

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением. Часть 2: возможности лечения

Грачев В.Г.*, Веденская С.С., Смоленская О.Г.

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Общность патогенеза атеросклероза и атеротромботических осложнений вне зависимости от их локализации делают схожими подходы ко вторичной профилактике, которые включают модификацию образа жизни, фармакотерапию гемодинамических нарушений, метаболических изменений и гемостаза. Учитывая более высокий исходный риск у пациентов с мультифокальным артериальным поражением (МФАП), вторичная профилактика с применением антигипертензивной, антитромботической и гиполипидемической терапии обеспечивает более выраженное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, чем при поражении отдельных сосудистых бассейнов. Однако эти мероприятия не позволяют снизить риск до уровня, который достигается при лечении пациентов с меньшей распространенностью атеросклероза. В связи с этим особый интерес представляет возможность применения у пациентов с МФАП появившихся в настоящее время новых методов и режимов медикаментозной терапии, позволяющих более интенсивно влиять на механизмы прогрессирования атеросклероза и эффективнее предупреждать развитие его осложнений.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, мультифокальное артериальное поражение, скрининг, стратификация риска, вторичная профилактика, антитромботическая терапия.

Для цитирования: Грачев В.Г., Веденская С.С., Смоленская О.Г. Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением. Часть 2: возможности лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):239-248. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-02.

Features of Risk Stratification, Diagnosis and Secondary Prevention in Patients with Multifocal Arterial Disease. Part 2: Treatment Options

Grachev V.G.*, Vedenskaya S.S., Smolenskaya O.G.
Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russia

The similarity of the pathogenesis of atherosclerosis and atherothrombotic complications, regardless of their location, makes the approaches to secondary prevention similar, which include lifestyle modification, pharmacotherapy of hemodynamic disorders, metabolic changes and hemostasis. Secondary prophylaxis in patients with multifocal arterial lesions using antihypertensive, antithrombotic and lipid-lowering therapy provides a more pronounced decrease in the incidence of cardiovascular complications than in lesions of single vascular lesions due to a higher initial risk. However, these treatments do not reduce the risk to the level that is achieved by treating patients with less atherosclerotic lesion. In this regard, it is of interest to use the currently available new methods and regimens of drug therapy in patients with multifocal arterial lesions, which make it possible to more intensively influence the mechanisms of atherosclerosis progression and more effectively prevent the development of its complications.

Keywords: cardiovascular disease, polyvascular disease, screening, risk assessment, secondary prevention, antithrombotic therapy.

For citation: Grachev V.G., Vedenskaya S.S., Smolenskaya O.G. Features of Risk Stratification, Diagnosis and Secondary Prevention in Patients with Multifocal Arterial Disease. Part 2: Treatment Options. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):239-248. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-02.

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

Введение

Общие патогенетические механизмы атеросклероза и атеротромботических осложнений вне зависимости от их локализации предполагают наличие общих подходов к вторичной профилактике, которые, помимо мероприятий по изменению образа жизни, предусматривают медикаментозную коррекцию гемодинамических нарушений, метаболических изменений и гемостаза. Стандартная вторичная профилактика с приме-

нением антигипертензивной, антитромботической и гиполипидемической терапии у пациентов с мультифокальным артериальным поражением (МФАП) обеспечивает, с учетом более высокого исходного риска, более выраженное абсолютное, а иногда и относительное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), чем при поражении отдельных сосудистых бассейнов, однако не позволяет снизить этот риск до уровня, который достигается на фоне лечения у пациентов с меньшей распространенностью атеросклероза. В связи с этим особый интерес представляет возможность применения у пациентов с поливаску-

Received/Поступила: 10.02.2021

Accepted/Принята в печать: 15.02.2021

лярным поражением появившихся в настоящее время новых методов и режимов медикаментозной терапии, позволяющих более интенсивно влиять на механизмы прогрессирования атеросклероза и эффективно предупреждать развитие его осложнений.

Особенности антигипертензивной терапии при МФАП

Действующие в настоящее время европейские и российские клинические руководства не предусматривают наличия особых целевых уровней артериального давления (АД) при лечении артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с МФАП [1-4]. Пациенты с заболеванием периферических артерий (ЗПА) не были в достаточной степени представлены в исследовании SPRINT [5], на результатах которого основаны современные представления о преимуществах интенсивного снижения АД при АГ, отдельный анализ в подгруппах ЗПА или МФАП не опубликован, соответственно, данные этого исследования не позволяют судить об эффективности такого подхода при ЗПА и при поливакулярном поражении [6]. Более того, при субанализе исследования INVEST в подгруппе пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) выявлено увеличение риска ССО при систолическом АД (САД) < 135 мм рт.ст. [7]. По данным ретроспективного анализа исследования ALLHAT отмечено увеличение риска событий, связанных с ЗАНК при уровне САД < 120 мм рт.ст. и при уровне диастолического АД (ДАД) < 70 мм рт.ст., правда, такие уровни АД были отмечены у небольшого числа пациентов (3% и 6,7% популяции исследования соответственно) [8]. С другой стороны, в рандомизированном исследовании ABCD показана более высокая эффективность интенсивного снижения АД до среднего за время наблюдения уровня 128/75 мм рт.ст. в группе обычной терапии у пациентов с ЗАНК и сахарным диабетом при сохранении безопасности [9]. С учетом противоречий имеющихся данных и отсутствия специально спланированных проспективных исследований клинические руководства рекомендуют избегать снижения САД ниже 110-120 мм рт.ст. и быстрого снижения АД у пациентов с ЗАНК, особенно при наличии критической ишемии нижних конечностей [1,3]. Осторожный подход к снижению АД, несмотря на отмеченное экспертами отсутствие исследований, посвященных этому вопросу, рекомендуется также при наличии выраженных каротидных стенозов [3].

Дополнительные преимущества у пациентов с МФАП, в том числе, и не страдающих АГ, показаны при применении ингибиторов АПФ (ИАПФ), в частности, рамиприла в исследовании NOPE, прежде всего, за счет эффектов, показанных при наличии ЗАНК [10].

Сопоставимые с рамиприлом результаты получены при применении блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) телмисартана в исследовании ONTARGET [11]. Безопасность терапии ИАПФ и БРА в отношении осложнений, связанных с ЗАНК, показана в исследовании E.J. Armstrong и соавт. [12], в котором даже при наличии критической ишемии применение этих препаратов не приводило к увеличению риска осложнений со стороны нижних конечностей, но ассоциировалось со снижением риска сердечно-сосудистых событий.

В связи с высокой частотой сочетания ИБС и поражения артерий нижних конечностей интересен вопрос о применении у таких пациентов бета-адреноблокаторов. По результатам мета-анализа на фоне терапии бета-адреноблокаторами при ЗАНК умеренной степени выраженности не выявлено ухудшения симптоматики [13]. При назначении бета-адреноблокаторов пациентам с ЗАНК и ИМ в анамнезе отмечено снижение частоты коронарных осложнений на 53% [14], поэтому бета-адреноблокаторы могут применяться в лечении пациентов с МФАП при отсутствии проявлений критической ишемии нижних конечностей [3].

Подходы к коррекции метаболических нарушений при МФАП

Интенсивная терапия статинами со снижением уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) менее 1,5-1,4 ммоль/л в настоящее время является стандартным подходом у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Возможности повышения эффективности гиполипидемической терапии у пациентов с МФАП связаны с дополнительным назначением эзетимиба и, в большей степени – ингибиторов PCSK9. В исследовании IMPROVE IT применение эзетимиба в дополнение к симвастатину у пациентов, стабилизированных после острого коронарного синдрома (ОКС) высокого риска, сопровождалось более выраженным абсолютным и относительным снижением риска сердечно-сосудистой смерти, основных коронарных событий и инсульта в подгруппе с поливакулярным поражением по сравнению с подгруппой с изолированной ИБС [15].

У пациентов с ранее перенесенным ОКС, включенных в исследование ODYSSEY OUTCOMES, применение ингибитора PCSK9 алирокумаба с достижением очень низких уровней ХС ЛПНП 0,80-0,88 ммоль/л сопровождалось абсолютным снижением риска коронарной смерти, нефатального ИМ, инсульта или госпитализации в связи с нестабильной стенокардией на 1,4% при изолированной коронарной патологии, на 1,9% – при поражении 2-х сосудистых бассейнов и на 13% – при трехсосудистом МФАП (р для взаимодействия 0,0006). Существенных различий в без-

опасности терапии между подгруппами с поливаскулярным поражением и без него отмечено не было. Относительное и абсолютное снижение частоты первичной комбинированной конечной точки было выраженным при сочетании ИБС и цереброваскулярными болезнями, но в подгруппе пациентов с сочетанием ИБС и ЗАНК эффективность алирокумаба была существенно меньшей, чем при моноvascularном коронарном поражении [16].

Возможно, такой результат при сочетании ИБС и ЗАНК обусловлен включением в ODYSSEY OUTCOMES небольшого числа пациентов с этой патологией, составивших лишь 3,2% от всей популяции исследования. При применении другого ингибитора PCSK9, эволокумаба, у пациентов с хроническим течением атеросклеротических заболеваний в исследовании FOURIER в подгруппе пациентов с ЗАНК, сочетавшимся в 59% с поражением других сосудистых бассейнов, отмечено более выраженное абсолютное и относительное снижение риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сердечно-сосудистой смерти, чем у пациентов без ЗАНК. Число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного большого ССО при наличии ЗАНК составило 29 против 72 при отсутствии этой патологии. В исследовании выявлено также снижение риска осложнений, связанных с нижними конечностями (острая ишемия, большая ампутация, экстренная реваскуляризация), как в общей популяции, так и в подгруппе с ЗАНК. Важным результатом стала демонстрация линейной зависимости между этим эффектом и степенью снижения уровня ХС ЛПНП, достигнутый уровень которого через 48 нед применения ингибитора PCSK9 составил 0,80 ммоль/л. Профиль безопасности эволокумаба был сопоставимым вне зависимости от наличия ЗАНК [17].

Представленные данные свидетельствуют о целесообразности рассмотрения у пациентов с МФАП и с ЗАНК как маркером весьма вероятного атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов более жестких целей гипохолестеринемической терапии и решения вопроса о более раннем подключении к стандартной терапии статинами других препаратов, особенно ингибиторов PCSK9, позволяющих достигать этих целей.

Пациенты с сахарным диабетом и поливаскулярным поражением составляют группу с особенно высоким риском ССО. В исследовании IMPROVE IT суммарный риск основных ССО при сочетании поливаскулярного поражения с сахарным диабетом 2 типа был на 73% выше в сравнении с группой МФАП без диабета, в которой частота этих событий уже была достаточно высокой [15]. Появление в настоящее время глюкозоснижающих препаратов с доказанным профилактическим эффектом в отношении ССО позволяет исполь-

зовать эту возможность для улучшения прогноза у пациентов с МФАП и сахарным диабетом 2 типа.

В исследовании LEADER при изучении эффективности и безопасности аналога глюкагоноподобного пептида 1 типа лираглутида наличие поливаскулярного поражения было отмечено у 16,5% включенных пациентов (23% пациентов с документированными атеросклеротическими заболеваниями). При одинаковом относительном снижении риска основных ССО осложнений его абсолютное снижение было значительно более выраженным в группе пациентов с МФАП [18].

Эффективность другой группы гипогликемических препаратов – ингибиторов глюкозо-натриевого ко-транспортера 2 типа (SGLT2) – в значительной степени связана со снижением риска хронической сердечной недостаточности и ее осложнений. Этот риск у пациентов при сочетании МФАП и сахарного диабета 2 типа также довольно высок [15], и его снижение с помощью ингибиторов SGLT2 весьма желательно. В то же время в исследованиях с ингибитором SGLT2 канаглифлозином получены данные об увеличении частоты ампутаций нижних конечностей [19]. В исследованиях других препаратов этой группы – эмпаглифлозина [20] и дапаглифлозина [21,22], а также при мета-анализе 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ингибиторов SGLT2 [23] увеличения риска ампутаций выявлено не было. Тем не менее, с учетом противоречивых данных реальной клинической практики [24], до получения дополнительных результатов проспективных исследований пациентам с МФАП, включающим ЗАНК, которым проводится терапия этими препаратами, необходимо уделять особое внимание состоянию нижних конечностей. Этот контроль не должен создавать препятствий для обоснованного применения ингибиторов SGLT2 с целью снижения риска смерти и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с МФАП, в том числе, и в связи с предсказуемо более высокой абсолютной выраженностью эффекта терапии в этой группе, отмеченного при использовании как эмпаглифлозина [20], так и дапаглифлозина [21].

МФАП как ключевой элемент оценки и достижения баланса пользы и риска усиленных режимов анти тромботической терапии

Анти тромботическая терапия, особенно с учетом разнообразия ее вариантов и полученных в течение нескольких предшествующих лет результатов рандомизированных исследований по применению ее «усиленных» режимов, представляется одним из наиболее перспективных направлений вторичной профилактики

у пациентов с атеросклеротическими ССЗ. Особенности профиля сердечно-сосудистого риска у пациентов с поливазкулярным поражением позволяют предполагать оптимальное соотношение эффективности и безопасности при применении усиленных режимов антитромботической терапии в этой клинической группе.

Эффективность и безопасность интенсификации антитромбоцитарной терапии при МФАП

В соответствии с существующими представлениями о ведущей роли механизмов, связанных с активацией тромбоцитов, в развитии острых атеротромботических осложнений, повышение эффективности профилактики этих осложнений может быть достигнуто при применении препаратов с более выраженным антитромбоцитарным действием или с помощью комбинации антитромбоцитарных препаратов. В исследовании CAPRIE [25] при замене ацетилсалициловой кислоты (АСК) на клопидогрел у пациентов с клинически явными атеросклеротическими поражениями разной локализации было получено небольшое, но статистически значимое снижение риска ИМ, ишемического инсульта и сосудистой смерти – на 8,7% ($p=0,043$). Эффект клопидогрела в наибольшей степени был выражен в подгруппе пациентов с ЗАНК, а также у пациентов с ЗАНК или анамнезом ишемического инсульта в сочетании с ранее перенесенным ИМ. На основании этих результатов в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома предлагается рассмотреть возможность применения клопидогрела вместо стандартной терапии АСК при хронической ИБС в сочетании с ЗАНК или с анамнезом ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки [2]. Поскольку исследование CAPRIE было проведено до внедрения в широкую клиническую практику таких эффективных методов, как интенсивная терапия статинами или двойная антитромбоцитарная терапия, при относительно невысокой частоте применения инвазивных методов лечения атеросклеротических поражений значение его результатов в современных условиях представляется недостаточным.

Ограничением эффективности клопидогрела является также вариабельность его антитромбоцитарного действия, обусловленная полиморфизмом гена цитохрома CYP2C19, необходимого для превращения препарата в активную форму, или лекарственным взаимодействием с другими препаратами, метаболизм которых связан с этим цитохромом. Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов прасугрел и тикагрелор обладают лучшей биодоступностью, более выраженным антитромбоцитарным эффектом, и в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) обеспечивают снижение риска ССО в сравнении с клопидогрелом у

пациентов с ОКС [26]. Тем не менее, монотерапия тикагрелором не продемонстрировала статистически значимого преимущества перед клопидогрелом у пациентов с симптомным ЗАНК в исследовании EUCLID, в том числе, у пациентов с МФАП [27].

ДАТТ, в соответствии с имеющейся доказательной базой, в настоящее время является основой лечения пациентов с ОКС и пациентов, которым проведены чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), а также применяется после чрескожных вмешательств на сонных артериях и артериях нижних конечностей [1,26]. Ее рекомендуемая продолжительность ограничена и составляет, например, при стандартном лечении пациентов после ОКС не более 12 мес [26].

При ретроспективном анализе данных исследования CHARISMA ДАТТ (АСК с клопидогрелом), показавшая в сравнении с монотерапией АСК в общей популяции пациентов с ССЗ или с их высоким риском нейтральный результат [28], в подгруппе с перенесенными в прошлом ИМ, ишемическими инсультами или симптомным ЗАНК продемонстрировала статистически значимое снижение риска смерти от ССЗ, ИМ и инсульта на 17% ($p=0,01$). У 443 (4,7%) пациентов из этой подгруппы с поливазкулярным поражением было отмечено еще более выраженное снижение частоты основных ССО – на 45% ($p=0,018$) [29]. В исследовании в целом и по результатам ретроспективного субанализа ДАТТ не сопровождалась увеличением частоты тяжелых кровотечений, однако риск умеренных кровотечений (без нарушений гемодинамики, но требующих проведения трансфузии) был повышен. Ретроспективный характер представленного субанализа и небольшое число пациентов с МФАП обуславливают ограниченное значение полученных результатов для клинической практики.

В табл. 1 представлены результаты двух других РКИ, непосредственно посвященных оценке эффективности и безопасности длительной ДАТТ у пациентов с хронической ИБС – DAPT (применение комбинации АСК с клопидогрелом или прасугрелом) [30] и PEGASUS (применение комбинации АСК и тикагрелора, показаны результаты для дозы тикагрелора 60 мг 2 р/сут, которая рекомендована для пролонгированной ДАТТ в клинической практике) [31], а также данные, полученные при проведении субанализов этих исследований в подгруппах пациентов с МФАП [32,33].

Во всех трех случаях пролонгированная ДАТТ у пациентов с хроническим течением ССЗ ассоциировалась со значимым снижением риска основных ССО, составлявших первичную конечную точку эффективности, однако статистически значимого благоприятного влияния этой терапии на сердечно-сосудистую смертность или смертность от всех причин в сравнении с АСК выявлено не было. В исследовании DAPT было даже от-

Table 1. Randomized controlled trials of dual antiplatelet therapy in patients with chronic coronary artery disease and their results in subgroups of patients with multifocal arterial lesions (adapted from [32,33])

Таблица 1. Рандомизированные контролируемые исследования двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с хронической ИБС и их результаты в подгруппах пациентов с МФАП (адаптировано из [32,33])

Характеристики	DAPT (n=9961)		PEGASUS-TIMI 54 (n=21162)	
Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"> • ЧКВ (стенты с лекарственным покрытием) • отсутствие ССО, умеренных/тяжелых кровотечений в течение 12 мес после ЧКВ Рандомизация – через 12 мес после ЧКВ 		<ul style="list-style-type: none"> • спонтанный ИМ (давность 1-3 года) • возраст ≥50 лет • ≥1 из дополнительных критериев (возраст ≥65 лет, сахарный диабет, предшествующий индексному ИМ в анамнезе, многососудистое коронарное поражение, клиренс креатинина <60 мл/мин) 	
Режимы терапии	Клопидогрел 75 мг/прасугрел 10 мг* +АСК против АСК		Тикагрелор 90 мг 2 р/сут /60 мг 2 р/сут +АСК против АСК	
Продолжительность наблюдения	18 мес (первичный анализ)		33 мес	
Оценка наличия МФАП	Данные исследователей		Данные исследователей	
Число пациентов с МФАП (% от всех рандомизированных)	649 (5,6)		1143 (5,4)	
Дизайн субанализа в подгруппе с МФАП	Ретроспективный, не предусмотрен протоколом исследования			
Основные результаты	Все исследование	Подгруппа с МФАП	Все исследование	Подгруппа с МФАП
Первичная конечная точка эффективности, ОР (95% ДИ)	Смерть, ИМ, инсульт		Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт	
	0,71 (0,59-0,85) p<0,001	1,06 (0,67-1,67) p=0,813	0,84 (0,74-0,95) p=0,004**	0,69 (0,47-0,99) p=0,045**
Смерть от ССЗ, ОР (95% ДИ)	<ul style="list-style-type: none"> • сердечная смерть 1,00 (0,66-1,52), p=0,98 • сосудистая смерть 0,98 (0,28-3,39), p=0,98 		0,83 (0,68-1,01) p=0,07**	0,47 (0,25-0,86) p=0,014**
Смерть от всех причин, ОР (95% ДИ)	1,36 (1,00-1,85) p=0,05	1,73 (0,89-3,35) p=0,104	0,89 (0,86-1,04) p=0,14**	0,52 (0,32-0,84) p=0,0074**
Первичная конечная точка безопасности, ОР (95% ДИ)	Умеренные или тяжелые кровотечения GUSTO		Большие кровотечения TIMI	
	1,61 (1,21-2,16) p=0,001	1,82 (0,87-3,83) p=0,108	2,32 (1,68-3,21) p<0,001**	1,18 (0,29-4,70) p=0,82**

*5 мг у пациентов с весом <60 кг; **представлены данные для сравнения терапии тикагрелором 60 мг 2 р/сут+АСК или АСК

АСК – ацетилсалициловая кислота, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, МФАП – мультифокальное артериальное поражение, ОР – отношение рисков, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

мечено пограничное по значимости увеличение общей смертности от всех причин за счет смертности, не связанной с сердечно-сосудистой патологией [30].

Длительная ДАТТ в исследованиях DAPT и PEGASUS сопровождалась значимым увеличением риска геморрагических осложнений, составлявших первичную конечную точку безопасности, хотя повышения частоты геморрагических инсультов и фатальных кровотечений отмечено не было [30,31].

Выделение подгруппы пациентов с поливакулярным поражением на основании верификации его признаков в соответствии с критериями включения, регламентированными протоколом, было возможно только в ис-

следовании CHARISMA [29], в то время как в исследованиях DAPT и PEGASUS подгруппу с МФАП составили пациенты, у которых наличие ЗАНК в дополнение к ИБС определялось на основании данных, полученных от исследователей [32,33]. Число пациентов, включенных в эти ретроспективные анализы, было небольшим, около 5% популяции соответствующих исследований. При анализе подгруппы с МФАП исследования CHARISMA было выявлено статистически значимое снижение риска основных ССО [29], однако в исследовании DAPT [32] комбинация АСК и тиенопиридина у пациентов с поливакулярным поражением не приводила к снижению частоты этих осложнений. В под-

группе с МФАП также было отмечено заметное, хотя и не достигавшее статистической значимости, увеличение риска смерти от всех причин и смерти от ССЗ.

Эффективность применения комбинации АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут у пациентов с МФАП соответствовала общему результату исследования PEGASUS, при этом в подгруппе с поливазкулярным поражением снижение риска смерти от ССЗ и смерти от всех причин достигало критериев статистической значимости [33]. Увеличение частоты больших кровотечений по TIMI на фоне продленной ДАТТ в подгруппе с МФАП было статистически незначимым.

Результаты исследований длительной ДАТТ у пациентов с хроническим течением ИБС, в отличие от исследований ДАТТ при ОКС, характеризуются меньшей определенностью в отношении баланса пользы от предупреждения тромботических событий и риска, связанного с кровотечениями. Причиной этого может быть снижение роли тромбоцитарного звена в развитии повторных сердечно-сосудистых осложнений по мере увеличения времени, прошедшего с момента перенесенного ОКС. Косвенным подтверждением такого предположения служит анализ результатов эффективности тикагрелора в исследовании PEGASUS в зависимости от времени, прошедшего с момента отмены ДАТТ, назначенной пациентам в прошлом, до их включения в исследование. Преимущество тикагрелора было максимально выраженным при начале его приема в течение первых 30 дней после отмены предшествующей ДАТТ с отношением рисков 0,73 (95% доверительный интервал 0,61-0,87), однако при старте терапии в более поздние сроки эффект был менее выраженным и не достигал статистической значимости [34].

Комбинированная анти тромботическая терапия у пациентов с МФАП

Наряду с тромбоцитарными механизмами важное значение в развитии артериальных тромбозов придается коагуляционному звену гемостаза. Тромбин участвует в формировании фибринового компонента и стабилизации тромба, а также обеспечивает взаимосвязь между тромбоцитарным и коагуляционным звеньями гемостаза и усиливает агрегацию тромбоцитов за счет стимуляции их PAR-1 и PAR-4 рецепторов [35]. При увеличении тяжести поражения коронарных артерий отмечается увеличение генерации тромбина [36]. Гиперкоагуляционный фенотип, который выявляется при проведении тромбоэластографии у пациентов, перенесших повторные ишемические события, несмотря на хороший фармакодинамический ответ на ДАТТ, свидетельствует о выходе коагуляционного звена на первый план при развитии таких тромбозов [37]. Комбинация анти тромботических препаратов и антикоагулянтов в этих условиях позволяет рассчитывать

на более надежное предупреждение тромбообразования и снижение риска ССО.

В то же время для обеспечения оптимального соотношения эффективности и безопасности комбинированной анти тромботической терапии важное значение имеют рациональный выбор и дозирование антикоагулянта, а также режим анти тромботической терапии. В исследованиях с применением полных доз антагонистов витамина К в виде монотерапии или в сочетании с АСК при наличии эффекта в отношении снижения риска ССО в сравнении с АСК также отмечено существенное повышение частоты кровотечений [38-40]. Сочетание независимого от витамина К орального антикоагулянта (НОАК) апиксабана с ДАТТ или монотерапией АСК после ОКС не приводило к повышению эффективности терапии при повышении риска геморрагических осложнений, в том числе, фатальных [41].

В то же время использование НОАК ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут в сочетании с ДАТТ АСК и клопидогрелом или монотерапией АСК у пациентов, стабилизированных после ОКС, в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 ассоциировалось со статистически значимым снижением риска основных ССО, хотя и сопровождалось увеличением риска больших, но не фатальных кровотечений [42].

Исследование COMPASS включало пациентов с хронической ИБС и/или стабильным ЗПА, рандомизированных в группы комбинированной терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/сут и АСК 100 мг/сут, монотерапии ривароксабаном в дозе 5 мг 2 р/сут и монотерапии АСК в дозе 100 мг/сут. Признаками хронической ИБС были наличие в анамнезе перенесенного в течение последних 20 лет ИМ или многососудистое коронарное поражение с симптомами в настоящее время или в анамнезе, перенесенная многососудистая коронарная реваскуляризация. Для включения в исследование пациентов с хронической ИБС моложе 65 лет были необходимы дополнительные критерии, в том числе, наличие документированного атеросклеротического поражения или реваскуляризации более чем в одном сосудистом бассейне. Признаками ЗПА были предшествующие процедуры каротидной или периферической реваскуляризации, ампутации конечностей или стоп в связи с ЗАНК, симптомы перемежающейся хромоты в сочетании с лодыжечно-плечевым индексом <0,90 или значимыми стенозами периферических артерий ≥50%, бессимптомные каротидные стенозы ≥50% [43].

С учетом особенностей критериев включения в исследовании COMPASS были представлены разные анатомические и клинические варианты поливазкулярного поражения, включая симптомное и бессимптомное течение ЗАНК, стенозирующий атеросклероз сонных артерий и состояния после каротидных вмешательств.

В отличие от РКИ с пролонгированной ДАТТ оценка наличия у пациентов МФАП проводилась уже на этапе скрининга для участия в исследовании. В результате распространенность МФАП в исследовании COMPASS соответствовала имеющимся эпидемиологическим данным, что делает результаты исследования репрезентативными для этой подгруппы пациентов [43-45].

По решению независимого комитета по мониторингу данных и безопасности исследование было остановлено досрочно (при продолжительности наблюдения 23 мес) в связи с выявлением при промежуточном анализе явных преимуществ комбинированной антитромботической терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут и АСК, которая, в сравнении с монотерапией АСК, сопровождалась статистически значимым снижением частоты развития осложнений, составляющих первичную конечную точку исследования (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта) – на 24% ($p < 0,001$). Было отмечено снижение риска инсульта на 42% ($p < 0,001$) и сердечно-сосудистой смерти на 22% ($p = 0,02$), а также статистически значимое снижение смертности от всех причин. Усиление антитромботической терапии сопровождалось повышением риска больших кровотечений по модифицированным критериям ISTH (отношение рисков 1,70; 95% доверительный интервал 1,40-2,05; $p < 0,001$), преимущественно, гастроинтестинальных, без статистически значимого повышения риска фатальных кровотечений, геморрагических инсультов, нефатальных внутричерепных кровоизлияний [43].

Монотерапия ривароксабаном в дозе 5 мг 2 р/сут в сравнении с группой АСК не привела к значимому снижению частоты основных ССО, однако риск геморрагических осложнений был повышен [43].

Результаты сравнения терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут+АСК с монотерапией АСК у пациентов с ИБС, полученные при предусмотренном протоколом COMPASS дополнительном анализе, в том числе, в зависимости от наличия МФАП [44], представлены в табл. 2.

В соответствии с особенностями критериев включения уже на этапе скрининга для участия в исследовании у многих пациентов проводилась тщательная оценка на наличие поливазкулярного поражения, в результате эта группа оказалась довольно широко представленной, а МФАП – хорошо верифицированным [43-45]. Включение пациентов как с симптомным, так и с бессимптомным течением ЗАНК и пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий или каротидными вмешательствами в анамнезе позволило представить в исследовании разные клинические и анатомические варианты поливазкулярного поражения. Распространенность МФАП в исследовании COMPASS соответствовала имеющимся эпидемиологическим данным, что делает результаты исследования репрезентативными для этой подгруппы пациентов.

Результаты, полученные в группе пациентов с хронической ИБС, принимавших ривароксабан в сочетании с АСК, в отношении основных критериев эффективности и безопасности соответствовали общим результатам исследования COMPASS. Эффективность комбинированной антитромботической терапии не зависела от наличия ИМ и от времени, прошедшего с момента его развития. Снижение риска событий, составляющих первичную конечную точку, и общей смертности отмечено в равной степени как в течение первого года лечения, так и при последующем наблюдении, в то время как риск больших кровотечений был статистически значимо

Table 2. Results of the COMPASS study in patients with coronary artery disease (adapted from [44])

Таблица 2. Результаты исследования COMPASS у пациентов с ИБС (адаптировано из [44])

Показатели эффективности и безопасности*	Все пациенты с ИБС (n=16574*)	Подгруппа с МФАП (n=3297*)	Подгруппа без МФАП (n=13277*)
Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт, ОР (95% ДИ)	0,74 (0,65-0,86) $p < 0,0001$ АСР – 2%	0,67 (0,52-0,87) АСР – 2,7%	0,77 (0,66-0,91) АСР – 1,1%
Смерть от всех причин, ОР (95% ДИ)	0,77 (0,65-0,90) $p = 0,0012$ АСР – 1%	0,76 (0,56-1,01) АСР – 1,6%	0,77 (0,64-0,94) АСР – 0,8%
Большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH, ОР (95% ДИ)	1,66 (1,37-2,03) $p < 0,0001$	1,43 (0,93-2,19)	1,73 (1,38-2,16)
Общая клиническая эффективность (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт, фатальные кровотечения, ВЧК или симптомные кровотечения критической локализации), ОР (95% ДИ)	0,78 (0,69-0,90) $p = 0,0003$ АСР – 1%	0,68 (0,53-0,88) АСР – 2,7%	0,82 (0,71-0,96) АСР – 0,9%

*представлены данные для сравнения терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут+АСК или АСК

АСК – ацетилсалициловая кислота, АСР – абсолютное снижение риска, ВЧК – внутричерепное кровоизлияние, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, МФАП – мультифокальное артериальное поражение, ОР – отношение рисков, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

повышен в группе комбинированной терапии лишь в течение первого года наблюдения [44].

В подгруппе с МФАП абсолютное и относительное снижение суммарного риска основных ССО было более выраженным, чем в подгруппе с изолированной ИБС при сопоставимой безопасности. Общий риск прогностически значимых тромботических и геморрагических событий при применении комбинации ривароксабана и АСК в сравнении с монотерапией АСК в подгруппе с поливаскулярным поражением в абсолютном и относительном выражении также снизился в большей степени, чем в подгруппе без МФАП [44].

Похожие результаты были получены при комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ЗПА, кроме того, в этой группе было отмечено статистически значимое снижение риска основных осложнений со стороны нижних конечностей. У пациентов с сочетанием поражения периферических артерий и ИБС (65% от группы с ЗПА) снижение суммарного риска основных ССО и основных осложнений со стороны нижних конечностей в абсолютном и относительном выражении было более выраженным, чем в подгруппе с ЗПА без ИБС [45].

При проведении любого варианта усиленной антитромботической терапии с учетом неизбежного увеличения вероятности геморрагических осложнений, проблема достижения оптимального баланса пользы и риска становится особенно острой. Это предъясняет особые требования к правильному выбору пациентов для ее назначения. Наличие поливаскулярного поражения позволяет идентифицировать пациентов, у которых при более интенсивной антитромботической терапии можно ожидать более выраженного снижения риска атеротромботических осложнений при приемлемой частоте больших кровотечений. В соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома добавление второго антитромботического препарата (клопидогрела, прасугрела, тикагрелора 60 мг 2 р/сут или ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут) к АСК должно быть рассмотрено при хронической ИБС с многососудистым коронарным поражением в сочетании с ЗПА (класс рекомендаций IIa), и может быть рассмотрено при наличии ЗПА у пациентов с хронической ИБС и менее выраженным коронарным поражением (класс рекомендаций IIb) при отсутствии признаков повышенного риска кровотечений [2]. Соответственно, проведение скрининга симптомных и бессимптомных ЗАНК и каротидных стенозов у пациентов с ИБС позволяет не только подтвердить факт повышенного риска осложнений, но и уточнить показания к назначению более интенсивной антитромботической терапии для его снижения.

В то же время с учетом различий профиля пациентов и различий результатов, полученных в исследованиях DAPT, PEGASUS и COMPASS в подгруппах с МФАП, такой обобщенный подход к назначению разных вариантов усиленной антитромботической терапии представляется не вполне оправданным. Результаты исследования DAPT свидетельствуют о нецелесообразности проведения ДАТТ АСК и тиенопиридинами за рамками показаний, связанных с ОКС или ЧКВ, у пациентов с ИБС и поливаскулярным поражением. Данные по применению комбинации тикагрелора и АСК, полученные в подгруппе МФАП в исследовании PEGASUS, позволяют рассчитывать на более благоприятный результат в клинической практике, однако, с учетом небольшого числа таких пациентов, требуют уточнения при проведении более крупных РКИ. С другой стороны, результаты исследования COMPASS применимы к широкому кругу пациентов с МФАП, включающему сочетание ИБС с ЗАНК, сопровождающейся и не сопровождающейся симптомами, со стенозирующим каротидным атеросклерозом, а также с ишемическим инсультом давностью более 1 мес, при наличии которого была отмечена особенно высокая эффективность комбинированной терапии [46]. В отличие от исследования PEGASUS наличие ИМ в анамнезе не было обязательным условием включения пациентов с ИБС в COMPASS. Эффективность и безопасность применения ривароксабана в сочетании с АСК у пациентов с ИБС оказалась сопоставимой вне зависимости от перенесенного ИМ [44]. В этой связи следует отметить, что в опубликованных в 2020 г. клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Стабильная ишемическая болезнь сердца» [47] представлены дифференцированные критерии для оценки возможности назначения разных вариантов усиленной антитромботической терапии пациентам с хронической ИБС. В частности, для решения вопроса о назначении комбинации ривароксабана и АСК рекомендовано ориентироваться на критерии включения в исследование COMPASS. Так или иначе, подтверждение многососудистого характера коронарного поражения и/или наличия ЗПА становится необходимым условием для подтверждения оптимального соотношения пользы и риска при назначении комбинированной антитромботической терапии ривароксабаном и АСК у многих пациентов с хронической ИБС. Скрининг ЗПА различной локализации, помимо стратификации риска, позволит уточнить целесообразность диагностического поиска для выявления многососудистого поражения коронарных артерий, включая их неинвазивную визуализацию.

Заключение

Полываскулярное поражение с вовлечением нескольких сосудистых бассейнов нередко встречается у пациентов с атеросклеротическими ССЗ. Оно ассо-

цируется с более агрессивным течением атеросклеротического процесса и с увеличением риска ССО и смерти. Наличие значимых стенозирующих поражений определенных локализаций, например, ЗАНК или каротидного атеросклероза, может быть предиктором аналогичных поражений в других сосудистых бассейнах. Скрининг ЗПА при хроническом течении МФАП может быть использован для обоснования более интенсивной вторичной профилактики. После получения результатов исследования ISCHEMIA, не выявившего преимуществ инвазивной стратегии лечения в сравнении с консервативной стратегией при стабильной ИБС с обструктивным коронарным поражением и умеренной или

тяжелой ишемией [48], скрининг ЗПА у пациентов с хронической ИБС для оценки показаний к применению новых эффективных методов медикаментозной терапии, в частности, усиленной антитромботической терапии, представляется особенно полезным.

Отношения и Деятельность: публикация статьи поддержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities: The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect his own opinion of the authors.

PP-XAR-RU-0743-1

References / Литература

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. ESC Scientific Document Group. 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(9):763-816. DOI:10.1093/eurheartj/ehx095.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
4. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
5. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. DOI:10.1056/NEJMoa1511939.
6. Fudim M, Jones WS. New Curveball for Hypertension Guidelines? *Circulation*. 2018;138(17):1815-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036409.
7. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension*. 2010;55(1):48-53. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142240.
8. Itoga NK, Tawfik DS, Lee CK, et al. Association of Blood Pressure Measurements With Peripheral Artery Disease Events. *Circulation*. 2018;138(17):1805-14. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033348.
9. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation*. 2003;107(5):753-6. DOI:10.1161/01.cir.0000049640.46039.52.
10. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J*. 2004;25(1):17-24. DOI:10.1016/j.ehj.2003.10.033.
11. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59. DOI:10.1056/NEJMoa0801317.
12. Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med*. 2015;20(3):237-44. DOI:10.1177/1358863X15574321.
13. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9):CD005508. DOI:10.1002/14651858.CD005508.pub3.
14. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2001;87(11):1284-6. DOI:10.1016/s0002-9149(01)01521-1.
15. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(12):934-43. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30290-0.
16. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167-76. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.013.
17. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137(4):338-50. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
18. Verma S, Bhatt DL, Bain SC, et al. LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Polyvascular Disease: Results of the LEADER Trial. *Circulation*. 2018;137(20):2179-83. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033898.
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925.
20. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation*. 2018;137(4):405-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031.
21. Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, et al. Dapagliflozin and Cardiac, Kidney, and Limb Outcomes in Patients With and Without Peripheral Artery Disease in DECLARE-TIMI 58. *Circulation*. 2020;142(8):734-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044775.
22. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.
23. Li D, Yang JY, Wang T, et al. Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab*. 2018 Nov;44(5):410-4. DOI:10.1016/j.diabet.2018.02.001.
24. Khouri C, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1531-4. DOI:10.1111/dom.13255.
25. 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.
26. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419.
27. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, 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.
28. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. 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.
29. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982-8. DOI:10.1016/j.jacc.2007.03.025.
30. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-66. DOI:10.1056/NEJMoa1409312.
31. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800. DOI:10.1056/NEJMoa1500857.
32. Secemsky EA, Yeh RW, Kereiakes DJ, et al. Dual Antiplatelet Therapy Study Investigators. Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting Among Patients With Peripheral Arterial Disease: A Subanalysis of the Dual Antiplatelet Therapy Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(9):942-954. DOI:10.1016/j.jcin.2017.02.013.
33. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2719-28. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.524.
34. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1133-42. DOI:10.1093/eurheartj/ehv531.

35. Fender AC, Rauch BH, Geisler T, Schrör K. Protease-Activated Receptor PAR-4: An Inducible Switch between Thrombosis and Vascular Inflammation? *Thromb Haemost.* 2017;117(11):2013-25. DOI:10.1160/TH17-03-0219.
36. Borissoff JJ, Joosen IA, Versteijlen MO, et al. Accelerated in vivo thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(12):1201-10. DOI:10.1016/j.jcmg.2012.01.023.
37. Gurbel PA, Blieden KP, Navickas I, et al. Post-coronary intervention recurrent ischemia in the presence of adequate platelet inhibition by dual antiplatelet therapy: what are we overlooking? *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2300-1. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02749.x.
38. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA.* 1999;282(21):2058-67. DOI:10.1001/jama.282.21.2058.
39. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(4 Suppl S):62S-69S. DOI:10.1016/s0735-1097(02)02776-6.
40. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, 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(5):519-26. DOI:10.1093/eurheartj/ehi485.
41. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365(8):699-708. DOI:10.1056/NEJMoa1105819.
42. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9-19. DOI:10.1056/NEJMoa1112277.
43. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-1330. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
44. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. 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(10117):205-18. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
45. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. 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.* 2018;391(10117):219-29. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
46. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation.* 2019;139(9):1134-1145. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864.
47. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076 (In Russ.) [Российское кардиологическое общество (Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076.
48. 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.

About the Authors / Сведения об авторах:

Грачев Вадим Геннадьевич [Vadim G. Grachev]

eLibrary SPIN 3097-0735, ORCID 0000-0001-9397-4063

Веденская Светлана Сергеевна [Svetlana S. Vedenskaya]

eLibrary SPIN 5248-9958, ORCID 0000-0001-5219-9216

Смоленская Ольга Георгиевна [Olga G. Smolenskaya]

eLibrary SPIN 5443-9382, ORCID 0000-0002-0705-6651