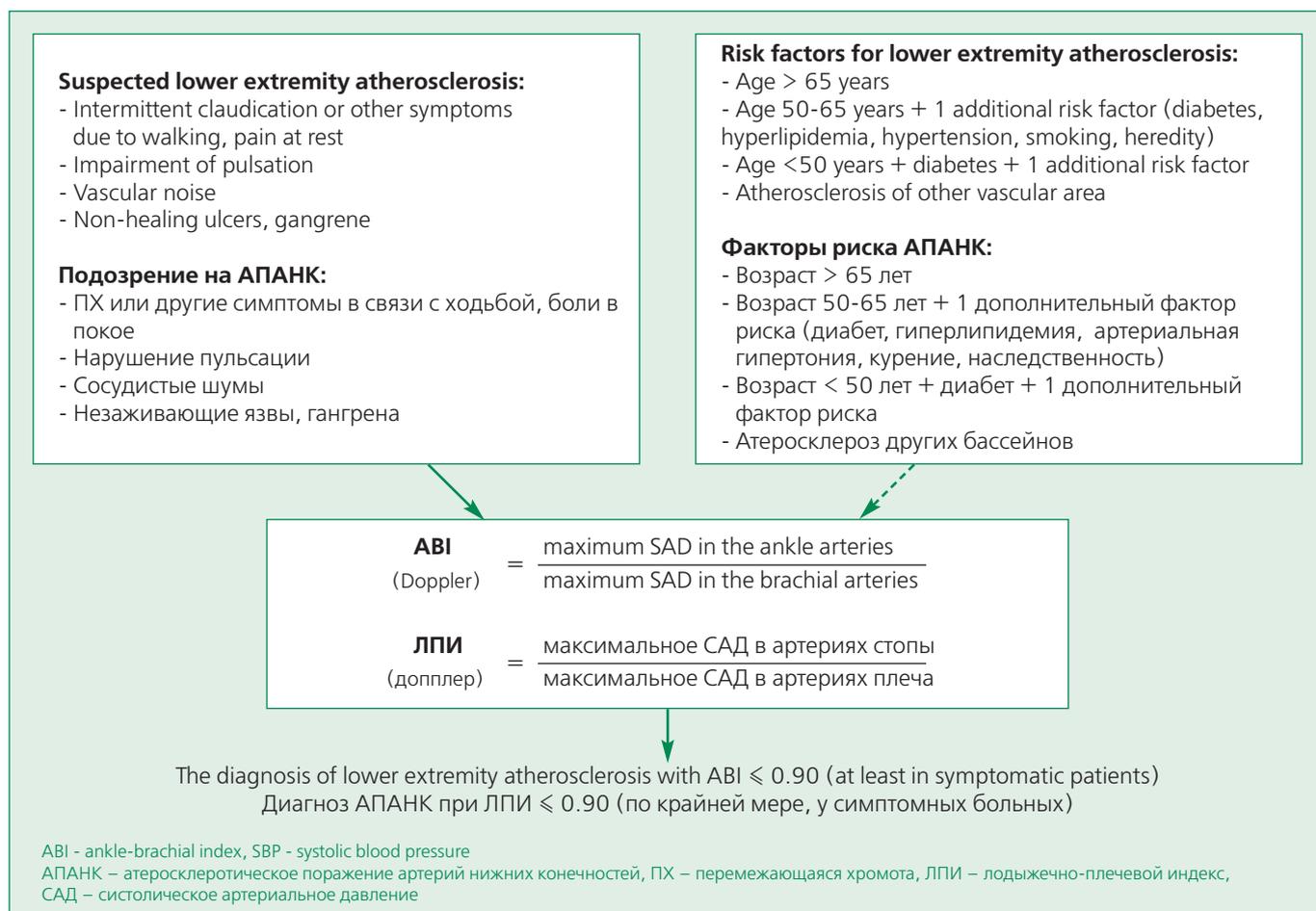


Figure 1. Ankle-brachial index in the diagnosis of lower extremity atherosclerosis

Рисунок 1. Лодыжечно-плечевой индекс в диагностике атеросклероза артерий нижних конечностей

клиника ПХ не типична, либо вовсе отсутствует. При этом вероятность обнаружения нарушений периферического кровоснабжения весьма высока, и достигает 30-40% у лиц пожилого возраста с факторами риска, либо анамнезом атеротромбоза другой локализации [8, 16]. Снижение ЛПИ $\leq 0,9$ (даже бессимптомное) является признанным предиктором смерти от любых причин, включая сердечно-сосудистую (увеличение риска в 2,5 раза) [6, 14, 17].

Анти тромботическая терапия

Установление диагноза АПАНК (так же, как и атеросклероза МАГ – см. выше) в большинстве случаев влечет за собой необходимость жестких мер профилактики, включающих статины и анти тромботические препараты [6, 12, 14, 15]. Последняя группа лекарств имеет наилучшую доказательную базу в отношении «симптомных» больных. Вопрос о необходимости назначения антиагрегантов при изолированном бессимптомном снижении ЛПИ остается открытым. Так, в странах Европейского союза делать это не рекомендуется [6], в то время как в Северной Америке [14] анти тромботическую терапию предпочитают все же проводить, относя таких больных к категориям высокого и очень высокого риска.

К сожалению, стандартная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) не решает всех проблем, связанных с высоким риском ТО при периферическом (а фактически – распространенном) атеросклерозе. Так, например, выполненное нами проспективное наблюдение за российской когортой больных с АПАНК и ПХ ($n=123$), получавших АСК в период с 1992 по 1997 гг., продемонстрировало высокую частоту инфарктов и инсультов (27%), половина которых явились непосредственной причиной смерти [18, 19].

Нельзя исключить, что лучшей альтернативой АСК может являться клопидогрел. Действительно, в упоминавшемся выше исследовании CAPRIE [7] клопидогрел имел преимущества перед АСК в подгруппе АПАНК ($n=6452$) за счет снижения сосудистой смерти на 26% [95% доверительный интервал (ДИ) 0,64-0,91] и суммы всех сосудистых событий – на 22% (95% ДИ 0,65-0,93). Справедливо отметить, что подобного эффекта клопидогрела в подгруппах больных, перенесших ИМ и инсульт, не было. Основываясь на результатах CAPRIE, эксперты ЕКО [6] сочли возможным с известной осторожностью говорить о предпочтительном выборе клопидогрела вместо аспирина, но лишь у больных с АПАНК. Такая точка зрения поддерживается далеко не всеми экспертными организациями. Многие склонны ставить знак равенства между аспирином и клопидогрелом, используя последний как альтернативу при каких-либо противопоказаниях

к АСК (например, аллергии). Подобный подход относится не только к АПАНК, но и к атеросклерозу МАГ, перенесенному атеротромботическому инсульту, стабильной ИБС и т.д.

Определенные надежды были связаны с применением более активных блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (тикагрелор). Эффективность тикагрелора сравнили с клопидогрелом в крупном исследовании EUCLID [20], включившем 13885 больных с симптомной АПАНК. Как и в других исследованиях, когорты больных с АПАНК характеризовалась значительной отягощенностью факторами риска (активное курение – 30%, сахарный диабет – 40%, артериальная гипертензия – 80% и т.д.) и высокой частотой распространенного сосудистого поражения (около 40% больных). С позиций доказательной медицины лечение можно было бы назвать «оптимальным». В частности, статины получало 70% больных, антиагреганты (клопидогрел, либо тикагрелор) в соответствии с критериями протокола по «намерению лечить» – 98% больных, а исходные процедуры реваскуляризации артерий нижних конечностей были выполнены более чем у половины пациентов. Тикагрелору не удалось превзойти клопидогрел в отношении профилактики ТО. Суммарная частота крупных ишемических событий за три года наблюдения оказалась достаточно высокой в обеих группах лечения: соответственно, 10,8% и 10,6% (из них половина случаев приходилась на сосудистую смерть).

Отсутствие явных преимуществ монотерапии тикагрелором в сравнении с другим антиагрегантом – аспирином было обнаружено в исследовании SOCRATES ($n=13307$), включившем больных с ИИ/ТИА, давностью менее 24 ч [21]. Суммарная частота ишемических исходов (главным образом, повторных ИИ) за 90 дней наблюдения составила 6,8% и 7,5% [относительный риск (ОР)=0,89; 95% ДИ 0,78-1,01; $p=0,07$]. Таким образом, попытки найти оптимальный антиагрегант для различных категорий больных с распространенным атеросклерозом оказались не вполне удачными. Более того, создается впечатление, что ингибирование какого-то одного пути активации тромбоцитов не всегда достаточно для уменьшения высокого сосудистого риска, характерного для данных пациентов.

До недавнего времени одна из немногих возможностей снизить вероятность ТО у стабильных больных высокого риска была связана с двойной анти тромботической терапией (ДАТТ). Первое исследование в этой области (CHARISMA, 2006 г. [22]) сравнивало эффективность и безопасность ДАТТ со стандартным лечением АСК у 15603 больных с множественными факторами риска, либо со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации [без

недавних острого коронарного синдрома или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)]. Частота конечной точки эффективности (ИМ, инсульт и сосудистая смерть) за 28 мес лечения мало отличалась в группах ДАТТ и АСК: 6,8% против 7,3% (ОР=0,93; 95%ДИ 0,83-1,05; $p=0,22$). Одновременно было обнаружено повышение частоты крупных кровотечений, соответственно, 1,7% против 1,3% (ОР=1,25; 95%ДИ 0,97-1,61; $p=0,09$). Таким образом, результаты исследования CHARISMA в целом свидетельствовали против рутинного назначения ДАТТ.

Интересным представляется анализ искусственно сформированных подгрупп высокого риска (напоминающих таковые в CAPRIE), предпринятый по окончании исследования CHARISMA [23]. Снижение относительного риска ТО в этих подгруппах оказалось более значительным, чем во всем исследовании: 23% для больных с перенесенным ИМ, 22% для больных с инсультом в анамнезе, и 45% для больных с распространенным атеросклерозом на фоне сопутствующего поражения артерий нижних конечностей. Заметим, что вероятность развития крупных и клинически значимых кровотечений при приеме ДАТТ сочли все же неприемлемо высокой (ОР=1,60; 95%ДИ 1,16-2,20; $p=0,004$). Таким образом, рутинное назначение ДАТТ вряд ли может быть целесообразно у стабильных больных (даже в случае высокого риска), и не поддерживается современными рекомендациями.

Вместе с тем игнорировать наличие распространенного атеросклеротического поражения как дополнительного фактора риска, возможно, требующего модификации лечения, например, у больных ИБС, было бы в корне неправильным.

В качестве иллюстрации уместно привести данные нашего проспективного когортного исследования, выполненного на базе НМИЦ кардиологии МЗ РФ (неопубликованные данные). В исследование включались больные ($n=391$; 77,0% мужчин; средний возраст $61,2 \pm 10,4$ лет), подвергаемые плановым ЧКВ. Правила отбора и клинические характеристики включенных больных подробно изложены нами в предыдущих публикациях. Помимо стандартной оценки тяжести ИБС проводилось дополнительное обследование на предмет наличия ЗПА, критериями которого считали стенозы МАГ $\geq 50\%$, симптомное поражение артерий нижних конечностей, подтвержденное любым инструментальным методом (измерение ЛПИ, дуплексное сканирование и т.д.), а также выполненные процедуры реваскуляризации соответствующих сосудистых бассейнов.

Сопутствующее поражение периферических артерий (т.е., распространенный атеросклероз) было обнаружено у 79 больных (20,2%). В сравнении с остальными пациентами лица с распространенным

атеросклерозом характеризовались относительно старшим возрастом (65,2 года против 60,2 лет), снижением клиренса креатинина < 90 мл/мин (39,2% против 22,0%), а также более частым анамнезом курения (64,6% против 51,0%). При этом тяжесть коронарного поражения и особенности ЧКВ (протяженность стентирования, количество и тип имплантированных стентов, балл по шкале SYNTAX и т.д.) не отличались в группах больных с периферическим атеросклерозом, и без такового. Все пациенты получали ДАТТ, продолжительность которой в соответствии с рекомендациями составляла от 6 до 12 мес после ЧКВ.

Результаты проспективного наблюдения на протяжении в среднем 18 мес (интерквартильный размах 12-20 мес) убедительно продемонстрировали ассоциацию ЗПА с увеличением частоты развития любых ТО (сосудистая смерть, ОКС, ИИ/ТИА). К концу периода наблюдения доля больных без ТО в группах с изолированным поражением коронарных артерий и с сопутствующим ЗПА составила, соответственно, 0,91 против 0,62 ($p=0,0001$; рис. 2А). Важно, что значимость ЗПА сохранялась в многомерной регрессионной модели, учитывающей исходные клинические различия между группами (отношение шансов 4,12; 95%ДИ 1,9-9,3; $p=0,0003$).

Как видно, расхождение кривых выживаемости началось к концу первого года от момента ЧКВ, что в целом соответствовало обычным срокам отмены ДАТТ. Анализ с отрезной точкой наблюдения в 360 дней (рис. 2Б) выявил значительно меньшие (хотя и сохранявшие статистическую значимость) различия по частоте исходов в сравниваемых группах больных. Нельзя исключить, что ДАТТ, проводимая в связи с ЧКВ, могла в какой-то степени нивелировать неблагоприятное влияние ЗПА, а ее отмена существенно ухудшала прогноз. Из этого может следовать важный практический вывод о явной уязвимости «стандартного» подхода к анти тромботической терапии у обструктивной категории больных.

Приведенные выше результаты нашего одноцентрового наблюдательного исследования находятся в полном соответствии с данными субанализов, выполненных на материале крупных международных испытаний, в частности – PRODIGY и PEGASUS.

Исследование PRODIGY [24] было посвящено сравнению эффективности и безопасности двух различных по своей продолжительности вариантов ДАТТ (6 и 24 мес), назначаемых после процедур ЧКВ. Больных с сопутствующим симптомным атеросклерозом артерий нижних конечностей в этом исследовании было относительно немного – 12,5%. Как и следовало ожидать, наличие АПАНК ассоциировалось с почти двукратным увеличением частоты развития

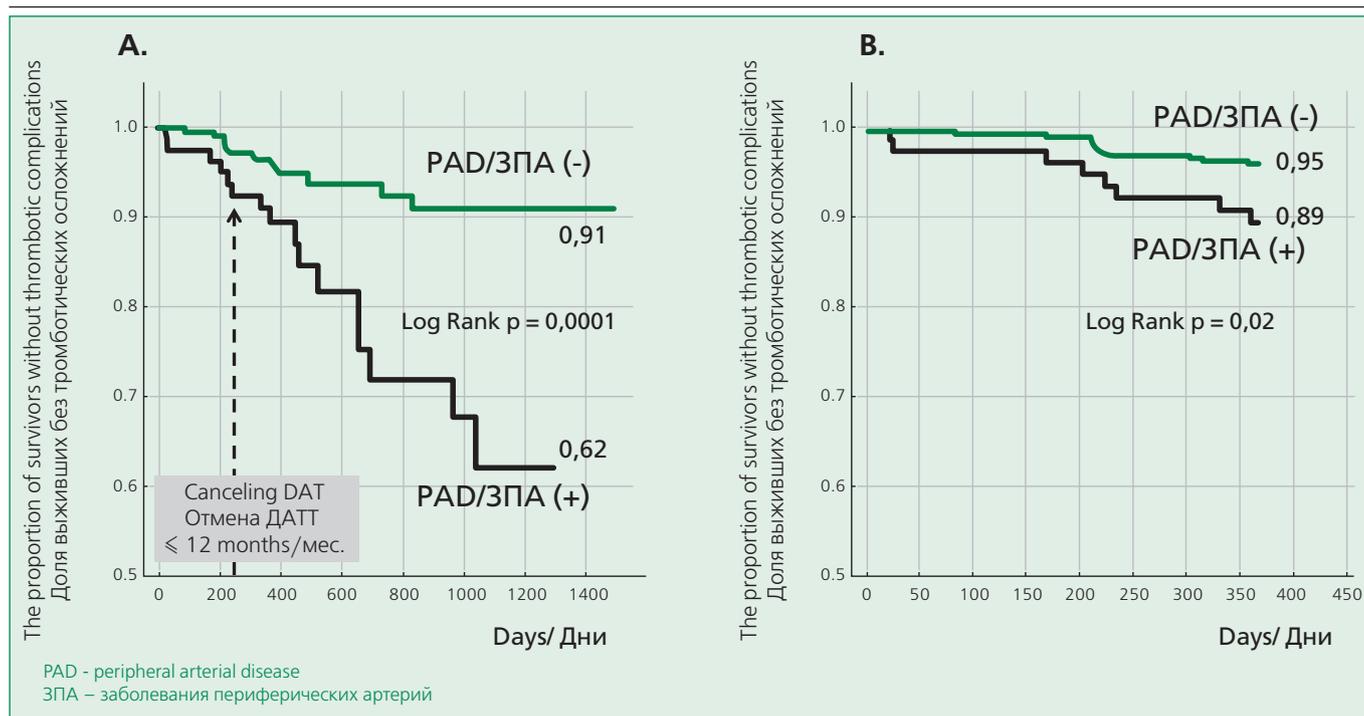


Figure 2. Survival curves without thrombotic complications in groups of patients with the presence or absence of peripheral atherosclerosis (A. The entire observation period, B. Within the first 360 days)

Рисунок 2. Кривые дожития без развития тромботических осложнений в группах больных с наличием или отсутствием периферического атеросклероза (А – весь период наблюдения, Б – в течение первых 360 дней)

любых ТО, включая сосудистую смерть, ИМ и инсульт. С практической точки зрения представляется крайне важным снижение риска ТО при продлении ДАТТ именно у этой категории больных. В подгруппе без АПАНК подобных положительных эффектов от продленной ДАТТ обнаружено не было.

В исследовании PEGASUS [25] изучали целесообразность назначения тикагрелора в дополнение к аспирину у больных, перенесших ИМ > 1 года назад. Как и во многих других исследованиях «интенсификации» анти тромботического лечения авторы попытались найти подгруппы, характеризующиеся оптимальным соотношением риска и пользы от более активной терапии. Одну из таких подгрупп составили больные с АПАНК (практически все имели ПХ), наличие которой крайне негативно влияло на прогноз. Более высокий (в сравнении с остальными больными) исходный риск ТО у этих больных ассоциировался с лучшими эффектами от назначения тикагрелора в дополнение к аспирину (OR=0,65; 95%ДИ 0,44-0,95; p=0,026).

Результаты обсуждавшихся выше субанализов позволили экспертам ЕКО [26] использовать заболевание периферических артерий (прежде всего – АПАНК) не только как маркер высокого риска, но и как дополнительный аргумент в пользу продления ДАТТ. Оговоримся, однако, что это предложение носит весьма осторожный характер (в т.ч. – из-за потенциальной

угрозы кровотечений), и относится только к больным, имеющим стандартные показания к такому лечению (ЧКВ/ОКС). Рутинное назначение ДАТТ при распространенном атеросклерозе нецелесообразно (возможное исключение – больные с высоким риском критической ишемии после стентирования или дистального протезирования артерий ног).

Вообще, создается впечатление, что более активная блокада тромбоцитарного звена гемостаза за счет нескольких антиагрегантов, особенно, на длительный срок, вряд ли целесообразна. Так, в исследовании TRA2°P-TIMI 50 [27] дополнительное назначение блокатора тромбоцитарного рецептора PAR1 ворапаксара в когорте больных АПАНК не принесло дополнительной пользы в отношении профилактики случаев смерти, ИМ и инсульта, но сопровождалось существенным ростом числа крупных кровотечений в т.ч. внутричерепных.

Более обоснованным представляется усиление терапии за счет одновременного воздействия на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза. Данное положение исходит из патогенеза атеротромбоза, связанного с активацией каскада коагуляции при контакте содержимого поврежденной бляшки, богатого тканевым фактором, с протекающей кровью. При этом образующийся тромбин является одним из наиболее мощных индукторов агрегации тромбоцитов, а фосфолипидная поверхность мембран активированных

тромбоцитов служит матрицей для формирования протромбиназного комплекса, обеспечивающего дальнейшие процессы свертывания крови. Косвенным аргументом в пользу назначения антикоагулянтов больным с мультифокальным атеросклерозом является уровень лабораторных маркеров тромбинемии (фрагмент протромбина 1+2, Д-Димер и т.д.), нарастающий пропорционально распространенности поражения (один, два или несколько сосудистых бассейнов) [28].

Опыт использования полной дозы пероральных антикоагулянтов при атеротромбозе, в основном, ограничивается больными ИБС, перенесшими ИМ, и получавшими варфарин, или варфарин в комбинации с АСК [29-30]. Напомним, что исследования, продемонстрировавшие эффективность и приемлемую безопасность варфарина, проводились до получения доказательств эффективности ДАТТ и ранней ЧКВ у больных ОКС. Естественно, что назначение антикоагулянта на фоне подобного более агрессивного лечения сопряжено с большим количеством проблем. Известно, что многокомпонентная анти тромботическая терапия, включающая полную дозу любого антикоагулянта и один, или два антиагреганта, не улучшает выживаемость больных, сопровождается неприемлемо высоким риском кровотечений, и может быть рекомендована лишь в течение короткого времени после ОКС или ЧКВ в случае дополнительных показаний – фибрилляции предсердий, недавнего венозного тромбоза и т.п. [26].

Немногочисленные попытки назначения варфарина больным с АПАНК успехом не увенчались в связи с двух-трехкратным увеличением риска крупных кровотечений. В настоящее время прием этого препарата может обсуждаться только для улучшения проходимости венозных шунтов [6, 14]. Польза такого лечения не ясна, и продолжительность никак не оговаривается.

Пожалуй, наиболее перспективным можно считать сочетание антиагрегантного лечения с невысокой (т.е., не подходящей для самостоятельной профилактики тромбоэмболий) дозой перорального антикоагулянта прямого действия. До недавнего времени единственным успешным исследованием такого рода был ATLAS ACS 2 TIMI 51 [32] с ривароксабаном, назначаемым в дозе 2,5 мг 2 р/с. Напомним, что в это исследование включались больные ОКС высокого риска, завершившие первоначальную стратегию лечения, и не имевшие серьезной опасности кровотечений. Дополнительное назначение ривароксабана привело к достоверному снижению всех ишемических событий при приемлемом риске геморрагий, результатом чего стало снижение смертности как от сосудистых, так и от любых причин, соответственно, на 32% и 34%. Полученные данные явились основанием

для включения «сосудистой» дозы ривароксабана в возможные опции вторичной профилактики ОКС высокого риска в странах Европейского союза и в России [32-35].

Столь удачный подход (одновременное воздействие на оба звена системы гемостаза) было решено реализовать на стабильных больных высокого риска в исследовании COMPASS [36, 37], результаты которого были впервые доложены осенью 2017 г. Это исследование охватывало широкий круг больных со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации.

Одну из групп составили больные стабильной ИБС высокого риска [38]. Критериями такого диагноза служили: перенесенный ИМ, многососудистое поражение коронарного русла с симптомами (в т.ч. – в анамнезе), многососудистое ЧКВ или шунтирование. Важно, что для лиц моложе 65 лет требовалось сопутствующее поражение любого периферического бассейна (включая бессимптомное снижение ЛПИ), или два дополнительных фактора риска: диабет, нарушение функции почек, недостаточность кровообращения, нелакунарный ишемический инсульт давностью более 1 мес.

Еще одна группа объединяла больных с периферическим атеросклерозом [39] – сонных артерий и артерий нижних конечностей. Критериями включения были: анамнез реваскуляризации нижних конечностей, или ампутации в связи с заболеванием артерий, наличие ПХ в сочетании с как минимум одним дополнительным критерием – низким ЛПИ, документально подтвержденным стенозом артерий ног $\geq 50\%$, сопутствующим поражением каротидного бассейна (реваскуляризация или бессимптомный каротидный стеноз $\geq 50\%$ по данным УЗДС или ангиографии). К этой группе относили также лиц с ИБС, имевших бессимптомное снижение ЛПИ < 0.9 (причины отнесения таких больных к категории высокого риска изложены в предыдущих разделах статьи).

Больные были распределены в три группы лечения: аспирином (как это принято в настоящее время всеми экспертными организациями), АСК в сочетании с ривароксабаном 2,5 мг 2 р/д и монотерапии ривароксабаном 5 мг 2 р/д. Логично, что основными критериями исключения были высокий риск кровотечений, потребность в ДАТТ (например, после недавнего ОКС или ЧКВ), выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин), а также сопутствующий прием лекарств, не позволяющий назначить ключевой препарат исследования. Критериями оценки эффективности были случаи ТО (сосудистая смерть, ИМ, инсульт), а безопасности – случаи крупных кровотечений, определяемых в соответствии с модифицированной классификацией международ-

Table 1. COMPASS study. Bleeding events and net clinical benefit of treatment in ASA or combinations of ASA with rivaroxaban

Таблица 1. Исследование COMPASS. Показатели безопасности и чистой клинической выгоды лечения в группах АСК или комбинации АСК с ривароксабаном

Нескорректированная частота для среднего периода наблюдения длительностью 23 мес	АСК n (%)	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут+АСК n (%)	Отношение рисков (95% доверительный интервал)	p
Первичная конечная точка безопасности: Большие кровотечения	170 (1,9)	288 (3,1)	1,70 (1,40-2,05)	< 0,001
• Фатальные кровотечения	10 (0,1)	15 (0,2)	1,49 (0,67-3,33)	0,32
• Нефатальное симптомное ВЧК	21 (0,2)	19 (0,2)	1,10 (0,59-2,04)	0,77
• Не связанное с ВЧК нефатальное симптомное кровотечение в критический орган	29 (0,3)	42 (0,5)	1,43 (0,89-2,29)	0,14
• Другие большие кровотечения, приведшие к госпитализации	112 (1,2)	210 (2,3)	1,88 (1,49-2,36)	< 0,001
Чистая клиническая выгода (частота смертельных исходов по причине ССЗ, инсульта, ИМ, фатальных кровотечений или клинически выраженных кровотечений в критические органы)	534 (5,9)	431 (4,7)	0,80 (0,70-0,91)	< 0,001
Общая смертность*	378 (4,1)	313 (3,4)	0,82 (0,71-0,96)	0,01

*Номинально статистически значимое различие, поскольку исследование было прекращено примерно за 1 год до запланированного срока в связи с регистрацией преобладающей эффективности; пороговое значение p для официального подтверждения статистической значимости=0,0025

АСК – ацетилсалициловая кислота, ВЧК – внутрисерепные кровоизлияния, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМ – инфаркт миокарда

него времени подобное благоприятное «периферическое» действие было зарегистрировано лишь у ворапаксара [27], прием которого, как указано выше, имел серьезные ограничения, связанные с опасностью тяжелых кровотечений.

Результаты исследуемого лечения оставались неизменными в различных подгруппах, сформированных при разделении больных по возрасту, полу, географическому региону, расовой принадлежности, массе тела, функции почек и сопутствующим факторам риска (анамнез и давность ИМ, предшествующая ЧКВ, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, уровень холестерина) и т.д. С практической точки зрения очень важным являлось сохранение пользы от добавления ривароксабана у пациентов, ведение которых полностью соответствовало действующим стандартам вторичной профилактики (отсутствие курения, прием β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ/сартанов и гиполипидемических препаратов).

Таким образом, впервые за много лет появилась новая опция анти тромботического лечения, позволяющая существенно улучшить исходы у очень широкого круга стабильных больных с атеротромбозом. С формальной точки зрения обсуждавшаяся выше «интенсификация» терапии подходит для всех больных, соответствующих критериям отбора в исследование COMPASS. Полагают, что в реальной клинической практике примерно половина больных с атеротромбозом может удовлетворять критериям COMPASS. По крайней мере, именно такие данные были получены при ретроспективном применении соответствующих

правил отбора к больным, включенным в регистр REACH, который, как принято считать, достаточно хорошо приближен к условиям реальной жизни [40].

Тем не менее, хотелось бы выделить категории пациентов, которым новая опция лечения может быть адресована в первую очередь. По понятным причинам, это могут быть больные с распространенным атеросклеротическим поражением, встречающимся достаточно часто в рутинной практике врачей различных специальностей – кардиологов, неврологов, сердечно-сосудистых хирургов и т.д. В исследовании COMPASS сопутствующее поражение одного или двух периферических сосудистых бассейнов совершенно справедливо рассматривалось как дополнительный фактор риска, учитываемый при отборе больных, в частности – больных ИБС. В идеале для выявления ЗПА может быть использовано ультразвуковое сканирование сонных артерий и артерий ног (при наличии соответствующего оснащения, финансирования и квалифицированного персонала). В реальной жизни обследование вполне можно упростить, ориентируясь, в первую очередь, на симптомы/данные осмотра, подозрительные в отношении АПАНК, а также на значения ЛПИ. При этом ЛПИ возможно измерять как с помощью доплеровского датчика, так и путем простой пальпации пульса (именно это и делали исследователи COMPASS).

В заключение следует остановиться на продолжительности двойной терапии. Точно ответить на этот вопрос, исходя из данных COMPASS, невозможно, поскольку исследование было прекращено досрочно, приблизительно за 1 год до запланированного срока,

в связи с явным преимуществом комбинации АСК с ривароксабаном. Вполне возможно, что лечение должно продолжаться неопределенно долго – при хорошей переносимости и отсутствии кровотечений.

В этой связи считаем необходимым высказать несколько замечаний, касающихся возможности минимизировать риск. В частности, следует более внимательно относиться к лицам старшего возраста (>75 лет) и к женщинам (как и в других исследованиях, эти категории больных оказались более уязвимыми в отношении кровотечений). Так же, как и в большинстве исследований анти тромботической терапии в COMPASS чаще всего встречались кровотечения из желудочно-кишечного тракта, а критичным для их развития был первый год от начала лечения. Из этого можно сделать важный практический вывод о том, что большинство таких кровотечений имеет тот или иной скрытый источник, проявляющийся на фоне лечения. Соответственно, скрининговое эндоскопическое обследование может быть вполне разумно до «интенсификации» терапии. Традиционно для снижения риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта используются ингибиторы протонного насоса. В то же время, длительное применение этих лекарств имеет ряд негативных эффектов, включая инфекции различной локализации, остеопороз, нарушение функции почек и т.д. [41]. Целесообразность блокады протонного насоса (пантопризол) также изучалась в соответствии с дизайном COMPASS [36], однако на сегодняшний день результаты этой части исследования остаются недоступными.

Заключение

Распространенный (мультифокальный) атеросклероз с вовлечением периферических артерий является признанным фактором, увеличивающим вероятность неблагоприятных исходов, прежде всего – тромбозов различной локализации. Опыт многочисленных клинических исследований и регистров, выполненных в последние десятилетия, свидетельствует о высокой частоте распространенного атеросклероза, превышающей 25% среди различных категорий больных высокого сосудистого риска.

References / Литература

1. Juergens J.L., Barker N.W., Hines E.A. Arteriosclerosis obliterans: review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation*. 1960;21:188-95.
2. Dormandy J., Mahir M., Ascadi G., et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1989;30:50-7.
3. Smith G.D., Shipley M.J., Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality: The Whitehall Study. *Circulation*. 1990;82(6):1925-31. doi: 10.1161/01.CIR.82.6.1925.
4. Criqui M.N., Langer R.D., Fronek A., et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial occlusive disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381-6. doi: 10.1056/NEJM199202063260605.
5. Wilterdink J.L., Easton J.D. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol*. 1992;49:857-63.

В значительной части случаев сопутствующее ЗПА не имеет каких-либо клинических проявлений, и может требовать активного скрининга в виде ультразвукового исследования артерий и/или измерения ЛПИ. Последняя процедура представляется весьма доступной, не требует высококвалифицированного персонала и дорогостоящей техники, и может быть реализована в условиях обычного амбулаторного приема врачами различных специальностей.

Обнаружение распространенного атеросклероза, ассоциирующегося с высоким риском ТО, может являться основанием для более активного, нежели чем аспирин, анти тромботического лечения. До недавнего времени единственным вариантом «интенсификации» терапии был дополнительный прием блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Однако рутинное назначение ДАТТ при стабильных проявлениях атеротромбоза (даже в случае очень высокого риска, связанного, например, с распространенным сосудистым поражением) не поддерживается современными рекомендациями. Возможное исключение составляют больные, перенесшие ИМ и/или подвергнутые ЧКВ, у которых наличие сопутствующего ЗПА может являться аргументом для продления ДАТТ свыше стандартного срока.

Опыт исследования COMPASS, продемонстрировавший целесообразность одновременного воздействия на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза, может быть применен в отношении большинства больных с распространенным атеросклеротическим поражением, не имеющих высокого риска кровотечений и выраженных нарушений функции почек. Необходимыми условиями для внедрения многокомпонентной терапии в реальную практику должны явиться изменения (обновления) соответствующих клинических рекомендаций, а также государственная поддержка с целью обеспечения отдельных категорий пациентов

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect the authors' own opinion.

6. Halliday A., Bax J.J. The 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Mar;55(3):301-302. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.03.004.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
8. Komarov A.L., Panchenko E.P. The damage frequency of different vascular beds and medical treatment of patients with high atherothrombotic risk. Russian results of the international research AGATHA. *Kardiologiya*. 2004;44(11):39-44. (In Russ.) [Комаров А.Л., Панченко Е.П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. *Кардиология*. 2004;44(11):39-44].

9. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295(2):180-9. doi: 10.1001/jama.295.2.180.
10. Panchenko E.P. Results of three year observation of outpatients with clinical manifestations of atherothrombosis (analysis of russian population of REACH registry) *Kardiologiya*. 2009;10:9-15. (In Russ.) [Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). *Кардиология*. 2009;10:9-15].
11. Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.L. et al. REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2318-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehp355.
12. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236. doi: 10.1161/STR.000000000000024.
13. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
14. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69(11):71-126 doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.007.
15. Lower extremity peripheral artery disease. Clinical guidelines (2016). Available at: <https://racs.ru/clinic/files/2016/Diseases-lower-limb-arteries.pdf>. Checked by Apr 17, 2018. (In Russ.) [Заболевания артерий нижних конечностей. Клинические рекомендации (2016). Доступно на: <https://racs.ru/clinic/files/2016/Diseases-lower-limb-arteries.pdf>. Проверено 17.04.2018].
16. Hirsch A.T., Criqui M.H., Treat-Jacobson D. et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24. doi:10.1001/jama.286.11.1317.
17. Resnick H.E., Lindsay R.S., McDermott M.M. et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109(6):733-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000112642.63927.54.
18. Komarov A.L., Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B. et al. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Heart J*. 2002;23(16):1309-16.
19. Komarov A.L. D-dimer and function of platelets as predictors of thrombotic events in patients with peripheral arterial disease of the lower extremities (results of 5 years' observation). *Kardiologiya*. 2000;9:16-22. (In Russ.) [Комаров А.Л. Д-димер и функция тромбоцитов как предикторы тромботических осложнений у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (результаты 5-летнего наблюдения). *Кардиология*. 2000;9:16-22].
20. Hiatt W.R., Fowkes F.G., Heizer G. et al. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017;376(1):32-40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688.
21. Johnston S.C., Amarenco P., Albers G.W. et al. SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;375(1):35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060.
22. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
23. Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W. et al. 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.
24. Franzona A., Piccolo R., Gargiulo G. et al. Prolonged vs Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With or Without Peripheral Arterial Disease: A Subgroup Analysis of the PRODIGY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):795-803. doi:10.1001/jamacardio.2016.2811.
25. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F. et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(23):2719-2728. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.524.
26. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2017;0:1-48 doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
27. Bonaca M.P., Scirica B.M., Creager M.A. et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRAP-TIMI 50. *Circulation*. 2013;127(14):1522-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000679.
28. Panchenko E., Dobrovolsky A., Davletov K. et al. D-dimer and fibrinolysis in patients with various degrees of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1995;16(1):38-42.
29. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P. et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-74. doi: 10.1056/NEJMoa020496.
30. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: An updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J*. 2006;27:519-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehi485.
31. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
32. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37: 67-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
33. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2017;0:1-66. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
34. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
35. Ruda M.Y., Averkov O.V., Panchenko E.P., Yavelov I.S. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with non- ST- segment elevation acute coronary syndrome. *Kardiologiya*. 2017;57(8):80-100. (In Russ.) [Руда М. Я., Аверков О. В., Панченко Е. П., Явелов И. С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиология*. 2017;57(8):80-100].
36. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J. 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(8):1027-1035. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.
37. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al., on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
38. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J. 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*. 2018;391:205-18. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
39. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W. et al on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Nov 10. pii: S0140-6736(17)32409-1. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
40. Darmon A., Bhatt D.L., Elbez Y. et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Eur Heart J*;39(9):750-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehx658.
41. Safety of Long-Term PPI Use. *JAMA*. 2017;318(12):1177-8. doi:10.1001/jama.2017.13272.

About the Authors:

Andrei L. Komarov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology

Elena S. Novikova – MD, Postgraduate Student, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology

Ekaterina V. Guskova – MD, PhD, Cardiologist, National Pirogov Medical Surgical Center

Elena B. Yarovaya – PhD (Mathematics and Physics), Professor, Chair of Probability Theory, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University

Anatoly N. Samko – MD, PhD, Professor, Head of Department of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Center of Cardiology

Elizaveta P. Panchenko – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Комаров Андрей Леонидович – д.м.н., в.н.с., отдел клинических проблем атеротромбоза, НМИЦ кардиологии

Новикова Елена Степановна – аспирант, отдел клинических проблем атеротромбоза, НМИЦ кардиологии

Гуськова Екатерина Владимировна – к.м.н., врач-кардиолог, НМХЦ им. Н.И. Пирогова

Яровая Елена Борисовна – д.ф.-м.н., профессор, кафедра теории вероятностей, механико-математический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова

Самко Анатолий Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ кардиологии

Панченко Elizaveta Павловна – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, НМИЦ кардиологии