

Сердечно-сосудистая коморбидность: пациент с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий. Как выявить и управлять рисками ишемических событий?

Ольга Леонидовна Барбараш, Василий Васильевич Кашталап,
Ирина Александровна Шибанова*

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

В обзорной статье представлены современные данные о феномене коморбидности при ишемической болезни сердца (ИБС), обозначены ее частота, зависимость от возраста, клинико-прогностическая значимость и возрастающая актуальность для практического здравоохранения. Представлены позиции одной из составляющих сердечно-сосудистой коморбидности – мультифокального атеросклероза. Обозначены существующие подходы к выявлению и клинической оценке мультифокального атеросклероза, а также к управлению высоким риском ишемических событий у таких пациентов. На основании результатов проведенных клинических исследований выделены основные позиции по профилактике риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сочетанием ИБС и атеросклероза периферических артерий с помощью комбинации антикоагулянта – ривароксабана и антиагреганта – ацетилсалициловой кислоты. Представлены перспективные возможности использования такого терапевтического подхода к ведению коморбидных пациентов в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, прогноз, ривароксaban.

Для цитирования: Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А. Сердечно-сосудистая коморбидность: пациент с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий. Как выявить и управлять рисками ишемических событий? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):607-613. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-08

Cardiovascular Comorbidity: Patient with Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Atherosclerosis. How to Identify and Manage the Risks of Ischemic Events?

Olga L. Barbarash, Vasilii V. Kashtalap, Irina A. Shibanova*

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnoviy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

Modern data on comorbidity in coronary artery disease (CAD) are presented in the article, as well as its frequency, dependence on the age, clinical and prognostic significance, and increasing relevance for practical health care. The positions of one of the components of cardiovascular comorbidity – multifocal atherosclerosis – are presented. The existing approaches to the detection and clinical assessment of multifocal atherosclerosis, as well as to the management of the high risk of ischemic events in such patients, are outlined. The main positions on the prevention of the risk of cardiovascular complications in patients with CAD and atherosclerosis of the peripheral arteries using a combination of the anticoagulant – rivaroxaban and the antiplatelet agent – acetylsalicylic acid, are highlighted on the basis of the results of clinical studies. Promising possibilities of using such a therapeutic approach to the management of comorbid patients in routine clinical practice are presented.

Keywords: multifocal atherosclerosis, coronary artery disease, comorbidity, prognosis, rivaroxaban.

For citation: Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Shibanova I.A. Cardiovascular Comorbidity: Patient with Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Atherosclerosis. How to Identify and Manage the Risks of Ischemic Events? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):607-613. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-08

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shibia@kemcardio.ru

Введение

В связи с размером социально-экономического ущерба, связанного с ишемической болезнью сердца (ИБС), это заболевание является предметом активного изучения в последние десятилетия. К настоящему времени определены многие факторы риска развития ИБС, такие как артериальная гипертензия, нарушения липидного и углеводного обменов, курение, избыточная масса тела/ожирение и многие другие [1,2]. Тем не менее, обнаруживаются все новые и новые факторы и маркеры риска развития и неблагоприятного исхода

ИБС. Кроме того, активно выявляются предикторы низкой эффективности лечения ИБС – недостаточная приверженность пациента, социально-экономические факторы и коморбидность (сочетание нескольких заболеваний, патогенетически связанных между собой, либо протекающих синхронно без единого механизма прогрессирования).

Известно, что коморбидность в современных условиях рассматривается как одно из условий реализации неблагоприятного течения любого острого и хронического заболевания. Эта позиция особенно справедлива для сердечно-сосудистой патологии, поскольку успехи в лечении ее острых и хронических форм закономерно сопровождаются старением популяции пациентов и

Received/Поступила: 24.04.2020

Accepted/Принята в печать: 04.06.2020

проявляются ростом коморбидных состояний. В связи с этим активно обсуждается произошедшее в течение последних десятилетий изменение «портрета» пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего, с ИБС [3-5].

В современной медицине все больше внимания уделяется научным исследованиям, посвященным сочетанию различных нозологических форм и их взаимному отягощению. Это оправдано с точки зрения клинической практики, так как изолированное течение заболевания является, скорее, исключением, чем правилом. Знание особенностей течения болезней при их сочетании позволит сформировать персонализированный подход к ведению пациента, снизить число допускаемых практикующим врачом ошибок. Все большее количество исследователей сходятся в том, что коморбидность необходимо рассматривать не просто как совокупность нескольких заболеваний, но как определенное патогенетическое взаимоотношение, приводящее к формированию новой «наднозологии» с иными качественными и количественными проявлениями [6,7]. До сих пор активно обсуждается общепринятая терминология и классификация этих состояний [8,9]. При этом проблемы влияния коморбидных состояний на клиническое течение заболеваний, особенности диагностики, выбор тактики лечения, а также объяснение единых механизмов их развития нашли отражение в научных исследованиях отечественных и зарубежных ученых и клиницистов [10-18]. Так, Ф.И. Белялов в аналитических обзорах представил собственные данные, ярко характеризующие коморбидную патологию, подчеркнув, что проявления коморбидности увеличиваются по частоте у пожилых пациентов; патологические синдромы при этом объединены универсальными патофизиологическими механизмами формирования; коморбидность ассоциируется с увеличением тяжести клинического состояния и ухудшением прогноза; наличие коморбидности необходимо учитывать при планировании диагностики болезней, лечебных и реабилитационных мероприятий, обосновании экономических затрат на лечение пациента [16-18].

Анализ коморбидной патологии при ИБС

Аналізу коморбидной патологии у пациентов с ИБС посвящены ряд международных регистров. Одними из самых известных являются Euro Heart Survey [19] и REACH [20], хотя их результаты могут считаться в некоторой степени устаревшими (не в последнюю очередь – по причине особенностей критериев включения). С этой точки зрения большой интерес могут представлять результаты более поздних регистров. Так, по данным регистра CLARIFY [21,22] среди 32703 пациентов из 45 стран сахарный диабет имели треть

участников, перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда – более половины, нарушения липидного обмена – почти 75% пациентов, бронхообструктивные заболевания – 7%. Одним из последних регистров, характеризующих пациентов со стабильными формами ИБС, является регистр Европейского общества кардиологов EORP CICD-LT [4], в котором около 20% пациентов были представлены российскими больными. Авторы анализа пришли к выводу о высокой частоте выявления ожирения (34%), сердечной недостаточности в анамнезе (46%), поражений артерий нижних конечностей (8%), фибрилляции предсердий (16%), неконтролируемых артериальной гипертензии (25%) и сахарного диабета (26%); суммарно у 54% пациентов регистра отмечался уровень гликозилированного гемоглобина >7%.

В последнее время стали говорить не только о факте коморбидности при ИБС, но и оценивать фенотипы коморбидности. Была показана важность оценки показателей коморбидности и ее фенотипа в отношении прогноза пациентов с ИБС. Кроме того, были сделаны важные выводы о повышении «бремени» коморбидности с течением времени наблюдения за пациентами. Так, в последние 15 лет на фоне снижения количества впервые зарегистрированных диагнозов ИБС произошло значительное увеличение доли коморбидности: число пациентов, имеющих пять и более коморбидных состояний, увеличилось в четыре раза (с 6% до 24%). Во все анализируемые периоды времени «бремя» коморбидности определялось возрастом, полом и социальным статусом пациентов [23].

Международные регистры подчеркивают существование национальных различий в портрете пациентов с ИБС. Факт более тяжелой коморбидности, «насыщенности» российских пациентов факторами риска был выявлен при анализе регистров REACH [20,24], CLARIFY [21,22], EORP CICD-LT [4]. Так, по данным регистра CLARIFY в странах Восточной Европы (Россия и Украина) пропорция пациентов с перенесенными ранее ИМ среди пациентов с хроническими формами ИБС составляет 79%, в то время как в странах Азии этот показатель составил 59%, доля курильщиков среди пациентов из стран Восточной Европы составила 19%, что было больше, чем в других регионах (например, в Северной Америке доля курильщиков была равна 6%). Кроме того, в странах Восточной Европы крайне высокой оказалась частота диагностики проявлений мультифокального атеросклероза. Так, минимальная доля пациентов с поражением прецеребральных артерий выявлена в странах Азии (2%), артерий нижних конечностей – на Ближнем Востоке (3%). Максимальный процент таких поражений оказался у пациентов из стран Западной Европы – 11% и 13%, соответственно. У пациентов из государств Восточной

Европы эти показатели составили 10% и 13%, соответственно.

Коморбидные состояния как маркеры неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что коморбидные состояния у пациентов с ИБС являются маркерами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Так, по данным исследования CLARIFY [22] наличие сахарного диабета ассоциируется с увеличением вероятности развития сердечно-сосудистой смерти или нефатального ИМ в 1,5 раза, цереброваскулярного события – в 1,7 раз, периферического атеросклероза с поражением сосудов нижних конечностей – в 1,9 раза, а сердечной недостаточности – в 2,2 раза (для всех показателей $p < 0,001$). В связи с этим существует справедливое мнение о том, что развитие одного заболевания определяет необходимость активного выявления другого заболевания. Ярким примером этого является сочетание ИБС и нарушений углеводного обмена. Современные рекомендации экспертных сообществ закрепляют необходимость активной диагностики нарушений углеводного обмена у пациентов с документированной ИБС [25,26]. Такой подход важен с позиции эффективного управления сердечно-сосудистым риском, определения целевых значений артериального давления и уровня гликемии, подбором эффективных и безопасных подходов к выбору медикаментозной терапии.

Другим примером коморбидности при ИБС, требующей активных диагностических и лечебных вмешательств, является любое проявление мультифокальности атеросклероза. Действительно, атеросклероз – системное заболевание с одновременным поражением сразу нескольких сосудистых бассейнов [27]. Наиболее часто у пациента с клиническими проявлениями коронарного атеросклероза при активной диагностической тактике выявляются поражение брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. При этом далеко не у всех пациентов имеют место клинические проявления ишемии в этих бассейнах. Вместе с тем выявление мультифокального атеросклероза, определяемое как наличие гемодинамически значимых атеросклеротических поражений в двух и более сосудистых бассейнах, обуславливает тяжесть заболевания, затрудняет выбор как терапевтической, так и хирургической стратегии, ставит под сомнение оптимистичность прогноза [28]. В настоящее время предложены следующие методы скринингового выявления мультифокального атеросклероза [29,30]: определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) для атеросклероза артерий нижних конечностей; аускультативное и последующее за ним ультразвуковое

исследование для выявления атеросклероза брахиоцефальных артерий.

Процедура измерения ЛПИ проста и понятна: чтобы определить ЛПИ, врач должен измерить артериальное давление пациента на уровне лодыжек и на уровне плеча и рассчитать их отношение, полученный показатель и будет являться ЛПИ. С целью оценки этого показателя врач может использовать тонометр или ультразвуковой аппарат. ЛПИ не позволяет определить локализацию пораженной артерии, и его измерение не заменяет такие виды диагностики, как дуплексное сканирование и ангиографию, поэтому с помощью только одного измерения ЛПИ невозможно установить анатомическую характеристику атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. И, тем не менее, кажущаяся простота алгоритмов не приводит к их неукоснительному соблюдению практикующими специалистами: выявляемость мультифокального атеросклероза на амбулаторном этапе, к сожалению, продолжает оставаться крайне низкой, даже при наличии явных клинических симптомов болезни, не говоря о латентных формах [31].

По указанным причинам в настоящее время сложно судить об истинной распространенности мультифокального атеросклероза. Его частота в разных популяциях или в одной популяции, но в разных возрастных группах колеблется от 6% до 94% [30,32]. Такой широкий диапазон связан с отсутствием единых критериев определения термина «мультифокальный атеросклероз», а также с использованием разнообразных диагностических алгоритмов его выявления и различных популяций пациентов для этого. В частности, в ходе собственного регистрового исследования нами было выявлено, что у больных инфарктом миокарда мультифокальный атеросклероз выявляется с частотой 95%, если учитывать как латентные, так и гемодинамически значимые его формы. При этом у 29% пациентов с инфарктом миокарда определялись значимые стенозы брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей [33].

Неблагоприятная прогностическая роль любых форм мультифокального атеросклероза была показана во многих исследованиях. В регистрах острого коронарного синдрома CRUSADE, GRACE, MASCARA оценивались клинические проявления атеросклероза артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий. Доказано, что выявление мультифокального атеросклероза имеет неблагоприятную прогностическую значимость как на госпитальном этапе заболевания, так и в отдаленном периоде наблюдения. При этом количество пораженных артериальных бассейнов имело прямую связь с частотой развития неблагоприятных исходов [34-36]. Клинические исследования с участием пациентов с острым коронарным синдромом

также показали негативное прогностическое влияние даже «асимптомного» мультифокального атеросклероза [37,38]. В регистрах REACH и AGATHA, включавших пациентов со стабильными формами атеросклеротических заболеваний, факторами риска развития мультифокального атеросклероза, либо с симптомным поражением артерий было обнаружено, что вовлечение в атеротромботический процесс более одного сосудистого бассейна приводит к значительному росту частоты последующих сердечно-сосудистых катастроф [39,40].

Таким образом, крайне важной задачей является выявление у пациента с ИБС той коморбидной патологии, которая самым очевидным способом может ухудшить прогноз заболевания и повлиять на выбор метода лечения.

Принципы лечения

Наличие мультифокального (сочетания коронарного атеросклероза с экстракоронарными атеросклеротическими поражениями) атеросклероза занимает в этом списке одну из первых позиций, наряду с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, нарушениями липидного обмена [41]. Для заболеваний этого спектра коморбидности в настоящее время обозначены единые механизмы развития, обоснованы алгоритмы диагностики, лечения и профилактики. При этом доказано, что наличие коморбидности, в том числе, проявлений мультифокальности атеросклеротического поражения предопределяет и более агрессивные подходы к управлению рисками сердечно-сосудистых событий.

В то же время результаты многочисленных исследований усиленной антиагрегантной терапии у пациентов с хроническими проявлениями атеросклеротического процесса (CHARISMA, TRA 2 P-TIMI 50, PEGASUS-TIMI 54, THEMIS), в которые включались и пациенты с мультифокальным атеросклеротическим поражением, показали, что более агрессивная (двойная) антитромбоцитарная терапия может сопровождаться положительным влиянием на ишемические исходы (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть). Однако это не приводит к улучшению выживаемости пациентов (за исключением отдельных подгрупп пациентов), делая сложной задачу выбора той популяции пациентов, в которой назначение агрессивной антитромбоцитарной терапии принесет однозначную пользу в плане баланса снижения ишемического и повышения геморрагического рисков [42-45]. В связи с вышесказанным остро стоит вопрос выбора такого режима антитромботической терапии, который бы ассоциировался со снижением смертности в широкой популяции пациентов с ИБС и заболеваниями периферических артерий (ЗПА).

В этом плане огромный интерес представляют результаты исследования COMPASS, проспективного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности двух режимов терапии ривароксабаном (в монотерапии и комбинации с ацетилсалициловой кислотой [АСК] 75-100 мг) в сравнении с монотерапией АСК для профилактики инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти (первичная конечная точка) у пациентов с ИБС и/или ЗПА. В исследование были включены 27395 пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС (91% популяции исследования) и/или ЗПА (27%). Исходные клинические характеристики пациентов и принимаемая ими терапия были типичны для современных популяций пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике атеросклеротических заболеваний. Исследование COMPASS было остановлено досрочно по причине превосходящей эффективности двойной антитромботической терапии, медиана периода наблюдения за пациентами составила 23 мес. В сравнении с монотерапией АСК в группе пациентов, рандомизированных к приему ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут и АСК, отмечалось снижение риска событий первичной конечной точки на 24%, ассоциировавшееся со снижением риска смерти от всех причин на 18% [46]. Как подтверждение этого факта можно привести данные, продемонстрированные в работе T.I. de Vries и соавт., показавших что добавление ривароксабана к схеме лечения пациентов позволяет обеспечить отсутствие ишемических сердечно-сосудистых событий до 48 мес от начала терапии [47].

Среди компонентов первичной конечной точки самый сильный эффект комбинированной терапии ривароксабаном и АСК отмечался в отношении риска развития инсульта (снижение риска на 42%) и сердечно-сосудистой смерти (снижение риска на 22%). Частота больших кровотечений на фоне усиленной антитромботической терапии была ожидаемо выше (3,1% против 1,9% в группе монотерапии АСК). Тем не менее, это не сопровождалось повышением риска фатальных или внутричерепных кровотечений, частота которых была сопоставимой в группах сравнения. Когда были совместно проанализированы показатели эффективности и безопасности, чтобы определить совокупный клинический эффект (совокупная частота событий первичной конечной точки и наиболее тяжелых кровотечений, включая фатальные), этот показатель был также в пользу комбинированной терапии, продемонстрировав снижение риска этих наиболее тяжелых событий на 20% группе ривароксабана и АСК в сравнении с монотерапией АСК [46].

В популяции пациентов исследования COMPASS у каждого пятого пациента с диагностированной коро-

нарной болезнью сердца имелось атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей или сонных артерий. Было показано, что абсолютный ишемический риск у пациентов с диагностированной ЗПА выше, чем у пациентов с ИБС, а самый высокий ишемический риск отмечался в подгруппе пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Соответственно, с увеличением тяжести атеросклеротического процесса эффект от применения более агрессивной антитромботической терапии увеличивался. Снижение риска событий первичной конечной точки на фоне комбинированной терапии ривароксабаном и АСК составило 26% в подгруппе пациентов с ИБС, 28% – в подгруппе пациентов с ЗПА и 33% – в подгруппе мультифокального атеросклероза (ИБС и ЗПА; во всех случаях $p < 0,005$) [46,48]. Это также сопровождалось снижением количества больных, которых необходимо пролечить для профилактики одного события с 71 в подгруппе пациентов с ИБС до 59 в подгруппе пациентов с ЗПА и до 37 – в подгруппе пациентов с мультифокальным атеросклерозом [47].

Результаты нескольких дополнительных анализов данных исследования COMPASS подтверждают представленные выше данные – чем выше исходный риск пациента, тем большую абсолютную пользу от назначения ривароксабана можно получить при сохраняющемся неизменным снижении относительного риска. Это было продемонстрировано для стратификации пациентов по шкале вторичной профилактики TIMI и по шкале атеротромботического риска REACH. Результаты последнего анализа совместно с результатами дерева классификации и регрессии (Classification and Regression Tree analysis) показали, что пациенты с поражением двух или более сосудистых бассейнов (наряду с больными с сердечной недостаточностью в анамнезе и с сахарным диабетом/почечной дисфункцией) получают максимальную пользу от проведения двойной антитромботической терапии (33 предотвращаемых события на 1000 пролеченных пациентов в течение 30 мес) [49].

Исследование COMPASS и его результаты являются одним из компонентов доказательной базы для рекомендаций по усилению антитромботической терапии у пациентов с хроническими коронарными синдромами и синусовым ритмом, опубликованными в 2019 г. Европейским обществом кардиологов [5]. В документе говорится, что добавление второго антитромботического средства к аспирину для длительной вторичной профилактики следует рассматривать у пациентов с высоким ишемическим риском и без высокого геморрагического риска (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A). В качестве критериев вы-

сокого ишемического риска указаны распространенное многососудистое поражение коронарных артерий в сочетании с одним или более факторами из списка: сахарный диабет, требующий лечения, повторный инфаркт миокарда в анамнезе, ЗПА, хроническая болезнь почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) 15-59 мл/мин/1,73 м². Сказано, что добавление второго антитромботического препарата к АСК для длительной вторичной профилактики может рассматриваться у пациентов с умеренно повышенным ишемическим риском и без высокого геморрагического риска кровотечений (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности A). В качестве критериев умеренно повышенного ишемического риска упомянуты (необходимо иметь хотя бы один фактор) многососудистое/диффузное поражение коронарных артерий, сахарный диабет, требующий лечения, повторный инфаркт миокарда в анамнезе, ЗПА, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек с pСКФ 15-59 мл/мин/1,73 м².

Заключение

Таким образом, коморбидность представляет собой важный фактор, оказывающий влияние на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, который требует самостоятельного изучения и своевременной диагностики в реальной клинической практике. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют в пользу того, что сочетание коронарного и экстракоронарного атеросклероза, т.е. мультифокальный атеросклероз является одним из важнейших факторов, определяющих неблагоприятный прогноз у пациентов с ИБС; тем не менее, частота его диагностики находится на неудовлетворительном уровне. Результаты клинических исследований последних лет позволяют говорить о возможностях проведения оптимальной медикаментозной терапии пациентов с ИБС и проявлениями мультифокального атеросклероза. Длительная комбинированная терапия ацетилсалициловой кислотой и ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут у пациентов с ИБС и/или ЗПА позволяет значительно снизить вероятность развития острых сердечно-сосудистых событий по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

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

Конфликт интересов: публикация статьи поддержана компанией АО «Байер», что не повлияло на собственное мнение авторов.

PP-XAR-RU-0540-1

References / Литература

1. Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Myrzamatova A.O., et al. Economic damage of risk factors due to their contribution to morbidity and mortality from major chronic noncommunicable diseases in the Russian Federation in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (1): 23-96 (In Russ.) [Концевая А. В., Муканеева Д. К., Мырзаматова А. О., др. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2020;19(1):23-96]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-1-2396.
2. Drapkina O.M., Shalnova S.A., Nikonov E.L., et al., on behalf of the participants in the EGIDA-Moscow study. Epidemiological monitoring of risk factors and health in the metropolis (EGIDA-MOSCOW). Socio-demographic characteristics of the population. *Preventive Medicine*. 2020;23(1):69-76 (In Russ.) [Драпкина О.М., Шальнова С.А., Никонов Е.Л., и др., от имени участников исследования ЭГИДА-Москва. Эпидемиологический мониторинг факторов риска и здоровья в мегаполисе (ЭГИДА-МОСКВА). Социально-демографические характеристики населения. *Профилактическая Медицина*. 2020;23(1):69-76]. DOI:10.17116/profmed20202301169.
3. Menotti A., Puddu P.E., Kromhout D., et al. Coronary heart disease mortality trends during 50 years as explained by risk factor changes: The European cohorts of the Seven Countries Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:988-98. DOI:10.1177/2047487318821250.
4. Komajda M., Cosentino F., Ferrari R., et al. Profile and treatment of chronic coronary syndromes in European Society of Cardiology member countries: The ESC EORP CIDC-LT registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;2047487320912491. DOI:10.1177/2047487320912491.
5. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., et al. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18:5-66 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2019;18:5-66]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
7. Salive M.E. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*. 2013;35:75-83. DOI:10.1093/epirev/mxs009.
8. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Larina V.N., Lukyanov M.M. Questions of organization of care for patients with multimorbid pathology: an analytical review of international and Russian recommendations. *Preventive Medicine*. 2019;22:107-14 (In Russ.) [Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н., Лукьянов М.М. Вопросы организации помощи пациентам с мультиморбидной патологией: аналитический обзор международных и российских рекомендаций. *Профилактическая Медицина*. 2019;22:107-14]. DOI:10.17116/profmed201922021107.
9. Drapkina O.M., Shutov A.M., Efremov E.V. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis - synonyms or different concepts? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18:65-9 (In Russ.) [Драпкина О.М., Штутов А.М., Ефремов Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2019;18:65-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-2-65-69.
10. Zykov M.V., Kashtalov V.V., Bykova I.S., et al. Relationship of multimorbidity with the risk of cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Cardiological Bulletin*. 2018;2:59-65 (In Russ.) [Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., и др. Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиологический Вестник*. 2018;2:59-65]. DOI:10.17116/Cardiobulletin201813259.
11. Marengoni A., Anglemans S., Melis R., et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10:430-9. DOI:10.1016/j.arr.2011.03.003.
12. Valderas J.M., Starfield V., Sibbald B., et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7:357-63. DOI:10.1370/afm.983.
13. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23:455-68. DOI:10.1016/0021-9681(70)90054-8.
14. Wong C., Gange S.J., Moore R.D., et al. Multimorbidity Among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1230-8. DOI:10.1093/cid/cix998.
15. Barbarash O.L., Semenov V.Yu., Samorodskaya I.V., et al. Comorbid pathology in patients with coronary artery disease with coronary artery bypass grafting: experience of two cardiac surgery centers. *Russian Cardiological Journal*. 2017;3:6-13 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В., и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;3:6-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-3-6-13
16. Belyalov F.I. Selection and classification of drugs for comorbid diseases. *Archive of Internal Medicine*. 2020;10:57-60 (In Russ.) [Белялов Ф.И. Выбор и классификация лекарственных препаратов при коморбидных заболеваниях. *Архив Внутренней Медицины*. 2020;10:57-60]. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-1-57-60.
17. Belyalov F.I. Comorbidity problems in diseases of internal organs. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2010;3:44-7 (In Russ.) [Белялов Ф.И. Проблемы коморбидности при заболеваниях внутренних органов. *Вестник Современной Клинической Медицины*. 2010;3:44-7].
18. Belyalov F.I. Personalized therapy approaches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):418-24 (In Russ.) [Белялов Ф.И. Подходы к персонализированной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(3):418-24]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-418-424.
19. Daly C.A., De Stavola B., Sendon J.L., et al. Predicting prognosis in stable angina-results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006;332:262-7. DOI:10.1136/bmj.38695.605440.AE.
20. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-9. DOI:10.1001/jama.295.2.180.
21. Sorbets E., Greenlaw N., Ferrari R., et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the CLARIFY registry of outpatients with stable coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2017;40:797-806. DOI:10.1002/clc.22730.
22. Sorbets E., Fox K.M., Elbez Y., et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2020;41:347-56. DOI:10.1093/eurheartj/ehz660.
23. Crowe F., Zemedikun D.T., Okoth K., et al. Comorbidity phenotypes and risk of mortality in patients with ischaemic heart disease in the UK. *Heart*. 2020;106:810-6. DOI:10.1136/heartjnl-2019-316091.
24. Panchenko E.P. Results of a three-year follow-up of outpatients with clinical manifestations of atherothrombosis (analysis of the Russian population of the REACH register). *Kardiologia*. 2009;49:9-15 (In Russ.) [Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). *Кардиология*. 2009;49:9-15].
25. Barbarash O.L., Voevoda M.I., Galstyan G.R., et al. Prediabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular complications. *Russian Cardiological Journal*. 2019;4:83-91 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р., и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. *Российский Кардиологический Журнал*. 2019;4:83-91]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-4-83-91.
26. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
27. Bockeria L.A., Pokrovsky A.V. National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities 2019. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(2) Appendix 2:1-109 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Покровский А.В. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей 2019. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2019;25(2) приложение 2:1-109].
28. Barbarash O.L., Zykov M.V., Kashtalov V.V., et al. Acute coronary syndrome, renal dysfunction and multifocal atherosclerosis: general pathogenetic mechanisms and modern aspects of the problem. *Kemerovo: Kuzbassvuzizdat*; 2016 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др. Острый коронарный синдром, почечная дисфункция и мультифокальный атеросклероз: общие патогенетические механизмы и современные аспекты проблемы. *Кемерово: Кузбассвузиздат*; 2016].
29. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., 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.
30. Gallino A., Aboyans V., Diehm C., et al. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35:1112-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehu071.
31. Barbarash O.L., Kashtalov V.V. A patient with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis. How to optimize your forecast? *Medical Advice*. 2018;16:32-8 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Пациент с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Как оптимизировать прогноз? *Медицинский Совет*. 2018;16:32-8]. DOI:10.21518/2019-701X-2018-16-32-38.
32. Sumin A.N., Gaifulin R.A., Bezdenezhnykh A.V., et al. The prevalence of multifocal atherosclerosis in different age groups. *Kardiologia*. 2012;52:28-34 (In Russ.) [Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Безденежных А.В., и др. Распространенность мультифокального атеросклероза в различных возрастных группах. *Кардиология*. 2012;52:28-34].
33. Barbarash O.L., Kashtalov V.V. Detection of latent non-coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. Is there any reason? *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2012;1:12-6 (In Russ.) [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]. DOI:10.17802/2306-1278-2012-1-12-16.
34. Subherwal S., Bhatt D.L., Li S., et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:541-549. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964379.
35. Ferreira-González I., Permanyer Miralda G., Heras M., et al. Prognosis and management of patients with acute coronary syndrome and polyvascular disease. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1012-21. DOI:10.1016/s1885-5857(09)73267-0.
36. Mukherjee D., Eagle K.A., Kline-Rogers E., et al. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol*. 2007;100(1):1-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.02.046.
37. Al Thani H., El-Menyar A., Alhabib K.F., et al. Polyvascular disease in patients presenting with acute coronary syndrome: its predictors and outcomes. *Sci World J*. 2012;2012:284851. DOI:10.1100/2012/284851.

38. Barbarash O.L., Zikov M.V., Pecherina T.B., et al. The Prognostic Value of Peripheral Artery Diseases in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Dis Marker*. 2013;35:877-82. DOI:10.1155/2013/487807.
39. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297:1197-206. DOI:10.1001/jama.297.11.1197.
40. Komarov A.L., Panchenko E.P. Frequency of lesions of various vascular basins and drug treatment of patients with a high risk of atherothrombotic complications. Russian results of the AGATHA international study. *Kardiologiya*. 2004;11:97-102 (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;11:97-102].
41. Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity is a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya*. 2018;58(59):29-38 (In Russ.) [Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(59):29-38]. DOI:10.18087/cardi.2562.
42. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17. DOI:10.1056/NEJMoa060989.
43. Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404-13. DOI:10.1056/NEJMoa1200933.
44. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800. DOI:10.1056/NEJMoa1500857.
45. Steg P.G., Bhatt D.L., Simon T., et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1309-20. DOI:10.1056/NEJMoa1908077.
46. Eikelboom J.W., Connolly S.J., 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.
47. de Vries T.I., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur Heart J*. 2019;40(46):3771-8a. DOI:10.1093/eurheartj/ehz404.
48. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205-18. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
49. Anand S.S., Eikelboom J.W., Dyal L., et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3271-80. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.079.

About the Authors:

Olga L. Barbarash – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Vasily V. Kashtalap – MD, PhD, Head of Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Irina A. Shibanova – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Сведения об авторах:

Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, чл. корр. РАН, директор НИИ КПССЗ

Кашталап Василий Васильевич – д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, НИИ КПССЗ

Шибанова Ирина Александровна – к.м.н., с.н.с., лаборатория реабилитации, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ