

# Оптимальная стратегия лечения хронического коронарного синдрома – данные новых исследований в сравнении с действующими рекомендациями

Берштейн Л.Л.\* , Збышевская Е.В., Гумерова В.Е.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

Коронарная реваскуляризация является одним из наиболее изученных видов вмешательств в кардиологии, однако между специалистами нет единого мнения о показаниях к ее проведению у лиц с хроническим коронарным синдромом (ХКС). Данные недавно завершенных исследований, касающиеся роли реваскуляризации при ХКС, входят в явное противоречие с действующими рекомендациями, подчеркивая высокую эффективность современной медикаментозной терапии. В настоящей статье рассматриваются основные положения наиболее значимых американских и европейских рекомендаций по реваскуляризации миокарда, а также анализируется целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза и симптомов при ХКС в свете данных новых исследований, в первую очередь – исследования ISCHEMIA (NCT01471522). Подробно рассматриваются его сильные стороны и ограничения, обсуждаются данные по целесообразности реваскуляризации при ХКС, полученные уже после завершения ISCHEMIA, и их потенциальное значение, также подгрупповые анализы ISCHEMIA, в т.ч. в важнейших «проблемных» подгруппах (поражение 3 сосудов, проксимальное поражение передней межжелудочковой артерии, резко положительный стресс-тест и пр.). В статье также обсуждаются важные достижения современной медикаментозной терапии хронических коронарных синдромов, в первую очередь, антитромботической терапии. Рассматриваются данные исследования COMPASS (NCT01776424), на основании которого пациентам с ХКС без фибрилляции предсердий, имеющим характеристики повышенного риска, рекомендовано добавление второго антитромботического препарата – ривароксана в малой дозе (2,5 мг 2 р/сут). Приводятся показания к назначению двойной антитромботической терапии пациентам с ХКС, сравнительные результаты различных ее режимов в отношении предотвращения сердечно-сосудистых осложнений, риска кровотечения и суммарного клинического эффекта.

**Ключевые слова:** хронический коронарный синдром, реваскуляризация, антитромботическая терапия, рандомизированные исследования, сердечно-сосудистые осложнения.

**Для цитирования:** Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Гумерова В.Е. Оптимальная стратегия лечения хронического коронарного синдрома – данные новых исследований в сравнении с действующими рекомендациями. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5): 761-770. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-02.

## Optimum Treatment Strategy in Chronic Coronary Syndromes: the New Trials vs the Current Guidelines

Bershtein L.L.\* , Zbyshevskaya E.V., Gumerova V.E.

Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Coronary revascularization is one of the most studied types of interventions in cardiology, but there is no consensus among specialists about the indications for its implementation in patients with chronic coronary syndromes (CCS). The data of recently completed clinical trials on the role of revascularization in CCS clearly contradict the current Guidelines, emphasizing the high effectiveness of modern conservative therapy. This paper discusses the main recommendations of the most significant American and European Guidelines on myocardial revascularization, and also analyzes the appropriateness of revascularization to improve the prognosis and symptoms in chronic coronary syndromes in view of the new research data, primarily the ISCHEMIA study (NCT01471522). Its strengths and limitations are discussed in detail. The data on the expediency of revascularization in CCS, obtained after the completion of ISCHEMIA and its potential significance, as well as subgroup analyses of ISCHEMIA, including in the most important 'problem' subgroups (3-vessel disease, proximal LAD disease, severe ischemia on stress test, etc.) are discussed. The paper also discusses the important achievements in modern drug therapy of chronic coronary syndromes, primarily antithrombotic therapy. The data of the COMPASS study (NCT01776424) are discussed, based on which the addition of a second antithrombotic drug – rivaroxaban in a small dose (2.5 mg BID) – is recommended for patients with CCS without atrial fibrillation who have high-risk characteristics. Indications the administration of dual antithrombotic therapy to patients with CCS, comparative results of its various regimens in relation to the prevention of cardiovascular complications, the risk of bleeding and the net clinical effect are given.

**Keywords:** chronic coronary syndromes, revascularization, antithrombotic therapy.

**For citation:** Bershtein L.L.\* , Zbyshevskaya E.V., Gumerova V.E. Optimum Treatment Strategy in Chronic Coronary Syndromes: the New Trials vs the Current Guidelines. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):761-770. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-02.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): leonid.bershtein@szgmu.ru

Received/Поступила: 23.06.2021

Accepted/Принята в печать: 12.07.2021

## Введение

Реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС) посвящено рекордное количество исследований [1], но, несмотря на это, выбор между консервативной и инвазивной стратегией у конкретного пациента остается сложным и неоднозначным вопросом. Действующие Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК), содержащие разделы по реваскуляризации миокарда при стабильной ИБС (по терминологии ЕОК – хронических коронарных синдромах [ХКС]), вышедшие с интервалом в один год [2,3], существенно различаются. Недавно завершённые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) дали новые доказательные данные, касающиеся выбора стратегии при ХКС, причем, они входят в явное противоречие с существующими рекомендациями и подчеркивают возрастающее значение медикаментозной стратегии лечения ХКС. В настоящей статье мы проанализируем целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза и симптомов при ХКС, сравнив положения действующих рекомендаций и данные новых исследований, а также обсудим роль современной медикаментозной, в первую очередь, антитромботической терапии в их лечении.

## Основные положения действующих рекомендаций по реваскуляризации миокарда

Наиболее значимые международные рекомендации, на которых базируется принятие клинических решений в практике – американские рекомендации по стабильной ИБС [4], Рекомендации ЕОК по реваскуляризации миокарда [3] и по ХКС [4]. Реваскуляризация проводится с целью устранения симптомов ишемии или для улучшения прогноза.

Показания к реваскуляризации по рекомендациям ACC/АНА (2012) представлены в табл. 1. Показаниями к реваскуляризации миокарда I и IIa классов по рекомендациям ЕОК [2] для улучшения прогноза являются:

- поражение ствола левой коронарной артерии;
- проксимальный стеноз передней межжелудочковой артерии;
- поражение двух или трех сосудов в сочетании с нарушением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса [ФВ] < 35%);
- большая площадь провоцируемой ишемии, выявленная с помощью функционального теста (> 10% ЛЖ), или стеноз с фракционным резервом кровотока (ФРК) < 0,75;
- последняя проходимая коронарная артерия со стенозом.

Для улучшения симптомов реваскуляризацию рекомендовано выполнять при наличии гемодинамически значимого стеноза коронарной артерии, если у пациента имеется лимитирующая стенокардия или эквиваленты стенокардии, с недостаточным ответом на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) с учетом предпочтений пациента. Реваскуляризация стеноза требуется, если он > 90% по данным ангиографии, или его степень 50-90%, когда (1) в этом бассейне кровоснабжения с помощью стресс-теста с визуализацией спровоцирована ишемия площадью > 10% ЛЖ или (2) измерение ФРК/моментального резерва кровотока (МРК) дает результат ≤ 0,80 или ≤ 0,89 соответственно.

В то же время, из Рекомендаций ЕОК по ХКС [3] следует, что инвазивная стратегия способна улучшить прогноз при гемодинамически значимом стенозе любой локализации. Вместе с тем принятая здесь формулировка («Возможные показания...») звучит неопре-

Table 1. Indications for myocardial revascularization (class I and IIa) according to the ACC/AHA Guidelines [4].

Таблица 1. Показания к реваскуляризации миокарда I и IIa классов по рекомендациям ACC/АНА (2012) [4].

Показание	Описание
Для улучшения прогноза	Анатомические варианты «высокого риска»:
	• незащищенное поражение ствола ЛКА
	• трехсосудистое поражение
	• одно- или двухсосудистое поражение с вовлечением проксимальной части ПМЖА
	Двухсосудистое поражение без вовлечения проксимальной части ПМЖА при наличии провоцируемой ишемии большой площади
	Снижение ФВ ЛЖ (35-50%)
	Анамнез внезапной сердечной смерти при наличии желудочковой тахикардии, опосредованной ишемией
Для улучшения симптомов	≥ 1 стеноза коронарной артерии (или шунта у пациента после КШ) и «неприемлемая» выраженность стенокардии, несмотря на ОМТ, или если ОМТ не может проводиться (противопоказания, побочные эффекты, предпочтения пациента)

ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КШ – коронарное шунтирование, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

Классы рекомендаций указаны в соответствии с обычной кодировкой. Подразумеваются гемодинамически значимые поражения (≥ 50% для общего ствола ЛКА и ≥ 70% для других локализаций). Прогностическое преимущество реваскуляризации показано в большинстве случаев только для КШ; большинство клинических сценариев реваскуляризация методом ЧКВ для улучшения прогноза имеет класс рекомендаций IIb.

деленно. Согласно этому документу реваскуляризация требуется пациенту, имеющему симптомы ишемии, если: 1) ишемия подтверждена по стресс-тесту или 2) при отрицательном стресс-тесте или в его отсутствие при наличии стеноза >90%; ФРК ≤0,80 или МРК ≤0,89; ФВ <35% в результате ИБС. Реваскуляризацию следует также выполнять в отсутствие симптомов ишемии, когда (1) ишемия подтверждена по стресс-тесту и площадь провоцируемой ишемии >10% ЛЖ или (2) при отрицательном стресс-тесте или в его отсутствие при наличии стеноза >90%; ФРК ≤0,80 или МРК ≤0,89; ФВ <35% в результате ИБС.

Хотя приведенные рекомендации в настоящее время актуальны, и на их основе принимают решения клиницисты, их обоснованно считают спорными. Рекомендации, связанные с прогностическим преимуществом коронарного шунтирования (КШ) у лиц с коронарными поражениями высокого риска и снижением ФВ, основаны на данных наблюдательных исследований 1980-1990-х гг., проводившихся до эпохи современной ОМТ [5]. Прогностическое преимущество чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) над ОМТ фактически удалось показать только в исследовании FAME 2 (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation), где реваскуляризация выполнялась только после подтверждения гемодинамической значимости стеноза с помощью измерения ФРК [6]. На этих данных и основана последняя версия рекомендаций [3]. Тем не менее, в FAME 2 не удалось показать различий по «твердым» конечным точкам – сердечной смерти/острому инфаркту миокарда (ОИМ)/подтвержденной нестабильной стенокардии. Единственный параметр, по которому инвазивная стратегия показала превосходство – это острый коронарный синдром, не подтвержденный ЭКГ/биомаркерами. Объяснение тому – повышенная настороженность пациентов «консервативной» группы исследования FAME 2 (и их лечащих врачей) в отношении любых подозрительных симптомов в ситуации, когда наличие значимого стеноза было доказано по ФРК, а реваскуляризация, которая в таком случае «должна» выполняться, не выполнялась по условиям исследования [7].

С другой стороны, в продленном (5-летнем) наблюдении за когортой FAME 2 [8] удалось показать преимущество ЧКВ в отношении срочной реваскуляризации и спонтанного ОИМ. Очевидно, если ЧКВ в зоне значимого стеноза действительно предотвращает развитие ОИМ, это вступает в противоречие с существующим представлением о преимущественном развитии атеротромбоза в месте незначимой «уязвимой» атеросклеротической бляшки [9].

## Реваскуляризация: данные новых исследований

Исследование ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches; NCT01471522) стало крупнейшим на сегодняшний день (n=5179) РКИ инвазивной и консервативной стратегии у пациентов с ХКС в условиях современной медикаментозной терапии и современных методов ЧКВ и КШ [10, 11]. В исследование включались пациенты с положительным стресс-тестом с умеренным или высоким риском. В 75% случаев это были визуализирующие нагрузочные тесты. Для подтверждения наличия обструктивного (>50%) поражения коронарных артерий выполнялась компьютерная коронарная томографическая ангиография (ККТА), причем, вовлечение ствола левой коронарной артерии являлось критерием исключения. Данные ККТА анализировались центральной лабораторией и не раскрывались лечащему врачу. Другие важнейшие критерии исключения: отсутствие значимых стенозов коронарных артерий; коронарная анатомия, исключающая проведение ЧКВ или КШ; ФВ <35%. Пациентов рандомизировали в группы консервативной или инвазивной терапии, последним выполнялась инвазивная коронарография и реваскуляризация. Тип реваскуляризации определялся по стандартным критериям – с учетом балла SYNTAX, операционного риска, коморбидности, предпочтений врача и пациента [1, 3]. Несмотря на благоприятные условия РКИ, по окончании наблюдения, длившегося более 3 лет, истинную ОМТ (достижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности [ХС ЛПНП] <1,8 ммоль/л, прием любого статина, систолическое артериальное давление <140 мм рт.ст., прием антитромботического препарата и отсутствие курения) получал лишь 41% пациентов, а доля участников с целевым уровнем ХС ЛПНП составила 59%. В качестве метода реваскуляризации ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием была выполнена 74%, КШ – с использованием преимущественно маммарных шунтов – 26% участников.

Для оценки симптомов использовался, в первую очередь, Сиэттлский опросник стенокардии (SAQ) в сокращенной версии [12, 13].

Важнейшим результатом исследования ISCHEMIA стало отсутствие статистически значимых различий между группами инвазивной и консервативной стратегий в суммарной частоте сердечно-сосудистых событий: скорректированное отношение рисков (ОР) для инвазивной стратегии 0,93 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,80-1,08; p=0,34) [11, 12]. Необходимо отметить, что через 2 года от начала наблюдения имело место пересечение кривых событий, так что на момент окончания наблюдения их стало больше в группе консервативной стратегии (рис. 1).

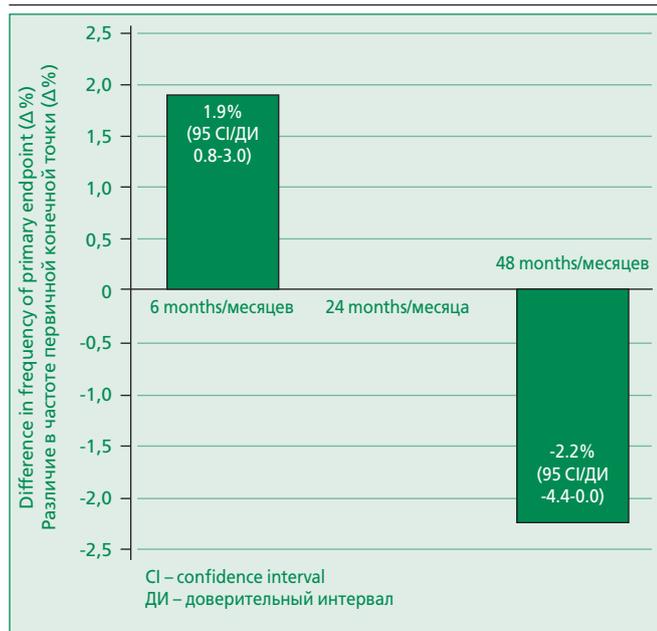


Figure 1. Absolute difference in the incidence of primary endpoint events between the invasive and conservative strategies groups in the ISCHEMIA study at 6, 24 and 48 months of follow-up

Рисунок 1. Абсолютное различие в частоте событий первичной конечной точки между группами инвазивной и консервативной стратегий в исследовании ISCHEMIA через 6, 24 и 48 мес наблюдения

Частота смерти от всех причин в обеих группах была невысокой: 145 (5,6%) в группе инвазивной и 144 (5,6%) в группе консервативной стратегии (скорректированное ОР 1,05; 95% ДИ 0,83-1,32;  $p=0,67$ ). Перипроцедурных инфарктов миокарда было больше в группе инвазивной стратегии (скорректированное ОР 2,98; 95% ДИ 1,87-4,74;  $p<0,01$ ), при этом спонтанных инфарктов миокарда в этой группе было на 33% меньше (скорректированное ОР 0,67; 95% ДИ 0,53-0,87;  $p<0,01$ ).

Кроме того, при анализе в предварительно выделенных важных подгруппах (рис. 2) выявлено отсутствие преимущества инвазивной стратегии у пациентов с тяжелой ишемией по стресс-тесту, поражением трех сосудов, поражением проксимальной части передней межжелудочковой артерии.

Тем не менее, было показано влияние стратегии лечения на симптомы [12]. Субъективное улучшение состояния пациентов после рандомизации было более выражено в группе инвазивной стратегии, причем, различие сохранялось в течение всего периода наблюдения (так, средние суммарные баллы SAQ по сравнению с группой консервативной стратегии составили  $84,7\pm 16,0$  против  $81,8\pm 17,0$  через 3 мес;  $87,2\pm 15,0$  против  $84,2\pm 16,0$  через 12 мес;  $88,6\pm 14,0$  против  $86,3\pm 16,0$  через 36 мес).

## Медикаментозная терапия ХКС: роль современной антитромботической терапии по данным новых исследований

В последние годы достигнуто значительное повышение эффективности медикаментозной терапии ХКС. Даже по сравнению с периодом планирования исследования ISCHEMIA ОМТ у пациентов с ХКС была дополнительно усилена, преимущественно, за счет гиполипидемического и антитромботического компонентов.

Так, в стандартах ЕОК рекомендовано очередное снижение целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов очень высокого и экстремального риска, к которым относятся лица с ХКС (до 1,4 ммоль/л и 1,0 ммоль/л соответственно) [3]. В ряде случаев с этой целью используется трех компонентная гиполипидемическая терапия (статины в максимальной дозе, эзетимиб, PCSK-9 ингибитор) [14]. В рамках исследования ISCHEMIA целевой ХС ЛПНП составлял еще 1,8 ммоль/л.

Кроме того, активно изучается потенциал усиления антитромботической терапии в разных подгруппах пациентов с ХКС, в т.ч. добавление к монотерапии ацетилсалициловой кислоты (АСК), антикоагулянтов и антиагрегантов. Так, на основании исследования COMPASS (NCT01776424) у пациентов с ХКС без фибрилляции предсердий, имеющих характеристики повышенного риска, было рекомендовано добавление второго антитромботического препарата – ривароксабана в малой дозе (2,5 мг 2 р/сут) [3].

Обе эти модификации ОМТ уже показали дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с терапией, которая была стандартной для исследования ISCHEMIA. Оно было наиболее выражено среди пациентов с ИБС, имеющих экстремальный риск [15,16].

В РКИ COMPASS (Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease) было включено 27395 пациентов с ИБС (91%) или заболеванием периферических артерий (27%), а также их комбинацией (в результате чего сумма участников с этими диагнозами была >100%) [15,17]. Пациенты с ИБС могли быть включены, если имели факторы высокого риска сердечно-сосудистых осложнений: возраст >65 лет, или доказанное поражение  $\geq 2$  сосудистых бассейнов, или  $\geq 2$  дополнительных факторов риска: статус курильщика, сахарный диабет (СД), нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин), сердечная недостаточность, нелакунарный ишемический инсульт  $\geq 1$  мес назад. Высокий риск кровотечения являлся важнейшим критерием исключения. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы (1) ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут+АСК 100 мг 1 р/сут; (2) ривароксабан 5 мг 2 р/сут; (3) АСК 100 мг 1 р/сут.

*Optimum Treatment Strategy in Chronic Coronary Syndromes*  
*Оптимальная стратегия лечения хронического коронарного синдрома*

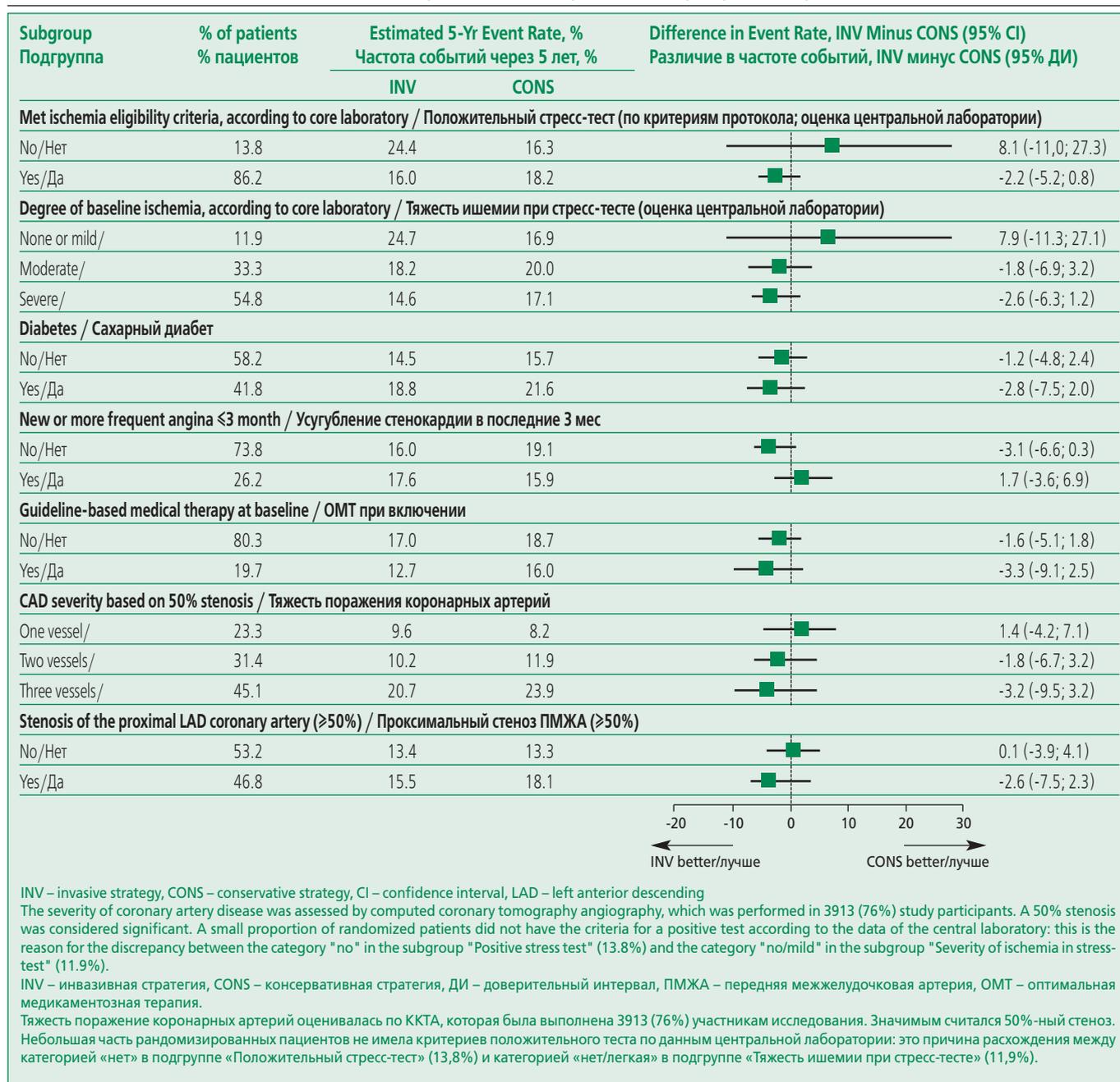


Figure 2. Analyses of Heterogeneity of Treatment Effect for the Primary Outcome [11] (published with permission from the Massachusetts Medical Society).

Рисунок 2. Влияние стратегии терапии на частоту событий первичной конечной точки у пациентов, имеющих показания к реваскуляризации согласно действующим рекомендациям [11] (опубликовано с разрешения Massachusetts Medical Society).

По окончании наблюдения (в среднем 23 мес) были получены следующие основные результаты: среди пациентов, получавших малую дозу ривароксабана (2,5 мг 2 р/сут) в сочетании с АСК частота первичной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда или инсульт) составила 4,1% против 5,4% в группе монотерапии АСК (ОР 0,76; 95% ДИ 0,66-0,86,  $p < 0,001$ ). На фоне комбинированной терапии статистически значимо меньше было также число инсультов (0,9% против 1,6%; ОР 0,58, 95% ДИ 0,44-0,76;  $p < 0,001$ ; случаев

сердечно-сосудистой смерти (1,7% против 2,2%, ОР 0,78, 95% ДИ 0,64-0,96;  $p = 0,02$ ; а также смерти от всех причин (3,4% против 4,1%; ОР 0,82, 95% ДИ 0,71-0,96;  $p = 0,01$ ). Этот результат был достигнут за счет увеличения числа больших кровотечений по модифицированным критериям ISTH [18]: 3,1% против 1,9% (ОР 1,70, 95% ДИ 1,40-2,05;  $p < 0,001$ ). При этом суммарный риск значимых событий (наиболее тяжелых кровотечений и значимых сердечно-сосудистых событий) был статистически значимо ниже в

группе комбинированной терапии АСК+ривароксабан по сравнению со стандартной монотерапией АСК (4,7% против 5,9%,  $p < 0,001$ ).

В действующих европейских рекомендациях изложенные результаты отражены следующим образом. Пациентам с ХКС, имеющим состояния с высоким и умеренным дополнительным риском ишемических событий и не имеющим высокого риска кровотечения, показано добавление второго антитромботического препарата к монотерапии АСК.

К состояниям с высоким дополнительным риском ишемических событий относится диффузная ИБС в сочетании по меньшей мере с одним из следующих состояний:

- СД, требующий медикаментозного лечения;
- повторный ОИМ;
- заболевание периферических артерий;
- хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Состоянием с умеренным дополнительным риском ишемических событий является наличие у пациента хотя бы одного из следующего:

- многососудистая ИБС с диффузным поражением коронарного русла;
- СД, требующий медикаментозного лечения;
- повторный ОИМ;
- заболевание периферических артерий;
- ХБП со скоростью клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- сердечная недостаточность.

Состояниями с высоким риском кровотечения считаются анамнез геморрагического или ишемического инсульта, а также другой внутрисерпной патологии; недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за возможной желудочно-кишечной кровопотери; другая желудочно-кишечная патология, связанная с повышенным риском кровотечения; печеночная недостаточность и тяжелая почечная недостаточность; геморрагический диатез или коагулопатия; хрупкость (пожилой возраст+саркопения).

На основании этих данных оптимальным представляется назначение в качестве второго антитромботического препарата ингибитора фактора Ха ривароксана в малой дозе (2,5 мг 2 р/сут) – в сравнении с двойной антитромбоцитарной терапией он показал большую эффективность при сходной безопасности, и, в отличие от исследований с добавлением второго антитромбоцитарного препарата (ингибитор тромбоцитарных рецепторов P2Y<sub>12</sub> клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), приводил к снижению общей смертности [17,19,20].

Например, в исследовании THEMIS (Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes) у пациентов с ХКС в сочетании с СД без анамнеза ОИМ

было показано снижение риска суммарной сердечно-сосудистой конечной точки при добавлении к монотерапии АСК тикагрелора 60 мг 2 р/сут. Тем не менее, этот результат был достигнут за счет существенного увеличения числа больших кровотечений, и в результате суммарный клинический эффект (эффективность+безопасность) комбинации АСК и тикагрелора в сравнении с АСК оказался нейтральным [21,22]. Следует отметить, однако, что в большом заранее запланированном субанализе подгруппы с ЧКВ в анамнезе (THEMIS-PCI) сочетание АСК и тикагрелора приводило к значимому улучшению суммарного клинического эффекта [23].

Аналогично недавний субанализ исследования COMPASS показал, что комбинированная антитромботическая терапия имеет преимущество над монотерапией независимо от стратегии лечения ХКС [24]. В субанализе пациентов с анамнезом ЧКВ срок после вмешательства до рандомизации составлял  $5,4 \pm 4,5$  лет (95% ДИ 0,04-33,7). Перенесли ЧКВ менее чем за год до рандомизации 4,9% пациентов, 20% пациентов – в период от 1 до 2 лет. Оказалось, что суммарный ОР сердечно-сосудистых осложнений у лиц после ЧКВ и лечившихся консервативно снижался в одинаковой мере (рис. 3). Аналогично смертность от всех причин снижалась как среди пациентов с ЧКВ в анамнезе (ОР 0,73; 95% ДИ 0,58-0,92), так и без ЧКВ в анамнезе (ОР 0,80; 95% ДИ 0,64-1,00;  $p$  для взаимодействия 0,59). Снижение риска значимых сердечно-сосудистых событий и смерти в группе комбинированной антитромботической терапии не зависело от давности последнего ЧКВ.

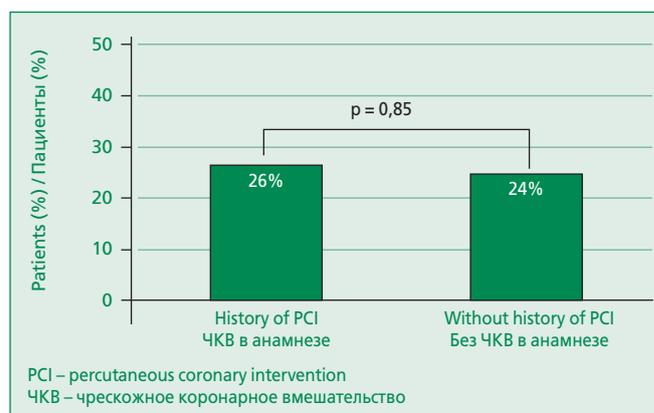


Figure 3. Total incidence of cardiovascular complications with standard and dual antithrombotic therapy in COMPASS study participants depending on PCI performance after 3 years of follow-up [24].

Рисунок 3. Суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений при стандартной и двойной антитромботической терапии у участников исследования COMPASS в зависимости от выполнения ЧКВ через 3 года наблюдения [24].

В другом субанализе COMPASS были отдельно изучены исходы у участников, которым в течение 4-14 дней до рандомизации выполняли КШ [25]. Это были преимущественно пациенты с тяжелым поражением коронарного русла (трех сосудистое поражение – 78,1%, поражение ствола левой коронарной артерии – 24,3%). Было показано отсутствие различий в проходимости шунтов (независимо от их типа) между группами лечения (21,7% против 20,7%; ОР 1,06, 95% ДИ 0,75-1,50;  $p=0,74$ ). Не было отмечено различий в частоте больших кровотечений (0,4% против 1,1%; ОР 0,37, 95% ДИ 0,07-1,88;  $p=0,21$ ). Частота кровотечений в раннем послеоперационном периоде была низкой и не отличалась в группах лечения, анализировался период  $\leq 30$  дней после КШ.

Как и у пациентов исследования в целом, среди перенесших КШ комбинированная терапия сопровождалась абсолютным снижением числа сердечно-сосудистых осложнений, но из-за малого числа участников в подгруппах оно не достигало статистической значимости (2,4% в группе ривароксабан+АСК против 3,3% в группе АСК (ОР 0,69; 95% ДИ 0,33-1,47;  $p=0,34$ ).

### Выбор стратегии лечения ХКС

Проблема выбора стратегии лечения ХКС остается одним из крупных спорных вопросов клинической практики. Роль реваскуляризации в современных условиях была глубоко изучена в исследовании ISCHEMIA – крупнейшем на сегодня РКИ пациентов со стабильной ИБС, дизайн которого имел ряд важных преимуществ:

- рандомизация происходила в отсутствие информации о результатах КАГ, в результате чего было включено значительное число пациентов с поражениями высокого риска.
- критерием включения был умеренно или резко положительный стресс-тест. В результате пациенты ISCHEMIA были достаточно «тяжелыми» по результатам стресс-теста (в отличие от участников исследования COURAGE [26]). Теоретически, именно у таких пациентов инвазивная стратегия должна иметь наибольшее преимущество над консервативной [3].
- использовались только стенты с лекарственным покрытием 2-го поколения и проводилась оценка ФРК при пограничных поражениях. В результате во многих случаях выполнялась реваскуляризация заведомо физиологически значимых поражений, аналогично исследованию FAME 2, которое показало прогностическое преимущество инвазивной стратегии именно при таком подходе [8].
- в качестве метода реваскуляризации применялись как ЧКВ, так и КШ преимущественно с использованием маммарных шунтов (в COURAGE и FAME 2 – только ЧКВ).

- для диагностики нестабильной стенокардии требовалось объективное подтверждение, отсутствие которого считается причиной искажения результатов исследования FAME 2 [7].

В результате было обеспечено включение пациентов высокого риска как по функциональным, так и по анатомическим критериям, а инвазивное лечение проводилось на оптимальном современном уровне. При этом к концу наблюдения лишь 41% пациентов получал «истинную» ОМТ, а целевые значения ХС ЛПНП были более либеральны, чем в настоящее время.

Именно в этих условиях были получены важные результаты исследования:

- 1) Инвазивная стратегия по сравнению с консервативной не приводила в течение периода наблюдения к снижению суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений.
- 2) Обе стратегии, в т. ч. консервативная, сопровождались низкой смертностью в популяции пациентов с тяжелой ИБС – около 5,5% за 3,2 года наблюдения, т. е. около 1,7% в год – это примерно вдвое ниже, чем расчетный для пациентов с таким уровнем ишемии по стресс-тесту [4].
- 3) В заранее выделенных важных подгруппах (резко положительный стресс-тест; поражение трех сосудов; поражение проксимальной части передней межжелудочковой артерии) показано отсутствие прогностического преимущества инвазивной стратегии.
- 4) Показано преимущество инвазивной стратегии в предотвращении спонтанных ОИМ.
- 5) Показано преимущество инвазивной стратегии в уменьшении симптомов ишемии.

Основным ограничением исследования ISCHEMIA является «пересечение» кривых событий для всех основных конечных точек через 2 года после рандомизации, после чего появилась тенденция к увеличению числа событий в консервативной группе. Кроме того, анализ исходов в важнейших «проблемных» подгруппах (поражение трех сосудов, проксимальное поражение передней межжелудочковой артерии, резко положительный стресс-тест и пр.) носил вторичный характер, а анализ по исходам отдельно для типов реваскуляризации (ЧКВ и КШ) пока не опубликован. Наконец, в исследование не включались пациенты с поражением ствола левой коронарной артерии и ФВ < 35%, а также лица с терминальной ХБП. При этом, согласно анализу американского регистра сердечно-сосудистых данных (National Cardiovascular Data Registry), среди пациентов с ХКС, которым выполняется ЧКВ, 18,5% имеют снижение ФВ, поражение ствола или ХБП 5 стадии [27].

Следует отметить, что в уже опубликованном подгрупповом анализе [28], где изучались исходы паци-

**Table 2. Indications for revascularization in patients with chronic coronary syndrome: guidelines versus new research findings**

**Таблица 2. Показания к реваскуляризации у пациентов с ХКС: рекомендации в сопоставлении с данными новых исследований**

Рекомендации	Новые исследования
<b>Улучшение прогноза</b>	
Поражение ствола ЛКА	Не изучалось
Проксимальный стеноз ПМЖА	Не подтверждено
Поражение двух или трех сосудов	Не подтверждено
Большая площадь провоцируемой ишемии, выявленная с помощью функционального теста (>10% ЛЖ)	Не подтверждено
ФВ <35%	Не изучалось
<b>Улучшение симптомов</b>	
Гемодинамически значимый стеноз коронарной артерии при наличии лимитирующей стенокардии или эквивалента стенокардии, с недостаточным ответом на ОМТ	Подтверждено
ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия	

ентов, прошедших полную реваскуляризацию, и пациентов консервативной группы, подобранные по 24-м клинико-ангиографическим параметрам в группу сравнения, было показано преимущество инвазивной стратегии в отношении первичной конечной точки (11,9% событий в подгруппе инвазивного лечения против 15,4% в консервативной подгруппе). Такой результат, полученный во вторичном анализе, безусловно, не опровергает общие выводы, приведенные выше, однако демонстрирует большой потенциал дальнейших исследований обсуждаемого вопроса.

Результаты ISCHEMIA согласуются с данными других новых исследований и метаанализов. Так, продленное (в течение 15 лет) наблюдение за участниками исследования COURAGE показало отсутствие снижения смертности после ЧКВ при 3-сосудистом поражении коронарных артерий – она составила 50% и 53% для ОМТ и ЧКВ соответственно [29]. Аналогично у пациентов со стресс-тестом высокого риска через 15 лет эти показатели были 44% и 50% соответственно (все различия статистически незначимы).

В крупном метаанализе (14 РКИ с общим числом участников 14877, средний срок наблюдения 4,5 г.) реваскуляризация (ЧКВ или КШ) по сравнению только с консервативной терапией не снижала риск смерти (ОР 0,99, 95% ДИ 0,90-1,09) [30]. Реваскуляризация снижала риск спонтанного ОИМ (ОР 0,76, 95% ДИ 0,67-0,85), но повышала частоту перипроцедурального ОИМ (ОР 2,48, 95% ДИ 1,86-3,31). Наконец, реваскуляризация на 10% увеличивала вероятность прекращения симптомов стенокардии (ОР 1,10, 95% ДИ 1,05-1,15).

В табл. 2 сопоставлены положения действующих рекомендаций по реваскуляризации миокарда и результатов новых исследований.

Приведенные данные подчеркивают значение медикаментозной терапии при ХКС, которая, по-види-

мому, должна рассматриваться как стратегия первого ряда в большинстве случаев. Основой медикаментозной терапии ХКС являются препараты, влияющие на прогноз. Это, в первую очередь, гиполипидемические и антитромботические препараты, к которым, вероятно, в обозримом будущем будут добавлены те или иные противовоспалительные препараты [17].

Исследование COMPASS показало, что у пациентов с ХКС, имеющих факторы высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, усиление антитромботической терапии и добавление ривароксабана в малой дозе сопровождается снижением частоты всех важнейших сердечно-сосудистых осложнений и смерти от всех причин, что перевешивает возрастающий риск кровотечений. Несмотря на непрямой характер сравнения данных самостоятельных РКИ с антикоагулянтот и антитромбоцитарными препаратами в дополнение к АСК, и определенные различия исследованных популяций пациентов в них, предположительные выводы возможны. Комбинация АСК и ривароксабана показала большую эффективность при сходной безопасности, а также снижала смертность от всех причин, что не достигалось при добавлении к АСК второго антитромбоцитарного препарата.

Эти результаты нашли отражение не только в рекомендациях ЕОК, но и в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2020 г., где в качестве второго антитромботического препарата рекомендуется ривароксабан [31].

В то же время на основании данных THEMIS и THEMIS-PCI комбинация АСК и тикагрелора для пациентов с ХКС высокого риска без анамнеза ОИМ (не обязательно имеющих СД) была одобрена FDA [32], а продленная терапия комбинацией АСК+тикагрелор у пациентов с анамнезом ОИМ и стентирования на основании исследования PEGASUS вошла в Российские

национальные рекомендации по стабильной ИБС [20,31].

Следует отметить, что доля пациентов, имеющих дополнительные параметры риска, велика – порядка 55% среди амбулаторных пациентов с ХКС, а их риск значительно выше, чем у лиц с ХКС без этих коморбидных состояний, поэтому обсуждаемая схема антитромботической терапии может применяться довольно широко [33,34]. Было показано, что чаще всего «дополнительным» фактором риска служит СД [35-37]. Интересно, что в анализе подгрупп COMPASS у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД двойная терапия АСК и ривароксбаном сопровождалась примерно равным снижением ОР, однако приводила к значительно более выраженному абсолютному снижению риска. В частности, наблюдалось втрое большее снижение смертности от всех причин [37]. Такой результат представляется закономерным с учетом исходно повышенного риска событий при сочетании ИБС и СД.

Хотя суммарный клинический эффект назначения комбинированной антитромботической терапии положительный, необходимо оценить геморрагический риск пациента и учитывать возможные противопоказания. Стоит отметить, что риск кровотечений в исследовании COMPASS увеличивался только в течение первого года приема терапии ривароксбан+АСК, и как показал дальнейший анализ, это в значительной мере было обусловлено невыявленным на этапе включения в исследование онкопроцессом в желудочно-кишечном или урогенитальном тракте [15].

В свете обсуждавшейся переоценки роли реваскуляризации при ХКС отдельный интерес представляют субанализы исследования COMPASS у пациентов, которым выполнялось ЧКВ или КШ [24,25]. В них удалось показать, что (1) у пациентов с анамнезом ЧКВ снижение суммарного ОР сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин на фоне двойной антитромботической терапии были такими же, как у лиц, лечившихся консервативно; (2) у пациентов после КШ также отмечена тенденция к улучшению прогноза при добавлении ривароксбана к АСК, но в силу малого размера подгрупп статистически незначимая. Эти выводы применимы, по крайней мере, для лиц с давностью реваскуляризации как в соответствующих субанализах исследования COMPASS.

Таким образом, двойная антитромботическая терапия по схеме АСК+ривароксбан в дозе 2,5 мг 2 р/сут – уже отраженный в действующих европейских и российских рекомендациях стандарт терапии пациентов с ХКС, имеющих дополнительные факторы риска,

с доказанным влиянием на жесткие сердечно-сосудистые конечные точки.

В совокупности приведенные данные позволяют охарактеризовать текущий период как период пересмотра показаний к реваскуляризации и повышения значения ОМТ в лечении пациентов с ХКС.

## **Заключение**

Исследование ISCHEMIA продемонстрировало отсутствие преимущества первичной инвазивной стратегии для лиц с ХКС на фоне проведения современной ОМТ по большинству сердечно-сосудистых конечных точек. Этот вывод вступает в противоречие с действующими рекомендациями, а с учетом масштаба проведенного исследования и высокого качества данных, коррекция рекомендаций представляется неизбежной. Параллельно происходит возрастание роли медикаментозного лечения ХКС, в первую очередь, его компонентов, показавших положительное влияние на прогноз – гиполипидемической и антитромботической терапии. На фоне оптимальной медикаментозной терапии, включающей продленную двойную антитромботическую терапию АСК и ривароксбаном, у пациентов с ХКС можно ожидать дальнейшего снижения риска сердечно-сосудистых событий.

**Отношения и Деятельность:** публикация подготовлена при поддержке АО «Байер».

**Relationships and Activities:** The publication was prepared with the support of Bayer.

**Финансирование:** Субгрант по гранту U01HL105907 Министерства здравоохранения и социальных служб, службы здравоохранения, национальных институтов здравоохранения/Национального института заболеваний сердца, легких и крови США от 22.07.2011 на проведение многоцентрового, многонационального клинического исследования «Международное исследование сравнительной эффективности для здоровья при медикаментозном и инвазивном подходах» ISCHEMIA.

**Funding:** Sub-grant under the grant U01HL105907 of the Department of Health and Human Services, Health Service, National Institutes of Health / National Heart, Lung and Blood Institute of the United States of 07/22/2011 to conduct a multicenter, multinational clinical study “International Study of Comparative Health Effectiveness of Drug and Invasive Approaches” ISCHEMIA.

PP-XAR-RU-0848-1

## References / Литература

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619. DOI:10.1093/eurheartj/ehu278.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-e164. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.013.
5. Bershtein LL, Zbyshevskaya EV, Katamadze NO, et al. ISCHEMIA is the largest ever randomized study on stable coronary heart disease. Baseline characteristics of included patients on the example of a Russian center. *Kardiologiya*. 2017;57(10):12-9. (In Russ.) [Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Катамадзе Н.О., и др. ISCHEMIA - крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на примере российского центра. *Кардиология*. 2017;57(10):12-9]. DOI:10.18087/cardio.2017.10.10038.
6. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:232-40. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.12855.
7. Rajkumar CA, Nijjer SS, Cole GD, et al. 'Faith Healing' and 'Subtraction Anxiety' in Unblinded Trials of Procedures: Lessons from DEFER and FAME-2 for End Points in the ISCHEMIA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:e004665. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004665.
8. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-259. DOI:10.1056/NEJMoa1803538.
9. Little WC. Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990 Nov 6;66(16):44G-47G. DOI:10.1016/0002-9149(90)90395-h. PMID: 2239714.
10. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al.; ISCHEMIA Research Group. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):273-86. DOI:10.1001/jamacardio.2019.0014.
11. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al.; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922.
12. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al.; ISCHEMIA Research Group. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1408-19. DOI:10.1056/NEJMoa1916370.
13. Chan PS, Jones PG, Arnold SA, Spertus JA. Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(5):640-7. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000967.
14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664.
15. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, 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):1027-35. DOI:10.1016/j.cjca.2017.06.001.
16. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, et al. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):959-66. DOI:10.1001/jamacardio.2017.2289.
17. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
18. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
19. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39. DOI:10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
20. Bonaca MP, Bhatt DL, 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.
21. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1309-20. DOI:10.1056/NEJMoa1908077.
22. Steg PG, Bhatt DL. Is There Really a Benefit to Net Clinical Benefit in Testing Antithrombotics? *Circulation*. 2018;137(14):1429-31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033442.
23. Leiter LA, Bhatt DL, McGuire DK, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Diabetes-Related Factors and the Effects of Ticagrelor Plus Aspirin in the THEMIS and THEMIS-PCI Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(19):2366-77. DOI:10.1016/j.jacc.2021.03.298.
24. Bainey KR, Welsh RC, Connolly SJ, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients with Prior Percutaneous Coronary Intervention (COMPASS-PCI). *Circulation*. 2020;141(14):1141-1151. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044598.
25. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):121-30. DOI:10.1016/j.jacc.2018.10.048.
26. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16. DOI:10.1056/NEJMoa070829.
27. Chatterjee S. Comparison of the ISCHEMIA Trial Population to Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in US Practice: A CathPCI National Cardiovascular Data Registry (NCDR) Research to Practice (R2P) Initiative [cited by Jun 15, 2021]. Available from: <https://scai.confex.com/scai/2021/meetingapp.cgi/Paper/14413>.
28. Stone G. Impact of Completeness of Revascularization on Clinical Outcomes in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Treated With an Invasive Versus Conservative Strategy: The ISCHEMIA Trial [cited by Jun 15, 2021]. Available from: <https://www.acc.org/-/media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2021/05/11/ACC21/17May-Mon/1230pmET-ISCHEMIA-SIHD-acc-2021.pdf>.
29. Weintraub WS, Hartigan PM, Mancini GBJ, et al. Effect of Coronary Anatomy and Myocardial Ischemia on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(2):e005079. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005079.
30. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, Hochman JS. Routine Revascularization Versus Initial Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation*. 2020;142(9):841-57. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048194.
31. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(11):4076]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076.
32. Brilinta approved in the US to reduce the risk of a first heart attack or stroke in high-risk patients with coronary artery disease [cited by Jun 15, 2021]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/brilinta-approved-in-the-us-to-reduce-the-risk-of-a-first-heart-attack-or-stroke-in-high-risk-patients-with-coronary-artery-disease.html>.
33. Darmon A, Bhatt DL, 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*. 2018;39(9):750-757a. DOI:10.1093/eurheartj/ehx658.
34. Rallidis LS, Kiouri E, Katsimardos A, Kotakos C. Extreme-risk category: High prevalence among stable coronary patients and an emerging widening treatment gap in achieving LDL-cholesterol less than 55 mg/dL. *Atherosclerosis*. 2018;275:262-4. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.821.
35. Liu H, Yu J, Chen F, Li J, Hu D. Inpatients with coronary heart disease have a high prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) in China. *Heart Vessels*. 2007;22(4):223-8. DOI:10.1007/s00380-006-0964-7.
36. Kownator S, Cambou JP, Cacob P, et al. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: data in primary care from the IPSILON study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(8-9):625-31. DOI:10.1016/j.acvd.2009.05.004.
37. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease: Insights from the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020;141(23):1841-54. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448.

Сведения об авторах/About the Authors:

**Берштейн Леонид Львович** [Leonid L. Bershtein]

ORCID 0000-0002-9444-159X

**Збышевская Елизавета Владимировна** [Elizaveta V. Zbyshevskaya]

ORCID 0000-0002-2565-3548

**Гумерова Виктория Евгеньевна** [Viktoria E. Gumerova]

ORCID 0000-0003-2805-3748