

О.Л. БАРБАРАШ^{1,2}, В.В. КАШТАЛАП^{1,2}¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Кемерово, Россия

ПАЦИЕНТ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

КАК ОПТИМИЗИРОВАТЬ ПРОГНОЗ?

В обзорной статье на основании зарубежных и отечественных исследований, рекомендаций Европейского и Североамериканского кардиологических и хирургических сообществ обобщены позиции экспертов в отношении клинико-прогностической значимости мультифокального атеросклероза у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца и влияния этого феномена на общий сердечно-сосудистый риск. Даны позиции современных клинических рекомендаций в отношении антитромботической терапии у пациентов с периферическим атеросклерозом. Представлены перспективные позиции по оптимизации антитромботической терапии на основании недавнего клинического исследования.

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

O.L. BARBARASH^{1,2}, V.V. KASHTALAP^{1,2}¹ Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Kemerovo State Medical University the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia

A PATIENT WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS. HOW TO OPTIMIZE THE PROGNOSIS?

The review article summarized the positions of experts on the clinical and prognostic significance of multifocal atherosclerosis in patients with different forms of coronary heart disease and the impact of this phenomenon on overall cardiovascular risk based on the foreign and domestic studies, the guidelines of the European and North American Cardiological and Surgical Associations. It also presents the review of the modern clinical guidelines for antithrombotic therapy in patients with peripheral atherosclerosis. The review presents prospects for the optimization of antithrombotic therapy based on a recent clinical study.

Keywords: coronary artery disease, multifocal atherosclerosis, prognosis, antithrombotic therapy.

Атеросклероз – системное заболевание. Изолированное поражение одного сосудистого бассейна является скорее исключением, чем правилом. Стенотическое поражение двух и более сосудистых бассейнов носит название «мультифокальный атеросклероз» (МФА). Его наличие ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при хронических и острых состояниях, определяет сложности в принятии решения о выборе тактики лечения пациента, при этом речь идет не только о гемодинамически значимых стенозах, но и о латентных формах МФА [1].

Учитывая системность поражения при атеросклерозе, актуален вопрос активного выявления и мониторинга степени выраженности артериальных стенозов различной локализации при первом обращении пациента за медицинской помощью в связи с симптомами ишемии органов и тканей в любых сосудистых бассейнах. Такой подход – основа для разработки перспективных моделей управления рисками развития острых и хронических состояний, ассоциированных с атеросклерозом, что особенно подчеркивается в актуальных клинических руководствах [2].

Однако в российской реальной клинической практике такой подход не является традиционным. Результат этого – высокий процент развития у такого рода пациентов повторных сердечно-сосудистых событий [3].

В 2009 г. в нашем учреждении (Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово) создан научный отдел мультифокального атеросклероза. Основная цель исследований – оптимизация подходов к диагностике, выбору эффективных алгоритмов управления рисками развития сосудистых событий у пациентов с системными проявлениями атеросклероза. Основная гипотеза наших исследований этого направления в разделе urgentной кардиологии строилась на представлении о том, что у пациентов после перенесенного сосудистого события активный скрининг атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов позволяет выявлять, а в последующем мониторировать и управлять этим процессом. Прежде всего, в ходе регистрового исследования было выявлено, что у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) и без подъема ST [1, 4] имеет место высокая распространенность латентных и гемодинамически значимых

форм МФА (до 95%). Практически у 29% пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST выявляются гемодинамически значимые стенозы брахоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей [1].

Пациенты с МФА в госпитальном и постгоспитальном периоде отличаются большей тяжестью и риском развития повторных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. У 70% пациентов в течение первого года после перенесенного острого коронарного синдрома выявляется феномен прогрессирования некоронарного атеросклероза, предиктором которого являются неприверженность пациентов к терапии, возраст, неконтролируемые артериальная гипертензия и дислипидемия, а также ряд факторов воспаления и миокардиальной дисфункции [5].

Проведенные исследования позволили прийти к выводу и том, что патофизиологической основой прогрессирования атеросклероза после перенесенного ИМнST является неспецифическая системная воспалительная реакция. Воспалительная реакция, закономерно возникающая при некрозе миокарда, способна оказывать системный эффект и индуцировать активность воспаления в сосудистых областях, расположенных на удалении от нестабильной бляшки, что в конечном итоге повышает риск развития новых атеротромботических событий не только в коронарном, но и в каротидном и других артериальных бассейнах.

Результаты наших исследований, демонстрирующих высокую частоту выявления МФА и неблагоприятный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом, подтверждены данными наблюдения за исходами пациентов с хроническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС).

В серии исследований Сумина А.Н. с соавт. показано, что у пациентов кардиохирургической клиники активная диагностическая тактика по выявлению поражения некоронарных артериальных бассейнов, особенно у пациентов старших возрастных групп, а также проведение сочетанных реконструктивных хирургических вмешательств у пациентов с МФА улучшали отдаленные исходы заболевания [6, 7]. При этом у стабильных пациентов с ИБС поражение одного сосудистого бассейна выявлено у 72,5%, а двух и более (стенозы 50% и более) – у 27,5% [8]. Важно подчеркнуть, что некоронарные стенозы от 30% и выше имеют около 50% пациентов, планирующих на открытую коронарную хирургию [9]. Наличие даже гемодинамически незначимого поражения некоронарных сосудистых бассейнов ассоциировано с неблагоприятным прогнозом при острых [1] и хронических проявлениях ИБС [10].

Другим аспектом наших исследований явилась гипотеза о том, что среди пациентов с симптомным атеросклерозом сосудов нижних конечностей (АСНК) велика доля больных с коморбидной ИБС. К сожалению, до сих пор эта категория пациентов остается вне поля зрения кардиологов, наблюдаясь у врачей других специальностей (общих и сосудистых хирургов). В то же время у значительной части пациентов с АСНК имеется поражение коронарных артерий, что оказывает существенное влияние на их прогноз. Так, более чем 40% из них имеют проявления стенокардии, 35% перенесли ранее инфаркт

миокарда, 23% – чрескожные коронарные вмешательства, до 20% – коронарное шунтирование [11]. У 2/3 таких пациентов диагноз ИБС устанавливается на основе положительных стресс-тестов, и до 70% пациентов имеют значимые стенозы хотя бы в одной коронарной артерии.

Представленные данные соотносятся с результатами крупных исследований, демонстрирующих высокую частоту выявления МФА у пациентов с клиническими проявлениями ишемии какого-либо одного сосудистого бассейна. Причем частота сопутствующего МФА увеличивается по мере агрессивности подходов к его выявлению. Наличие МФА является независимым предиктором неблагоприятного прогноза.

Одним из первых исследований, оценивших проблему МФА, явился регистр CASS, анализирующий долгосрочную смертность от всех причин у 16249 пациентов с ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию, 14,1% из которых имели проявления МФА [12]. Через 10 лет наблюдения только 57% пациентов с МФА были живы против 68% пациентов с изолированной ИБС. Кроме того, на протяжении всего периода наблюдения пациенты с ИБС и сопутствующим некоронарным атеросклерозом имели на 25% более высокий риск смерти по сравнению с пациентами с ИБС без подтвержденного некоронарного атеросклероза.

Проявления МФА у пациента могут отсутствовать при первом медицинском контакте. Однако развитие в последующем периферического атеросклероза закономерно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий [13, 14]. Исследование «Heart and Soul Study» [13] включало 1018 пациентов со стабильной ИБС. В течение периода наблюдения (в среднем 7,2 года) у 4,9% пациентов развился симптомный периферический атеросклероз. Смертность у пациентов с развившимися проявлениями МФА составила 19% и 5% в группе лиц, у которых МФА отсутствовал ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов, у которых развился симптомный МФА, был выявлен более высокий риск последующих сердечно-сосудистых событий (инсульта, транзиторной ишемической атаки, застойной сердечной недостаточности, ИМ, коронарной реваскуляризации). Более того, после корректировки на наличие традиционных факторов риска симптомный периферический атеросклероз оставался ассоциированным с 70%-ным повышением риска последующих сердечно-сосудистых событий (скорректированное отношение рисков (ОР) = 1,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0–2,9; $p = 0,04$) и 80%-ным повышением риска смерти (скорректированное ОР = 1,8; 95% ДИ 1,2–2,7; $p = 0,0069$).

Обсуждая данные литературы о важности выявления МФА у пациентов с острым коронарным синдромом, следует вспомнить одно из первых в этом направлении исследований. Клинический протокол OPUS-TIMI – проспективное двойное слепое рандомизированное исследование, в котором эффективность лечения антагонистом IIb/IIIa-гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов орбофибаном совместно с аспирином сравнивали с приемом только аспирина у пациентов с ОКС [15]. В период с октября 1997 г. по ноябрь 1998 г. в исследование был включен 10281 пациент, из которых 11,4% имели в анамнезе клинические

проявления некоронарного атеросклероза (симптомные поражения артерий нижних конечностей, цереброваскулярную болезнь). Наличие МФА в этом исследовании явилось предиктором повышенного риска смерти, повторного инфаркта, рецидивирующей ишемии миокарда и инсульта в течение 10 месяцев наблюдения. Кроме того, несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск таких больных, пациенты с МФА реже принимали бета-блокаторы и статины. Менее агрессивным лечением, получаемым этими пациентами, могут объясняться (частично) их более худшие отдаленные результаты. Важно подчеркнуть при этом, что и в наших собственных исследованиях пациенты с МФА отличались более низкой приверженностью к назначенной терапии, чем больные без МФА [11].

Использование динамического внутрикоронарного ультразвукового контроля позволило исследователям прийти к выводу о том, что у пациентов с ИБС и МФА имел место более тяжелый атеросклероз коронарных артерий, а также более быстрое его прогрессирование, чем у пациентов с ИБС без МФА. Кроме того, при достижении уровней сыровоточного холестерина липопротеина низкой плотности менее 1,8 ммоль/л на фоне лечения высокими дозировками статинов эти пациенты характеризовались значительным снижением риска прогрессирования коронарного атеросклероза и показывали большую его регрессию [16]. Эти данные являются еще одним аргументом необходимости применения более агрессивной холестеринснижающей терапии пациентов с МФА, включая нестатиновые лекарственные препараты (эзетимиб, ингибиторы PCSK9).

В регистре CRUSADE у пациентов с недавно перенесенным ОКС оценивался риск развития последующих сосудистых событий в зависимости от количества пораженных артериальных бассейнов. В наблюдение были включены 95749 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. На момент включения у 11,9% пациентов было выявлено поражение аорты и артерий нижних конечностей, у 10,9% – церебральных сосудов. Затем исследуемая популяция классифицировалась в зависимости от количества дополнительно пораженных к коронарному артериальным бассейнов: 0 (48,9%), 1 (38,3%), 2 (11,2%) или 3 (1,6%). Авторы исследования пришли к выводу о том, что целый ряд значимых показателей прогноза прямо пропорционально зависели от признаков МФА в виде вовлеченности в атеросклеротический процесс дополнительных артериальных бассейнов у больных с ОКСбпСТ: смертность в стационаре (3,4, 4,2, 6,3, 7,3%); частота инфаркта миокарда (1,9, 2,3, 3,2, 3,2%); частота инсульта (0,6, 0,8, 0,9, 1,4%) и застойная сердечная недостаточность (5,8, 8,4, 12,3, 14,9%) ($p < 0,0001$) [17].

В регистре ОКС GRACE риск серьезных неблагоприятных сердечных событий оценивался в течение 6 месяцев наблюдения у 32 735 пациентов. Уровень смертности в стационаре составил 4,5% у пациентов без МФА, 7,2% – у пациентов с поражением аорты и артерий нижних конечностей, 8,9% – у пациентов с перенесенным инсультом и 9,4% при сочетании двух ранее перечисленных поражений ($p < 0,001$). Аналогичным образом через 6 месяцев

после выписки из стационара смертность была самой низкой у пациентов с ОКС без МФА и самой высокой – у пациентов с ОКС, наличием МФА и инсульта в анамнезе (минимальное значение – 3,9%, максимальное – 12%) [18].

К сходным выводам пришел исследователь Subherwal S. с соавт. [19], которые в течение 3 лет оценивали прогноз у пациентов с ИМбпСТ. Было выявлено, что смертность повышалась с увеличением количества вовлеченных в атеросклеротический процесс артериальных бассейнов: 33% – при изолированной ИБС, 49% – при сочетании ИБС с поражением аорты и артерий нижних конечностей, 52% – при сочетании с цереброваскулярным заболеванием и 59% – при сочетанном поражении трех артериальных бассейнов.

Выявление МФА должно быть обязательным условием при обсуждении вопроса о полноте реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС. Так, ряд исследований продемонстрировал тесную связь между наличием МФА и результатами чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с ИБС [20]. В исследовании BARI 5-летние результаты коронарной реваскуляризации сравнивались у пациентов с наличием и отсутствием некоронарного атеросклероза (наличие в анамнезе хирургических вмешательств на некоронарных артериальных бассейнах, известные данные о наличии аневризмы брюшной аорты и перенесенных инсультов или транзиторных ишемических атак). Среди 1816 пациентов с многосудистой ИБС, подвергшихся реваскуляризации (ЧКВ или КШ), у 17% был сопутствующий МФА. Пятилетняя выживаемость для пациентов с сопутствующим МФА составляла 75,8% и 90,2% – для пациентов без МФА ($p < 0,001$). Относительный риск смерти для пациентов с МФА любой локализации составил 1,7; при поражении артерий нижних конечностей – 1,5; при поражении церебральных артерий – 1,7; при поражении трех артериальных бассейнов – 2,3. Более того, среди пациентов с МФА достоверных различий в относительном риске смерти у пациентов, перенесших КШ или ЧКВ, не было (скорректированный ОР = 0,87, $p = 0,40$) [21].

Различия в прогнозе заболевания после выполнения ЧКВ были оценены в объединенном анализе 8 крупных рандомизированных испытаний PCI (EPIC, EPILOG, EPISTENT, CAPTURE, RAPPORT, IMPACT-II, TARGET, CREDO). Ранее диагностированный МФА присутствовал у 8,1% из 19867 пациентов. После проведения ЧКВ показатели смертности и инфаркта миокарда в течение 7 и 30 дней, а также через 6 месяцев и 1 год были значительно выше среди пациентов с периферическим атеросклерозом, чем у пациентов без МФА. Более того, было установлено, что периферический атеросклероз является независимым предиктором смерти через 30 дней (ОР = 1,67; 95% ДИ 1,03–2,70; $p = 0,039$), 6 месяцев (ОР = 1,76; 95% ДИ 1,31–2,37; $p < 0,001$) и 1 год (ОР = 1,46; 95% ДИ 1,08–1,96; $p = 0,013$) даже после корректировки по возрасту, индексу массы тела, полу, наличию сахарного диабета, курению, артериальной гипертензии, предшествующему инфаркту миокарда, инсульту, застойной сердечной недостаточности и клиренсу креатинина. При этом достоверных раз-

личий по реваскуляризации целевого сосуда между пациентами с МФА или без него выявлено не было [22].

Еще в одном исследовании, которое оценивало результативность ЧКВ у пациентов с МФА [23], было показано, что пациенты с МФА (18% из 7696 всех обследованных) чаще имеют многососудистое коронарное поражение (79% против 68%, $p < 0,001$) и реже – непосредственный успех процедуры ЧКВ (95% против 97%, $p < 0,001$). Кроме того, пациенты с МФА по сравнению с пациентами с изолированной ИБС имели значительно более высокий процент кровотечений, связанных с проведением ЧКВ и требующих переливания крови (10,8% против 5,8%; $p < 0,001$). Летальность в стационаре (3% против 1%), а также другие крупные внутрибольничные осложнения (смерть, ИМ, инсульт, транзиторная ишемическая атака) были значительно выше у пациентов с МФА по сравнению с теми больными, у которых отсутствовали проявления периферического атеросклероза. Вероятность смерти в стационаре (скорректированное ОР = 1,84; 95% ДИ 1,16–2,90; $p < 0,009$) и другие основные сердечно-сосудистые события (скорректированное ОР = 1,25; 95% ДИ 1,00–1,55; $p = 0,048$) незначительно менялись после контроля за любым фактором риска. Неблагоприятный эффект влияния МФА на результаты ЧКВ сохранялся и при 2-летнем наблюдении по показателю смертности (ОР = 1,48; 95% ДИ 1,26–1,73) и заболеваемости (ОР = 1,36; 95% ДИ 1,22–1,51) [24].

Кроме того, даже в настоящее время периферический атеросклероз является доказанным фактором риска (ОР = 2,42; 95% ДИ 1,48–3,94; $p < 0,0001$) для местных сосудистых осложнений после коронарной ангиографии при бедренном доступе, в том числе в отношении более серьезных осложнений, требующих хирургического вмешательства, при развитии псевдоаневризм, артериальных окклюзий, гематом и диссекций артерий [25].

Анализ ближайших и отдаленных результатов КШ показал, что наличие МФА не оказывает существенного влияния на ближайшие исходы (внутрибольничные и 30-дневные) открытой коронарной реваскуляризации. Однако пациенты с ИБС и сопутствующим МФА, перенесшие операцию КШ, имеют выше среднесрочный и долгосрочный (5–9 лет) риск смерти (ОР = 1,7, 95% ДИ 1,2–2,4; $p = 0,004$) по сравнению с пациентами, подвергшимся КШ, без периферического атеросклероза [26].

К подобным выводам пришли и коллеги из нашего центра [8]. Однако вряд ли наличие МФА у пациентов с коронарным атеросклерозом и высокий риск неблагоприятных отдаленных событий после реваскуляризации миокарда имеют прямые причинно-следственные связи. Скорее всего, МФА является суррогатным маркером тяжелой системной атеросклеротической «нагрузки» и более интенсивной гипоперфузии органов и тканей.

Учитывая убедительные доказательства того, что пациенты с МФА имеют высокий риск отдаленных сердечно-сосудистых событий, представляется целесообразным систематически и тотально оценивать больных ИБС в отношении наличия периферического атеросклероза. Тем не менее существуют разногласия относительно того, связан ли рутинный скрининг МФА у таких пациентов с улуч-

шением результатов лечения, поскольку основные данные основаны на небольших исследованиях или *post-hoc*-анализах клинических исследований у пациентов с ИБС. Анализ 8 клинических руководств по скринингу периферического атеросклероза выявил существенные различия в рекомендациях: в 5 рекомендациях, поддерживающих скрининг, указывается целесообразность проводить его с использованием лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). В трех оставшихся рекомендациях позиционируется недостаточное количество доказательств для обоснования такого рутинного скрининга [27].

Единственное рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивался скрининг на периферический атеросклероз и отсутствие скрининга у пациентов с ИБС и высоким риском сосудистых событий, – AMERICA [28]. В это исследование был включен 521 пациент с ИБС и очень высоким сердечно-сосудистым риском (трехсосудистое поражение коронарных артерий или перенесенный в течение 1 месяца острый коронарный синдром, возраст пациента 75 лет и старше). Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа – систематического скрининга асимптомного периферического атеросклероза в течение 2 лет с использованием ЛПИ и с помощью дуплексного ультразвука, а также с применением интенсивной профилактической стратегии; вторая группа – без скрининга и с традиционным интенсивным ведением ИБС. Хотя в ходе исследования более чем у 21% пациентов был выявлен МФА, отсутствовали четкие клинические преимущества систематического скрининга бессимптомного МФА у данной категории пациентов в отношении результатов лечения пациентов.

По мнению Manfrini O., исследование AMERICA имело ряд значимых ограничений: по размеру выборки, по включению только пациентов крайне высокого риска, а также по применению интенсивной стратегии вторичной профилактики в обеих группах [29]. Поэтому вопрос о том, следует ли проводить регулярный скрининг периферического атеросклероза с помощью ЛПИ и ультразвука у всех пациентов с подтвержденной ИБС или только у лиц с ИБС и очень высоким сердечно-сосудистым риском, остается без ответа. Кроме того, результаты исследования AMERICA подтверждают значимость агрессивной вторичной профилактической терапии у пациентов с ИБС вне зависимости от наличия МФА.

Тем не менее многие пациенты со стабильными формами ИБС могут в конечном итоге нуждаться в реваскуляризации коронарных сосудов с помощью ЧКВ или КШ, а сопутствующий периферический атеросклероз может повлиять на ближайшие и отдаленные результаты лечения. Следует помнить, что у пациентов с ЧКВ предпочтительным является радиальный доступ, поскольку, как было показано в предыдущих исследованиях, у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей, проходящих процедуру ЧКВ с использованием бедренного доступа, наблюдается 2,4-кратное повышение риска местных сосудистых осложнений [25].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2017), посвященных диагностике и лечению перифериче-

ского атеросклероза, использование неинвазивного показателя – оценка ЛПИ – позиционируется как скрининговый метод первой линии для выявления периферического атеросклероза (уровень доказательности I C) [2]. Категория пациентов, подлежащих оценке ЛПИ, сводится не только к лицам с клиническими проявлениями периферического атеросклероза, но и к лицам, имеющим высокий риск развития атеросклероза артерий нижних конечностей. К таковым относят лиц с атеросклерозом коронарных или любых периферических артерий, а также пациентов с хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, скрининговую оценку МФА с применением ЛПИ следует проводить лицам без клинических проявлений симптомов ишемии нижних конечностей, но при наличии у них высокого риска развития атеросклероза артерий нижних конечностей [мужчины и женщины старше 65 лет; мужчины и женщины в возрасте до 65 лет с высоким сердечно-сосудистым риском (по SCORE); мужчины и женщины в возрасте старше 50 лет с семейным анамнезом заболеваний артерий нижних конечностей].

Обоснованием для скрининга МФА у пациентов с ИБС является возможность применения ранних эффективных стратегий профилактики сосудистых событий. Поэтому, несмотря на отсутствие четких доказательств, скрининг МФА и его профилактика с помощью медикаментозного лечения и здорового образа жизни остаются ключевыми аспектами ведения этих пациентов. Принципы вторичной профилактики при атеросклерозе любой локализации едины [30]. Они включают использование антитромботических средств и статинов на фоне коррекции поведенческих факторов риска. Наличие у пациента проявлений МФА должно быть аргументом для инициации агрессивных мер вторичной профилактики. Традиционный подход с использованием ацетилсалициловой кислоты (аспирина) не решает всех проблем, связанных с высоким риском сосудистых событий у пациентов с МФА [31]. Другой дезагрегант – клопидогрел не показал убедительного преимущества перед аспирином при лечении пациентов с периферическим атеросклерозом в рамках исследования CAPRIE. Однако клопидогрел имеет больше преимуществ перед аспирином при долгосрочном приеме в отношении развития больших кровотечений [32]. «Новый» дезагрегант тикагрелор как более мощный блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в исследовании EUCLID не смог доказать преимущества перед клопидогрелом при лечении пациентов с симптомным атеросклерозом артерий нижних конечностей [33].

Важным этапом в формировании эффективной программы вторичной профилактики у пациентов с МФА явились результаты крупного рандомизированного клинического исследования COMPASS [34], объединившего пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации (пациенты со стабильной ИБС высокого риска, пациенты с симптомным и асимптомным атеросклерозом сонных артерий и артерий нижних конечностей). В исследовании участвовали 602 центра из 33 стран, в том числе из России. Больные со стабильным течением ИБС или заболеваний периферических артерий были рандомизиро-

ваны на 3 группы. Одна из них предполагала прием аспирина в дозе 100 мг/сут, вторая – сочетание аспирина с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день, а третья – монотерапию ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в день. Первичная конечная точка, характеризующая эффективность терапии (сердечно-сосудистая смерть, инсульт или инфаркт миокарда), развилась у 339 (4,1%) пациентов группы ривароксабана в комбинации с аспирином, у 448 (4,9%) – в группе монотерапии ривароксабаном и у 496 (5,4%) пациентов группы монотерапии аспирином. При сравнении групп, принимающих ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с аспирином и аспирином в качестве монотерапии, отношение рисков первичной конечной точки составило 0,76 (95% ДИ 0,66–0,86; $p < 0,001$); при сравнении групп с монотерапией ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки и аспирином отношение рисков составило 0,9 (95% ДИ 0,79–1,03; $p = 0,12$). Добавление ривароксабана к аспирину снижало риск сосудистой смерти на 22%, смерти от ИБС – на 27%, риск ишемических инсультов или инсультов неопределенного типа – на 49%. Закономерно присоединение малых доз ривароксабана к аспирину повышало риск развития крупных кровотечений по сравнению с монотерапией аспирином (ОР = 1,7; 95% ДИ 1,40–2,05; $p < 0,001$). Однако важно подчеркнуть, что группы не отличались по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или клинически проявляющихся кровоизлияний в жизненно важные органы.

Таким образом, двойная анти тромботическая терапия, основанная на применении малых доз аспирина и селективного прямого ингибитора Ха-фактора свертывания крови ривароксабана, одновременно воздействующая на оба звена гемостаза, продемонстрировала несомненную клиническую выгоду у пациентов со стабильным течением ИБС или с заболеваниями периферических артерий. В ближайшее время после регистрации показаний результаты исследования COMPASS должны лечь в основу вторичной профилактики пациентов с МФА. Безусловно, этому должен способствовать активный скрининг пациентов с ИБС на предмет выявления МФА.

Между тем в настоящее время продолжается ряд исследований, нацеленных на популяцию пациентов с периферическим атеросклерозом. Это, прежде всего, VOYAGER – плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, оценивающее эффективность ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сочетании со 100 мг аспирина у пациентов после хирургического или эндоваскулярного вмешательства на периферических артериях. В исследование к окончанию 2018 г. планируется включить около 6500 пациентов [35].

Последние годы вопросы вторичной профилактики пациентов с периферическим атеросклерозом активно освещаются в экспертных документах специалистов различных сообществ. В рекомендациях Американского (AHA/ACC) [36] и Европейского (ESC) обществ кардиологов [2] и сосудистых хирургов (SVS) [37] подробно представлены руководства по использованию анти тромботической терапии у пациентов с периферическим атеросклерозом с некоторыми сходствами и различиями между собой.

Все три цитируемых документа дают рекомендацию класса I A для монотерапии либо аспирином, либо клопидогрелом при лечении симптомного периферического атеросклероза. Тем не менее отсутствуют надежные данные рандомизированных клинических исследований, подтверждающие эффективность монотерапии аспирином у пациентов с симптомным периферическим атеросклерозом. Некоторые авторы утверждают, что рекомендации по монотерапии аспирином должны позиционироваться с более низким уровнем доказательств [38]. Недавно обновленные руководства по периферическому атеросклерозу Европейского общества кардиологов (2017) предполагают, что клопидогрел может быть предпочтительнее аспирина на основе уровня доказательности IIb B.

Рекомендации АНА/АСС (2016) указывают на то, что польза двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и клопидогрелом для пациентов с периферическим атеросклерозом не установлена [36]. Однако отмечается, что двойная антитромбоцитарная терапия может потенциально применяться для уменьшения случаев неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших периферическую реваскуляризацию (IIb, C-LD). SVS и ESC рекомендуют двойную антитромбоцитарную терапию на 1 месяц после эндоваскулярной реваскуляризации (IIb B). Кроме того, рекомендации SVS предлагают монотерапию дезагрегантами (аспирин или клопидогрел) или двойную антитромбоцитарную терапию для пациентов, подвергшихся реваскуляризующим процедурам (II, B).

Для пациентов с бессимптомным периферическим атеросклерозом АНА/АСС рекомендует использовать антиагрегантную терапию, если ЛПИ составляет 0,90 и

меньше (IIa, C-EO) [36]; ESC не рекомендует рутинное использование антитромбоцитарной терапии у бессимптомных пациентов (III, A) [2]; SVS не дает конкретных рекомендаций в этом отношении [37]. Следует отметить, что каждое из этих руководств опубликовано до представления данных COMPASS; поэтому роль аспирина и низкой дозы ривароксабана для пациентов с периферическим атеросклерозом не учитывалась при составлении этих рекомендательных документов.

Таким образом, пациенты с ИБС и сопутствующим периферическим атеросклерозом – группы чрезвычайно высокого сердечно-сосудистого риска независимо от клинически проявляющегося или латентного некоронарного атеросклероза, а также клинической формы ИБС (стабильная ИБС, ОКС или коронарная реваскуляризация) [39, 40]. Многие ассоциации периферического атеросклероза с неблагоприятными результатами при различных формах ИБС оправдывают использование периферического атеросклероза в качестве прогностического маркера в стратификации риска пациентов с ИБС. Стратегии вторичной профилактики с антитромботической терапией и высокоинтенсивным лечением статинами связаны с уменьшением ишемических событий, меньшим прогрессированием коронарной болезни и сопутствующего атеросклероза [41].

Результаты исследования COMPASS должны стать толчком к активному выявлению латентного и симптомного некоронарного атеросклероза с целью его мониторинга и агрессивной вторичной профилактики. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2012, 1: 12-16. / Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? *Complex issues of cardiovascular diseases*, 2012, 1: 12-16 (in Russian).
2. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LE L, Bjo`rck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet J-P, Czerny M. 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). *European Heart Journal*, 2018, 39: 763–821. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
3. Безденежных А.В., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Предикторы госпитальных осложнений коронарного шунтирования: роль мультифокального атеросклероза. *Сибирский медицинский журнал*, 2016, 31(1): 35-41. / Bezdenezhnikh A.V., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Predictors of hospital complications after coronary artery bypass grafting: the role of multifocal atherosclerosis. *Siberian Medical Journal*, 2016, 31(1): 35-41.
4. Бернс С.А., Зыкова Д.С., Зыков М.В., Шмидт Е.А., Юхно Е.С., Нагирняк О.А., Барбараш О.Л. Роль мультифокального атеросклероза в реализации новых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в течение года после перенесенного острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. *Кардиология*, 2013, 8: 15-23. / Berns S.A., Zyкова D.S., Zykov M.V., Shmidt E.A., Yukhno E.S., Nagirnyak O.A., Barbarash O.L. The Role of Multifocal Atherosclerosis in Realization of New Cardiovascular Complications during One Year after Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya*, 2013, 8: 15-23.
5. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Кашталап В.В., Коломыцева И.С., Сизова И.Н., Волькова М.А., Шибанова И.А. Роль субклинического воспаления в прогрессировании мультифокального атеросклероза в течение года после инфаркта миокарда. *Кардиология*, 2014, 8: 19-25. / Barbarash O.L., Usoltseva E.N., Kashtalap V.V., Kolomytseva I.S., Sizova I.N., Volykova M.A., Shibanova I.A. The role of subclinical inflammation in progression of multifocal atherosclerosis during one year after myocardial infarction. *Kardiologiya*, 2014, 8: 19-25.
6. Безденежных А.В., Сумин А.Н., Казачек Я.В., Осокина А.В., Байракова Ю.В., Кондрикова Н.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Мультифокальность и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2016, 3: 95-106. / Bezdenezhnykh A.V., Sumin A.N., Kazachek Y.V., Osokina A.V., Bayrakova Y.V., Kondrikova N.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Multifocality and progression of non-coronary atherosclerosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2016, 3: 95-106.
7. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017, 2: 48-57. / Gajfulin R.A., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Analysis of the long-term results of surgical treatment of patients with multifocal atherosclerosis in different age groups. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2017, 2: 48-57.
8. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2017, 6(2): 6-18. / Gajfulin R.A., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Survival after surgical treatment of multifocal atherosclerosis. *Complex issues of cardiovascular diseases*, 2017, 6(2): 6-18.
9. Барбараш Л.С. Двадцатипятилетний итог развития кардиологии Кузбасса. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2016, 2: 6-13. / Barbarash L.S. 25-year summary of the development of Kuzbass cardiology. *Complex issues of cardiovascular diseases*, 2016, 2: 6-13.
10. Сумин А.Н. Субклинический мультифокальный атеросклероз: как его выявлять и надо ли?

- Артериальная гипертензия, 2017, 23(1): 69–73. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-69-73. / Sumin AN. Subclinical multifocal atherosclerosis: should it be detected? *Arterial Hypertension*, 2017, 23(1): 69–73.
11. Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.Д., Щеглова А.В., Макаров С.А., Артамонова Г.В., Барбараш Л.С. Амбулаторное наблюдение больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей с позиции кардиолога. *Российский кардиологический журнал*, 2016, 12(140): 58–63. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-58-63>. / Sumin A.N., Kosova M.A., Medvedeva Yu.D., Scheglova A.V., Makarov S.A., Artamonov G.V., Barbarash L.S. Outpatient follow-up of the lower extremities atherosclerosis patients from cardiologist point of view. *Russian Journal of Cardiology*, 2016, 12(140): 58–63.
 12. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23: 1091-1095.
 13. Grenon SM, Vittinghoff E, Owens CD, Conte MS, Whooley M, Cohen BE. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. *Vasc Med*, 2013, 18: 176-184.
 14. Badheka AO, Rathod AD, Bharadwaj AS, Bhat S, Kizilbash MA, Veeranna V, Pidlaon V, Jacob S, Afonso L. Outcomes and risk prediction model for peripheral arterial disease in patients with stable coronary artery disease. *Angiology*, 2011, 62: 473-479.
 15. Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, Michowitz Y, Kaluski E, Charlesworth A, Milo O, Bentley J, Blatt A, Krakover R, Zimlichman R, Reisin L, Marmor A, Lewis B, Vered Z, Caspi A, Braunwald E. OPUS-TIMI 16 Investigators: Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes: are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J*, 2003, 145: 622-627.
 16. Hussein AA, Uno K, Wolski K, Kapadia S, Schoenhagen P, Tuzcu EM, Nissen SE, Nicholls SJ. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1220-1225.
 17. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, Ou FS, Cannon CP, Gibson CM, Kleiman NS, Brindis RG, Peacock WF, Brener SJ, Menon V, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT. CRUSADE Investigators: Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1195-1202.
 18. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman U, Juliard JM, Agnelli G, Budaj A, Avezum A, Allegro J, FitzGerald G, Steg PG. GRACE Investigators: Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol*, 2007, 100: 1-6.
 19. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, Wang TY, Thomas L, Alexander KP, Patel MR, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED, Roe MT. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5: 541-549.
 20. Jonelid B, Johnston N, Berglund L, Andre'n B, Kragsterman B, Christersson C. Ankle brachial index most important to identify polyvascular disease in patients with non-ST elevation or ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Intern Med*, 2016, 30: 55-60.
 21. Sutton-Tyrrell K, Rihal C, Sellers MA, Burek K, Trudel J, Roubin G, Brooks MM, Grogan M, Sopko G, Keller N, Jandova R. Long-term prognostic value of clinically evident noncoronary vascular disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Cardiol*, 1998, 81: 375-381.
 22. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, Brener SJ, Steinhilb SR, Lincoff AM, Tcheng JE, Harrington RA, Simoons M, Hu T, Sheikh MA, Kereiakes DJ, Topol EJ. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 1567-1572.
 23. Singh M, Lennon RJ, Darbar D, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Rihal CS. Effect of peripheral arterial disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary stents. *Mayo Clin Proc*, 2004, 79: 1113-1118.
 24. Manfrini O, Ricci B, Cenko E, Dorobantu M, Kalpak O, Kedev S, Kneevic B, Koller A, Milicic D, Vasiljevic Z, Badimon L, Bugiardini R. ISACS-TC Investigators: Association between comorbidities and absence of chest pain in acute coronary syndrome with in-hospital outcome. *Int J Cardiol*, 2016, 217(Suppl): S37-S43.
 25. Dencker D, Pedersen F, Engstrom T, Køber L, Højberg S, Nielsen MB, Schroeder TV, Lönn L. Major femoral vascular access complications after coronary diagnostic and interventional procedures: a Danish register study. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 604-608.
 26. Chu D, Bakaeen FG, Wang XL, Dao TK, LeMaire SA, Coselli JS, Huh J. The impact of peripheral vascular disease on long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86: 1175-1180.
 27. Ferket BS, Spronk S, Colkesen EB, Hunink MG. Systematic review of guidelines on peripheral artery disease screening. *Am J Med*, 2012, 125: 198-208e3.
 28. Collet JP, Cayla G, Ennezat PV, Leclercq F, Cuisset T, Elhadad S, Henry P, Belle L, Cohen A, Silvain J, Barthelemy O, Beygui F, Diallo A, Vicaut E, Montalescot G. AMERICA Investigators: Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: the randomized AMERICA Study. *Int J Cardiol*, 2018, 254: 36-42.
 29. Manfrini O, Amaduzzi PL, Cenko E, Bugiardini R. Prognostic implications of peripheral artery disease in coronary artery disease. *Current Opinion in Pharmacology*, 2018, 39: 121-128.
 30. Комаров А.Л., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. Новые возможности антиромботической терапии больных с периферическим и распространенным атеросклеротическим поражением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2018, 14(2): 272-283. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283. / Komarov A.L., Novikova E.S., Guskova E.V., Yarovaya E.B., Samko A.N., Panchenko E.P. New Possibilities of Antithrombotic Therapy of Patients with Peripheral and Widespread Atherosclerotic Lesion. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2018, 14(2): 272-283.
 31. Комаров А.Л. Д-димер и функция тромбоцитов как предикторы тромботических осложнений у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (результаты 5-летнего наблюдения). *Кардиология*, 2000, 9: 16-22. / Komarov A.L. D-dimer and function of platelets as predictors of thrombotic events in patients with peripheral arterial disease of the lower extremities (results of 5 years' observation). *Kardiologia*, 2000, 9: 16-22.
 32. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-39. doi: 10.1016/S01406736(96)09457-3.
 33. Hiatt WR, Fowkes F G, Heizer G et al. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 32-40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688.
 34. 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): 1027-1035. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.
 35. Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, Chen E, Kittelson JM, Anand SS, Berkowitz SD, Debus ES, Fanelli F, Haskell L, Patel MR, Bauersachs R, Hiatt WR. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J*, 2018, 199: 83-91. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.011.
 36. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69: 1465-508.
 37. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*, 2015, 61: 2S-41S.
 38. Brass E.P., Hiatt W.R. Aspirin monotherapy should not be recommended for cardioprotection in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*, 2017, 136: 785-6.
 39. Hussain MA, Al-Omran M, Creager MA, Anand SS, Verma S, Bhatt DL. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease: Recent Advances. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(21): 2450-2467. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.483.
 40. Barbarash OL, Zlykov MV, Pecherina TB, Kashtalap VV, Barbarash LS, Kutikhin AG. The Prognostic Value of Peripheral Artery Diseases in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Disease Markers*, 2013, 35(6): 877-882. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/487807>.
 41. Jones WS, Patel MR. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Generating and Translating Evidence Into Practice. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(3): 352-362. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Кашталап Василий Васильевич – д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ», доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России