

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

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ

Мультифокальное поражение артерий часто встречается у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Применение более интенсивной антитромботической терапии, особенно комбинации ацетилсалициловой кислоты и «сосудистой» дозы ривароксабана, у пациентов с мультифокальным поражением артерий характеризуется благоприятным соотношением эффективности и безопасности за счет выраженного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Выявление заболеваний периферических артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротической цереброваскулярной патологией дает возможность улучшить стратификацию риска, оптимизировать диагностическую тактику и уточнить показания к более интенсивной антитромботической терапии.

Ключевые слова	Мультифокальное поражение артерий; скрининг; стратификация риска; вторичная профилактика; антитромботическая терапия
Для цитирования	Grachev V. G., Vedenskaya S. S., Smolenskaya O. G. Features of Antithrombotic Therapy in Patients With Multifocal Arterial Disease. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(3):87–95. [Russian: Грачев В. Г., Веденская С. С., Смоленская О. Г. Особенности антитромботической терапии у пациентов с мультифокальным поражением артерий. <i>Кардиология</i> . 2021;61(3):87–95].
Автор для переписки	Грачев Вадим Геннадьевич. E-mail: grach_vad@mail.ru

Наличие клинически значимого поражения нескольких сосудистых бассейнов (как правило, коронарного русла, сонных артерий и артерий нижних конечностей) традиционно рассматривается как свидетельство агрессивного, прогностически неблагоприятного течения атеросклеротического процесса [1–3]. В отечественной медицинской литературе такой характер поражения называется «мультифокальный атеросклероз» или «мультифокальное поражение артерий» (МФПА) [4, 5].

Распространенность и прогностическое значение МФПА

По данным регистра REACH, распространенность МФПА среди пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) составила 19,5% [6]. Сопоставимая распространенность МФПА (18,4%) отмечена в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) CAPRIE, также включавшем пациентов с клинически явными поражениями коронарного, церебрального русла и артерий нижних конечностей [7]. По мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО): суммарная частота смерти от ССЗ, развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и госпитализаций в связи с атеротромботическими осложнениями при наблюдении в течение 1 года у пациентов с поражением 1, 2 и 3 сосудистых бассейнов составила 13, 21 и 26% соответственно ($p < 0,001$ для тренда) [8]. МФПА ассоциировалось с более выраженным увеличением риска развития основных ССО, чем наличие в анамнезе ИМ или инсульта [9]. Аналогичные данные

с увеличением частоты развития ишемических осложнений и кровотечений при МФПА получены в исследовании CAPRIE [7, 10].

Ухудшение прогноза при МФПА выявлено у пациентов с разной локализацией клинически превалирующего сосудистого поражения. По данным крупных международных и национальных регистров, у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в ближайшем периоде [11, 12], при среднесрочном [11, 13] и долгосрочном [14, 15] наблюдении выявлено негативное влияние сопутствующих заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) или поражений сосудов головного мозга на смертность и частоту развития основных ССО.

В популяционном исследовании OXVASC [16] у пациентов с транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом (ИИ) наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и/или ЗАНК, отмеченное в 27,9% случаев, также ассоциировалось с увеличением риска развития основных ССО, сосудистой смерти и повторного ИИ при длительном наблюдении. Риск развития ССО при сочетании цереброваскулярной патологии с ЗАНК был более высоким, чем при сочетании с ИБС.

МФПА у пациентов с клинически выраженным ЗАНК выявляется значительно чаще, чем при ИБС или цереброваскулярной болезни. В рандомизированном исследовании EUCLID распространенность МФПА составила 43,8% [17], а среди пациентов, которым проводилось плановое сосудистое хирургическое вмешательство, достигала 54% [18]. В связи с этим увеличение риска развития основных ССО [17], общей и сердечно-сосудистой смертности [18], отмеченное при ИБС или церебровас-

скулярных поражениях, имеет для популяции пациентов с ЗАНК особенно большое значение.

Стандартные методы вторичной профилактики при МФПА обеспечивают более выраженное абсолютное, а иногда и относительное снижение частоты развития ССО, чем при поражениях отдельных сосудистых бассейнов, однако не позволяют снизить этот риск до уровня, который достигается на фоне лечения у пациентов с меньшей распространенностью атеросклероза. В связи с этим особый интерес представляет применение у пациентов с МФПА новых методов и режимов медикаментозной терапии, позволяющих более интенсивно влиять на механизмы прогрессирования атеросклероза и более эффективно предупреждать развитие его осложнений.

Повышение интенсивности антитромботической терапии как ключевой элемент снижения риска развития ССО у пациентов с МФПА

Антитромботическая терапия (АТТ), особенно с учетом разнообразия ее вариантов и полученных в течение нескольких предшествующих лет результатов РКИ 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 МФПА позволяют предполагать оптимальное соотношение эффективности и безопасности при применении усиленных режимов АТТ в этой клинической группе.

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 антитромботическим действием или с помощью комбинации антитромботических препаратов. В исследовании CAPRIE [7] замена ацетилсалициловой кислоты (АСК) на клопидогрел у пациентов с ССЗ позволила получить статистически значимый, однако довольно скромный результат в виде снижения риска развития ИМ, ИИ и сосудистой смерти на 8,7% ($p=0,043$). В наибольшей степени эффект клопидогрела был выражен в подгруппе пациентов с ЗАНК, а также у пациентов с ЗАНК или анамнезом ИИ в сочетании с ранее перенесенным ИМ. На основании этих результатов руководство Европейского общества кардиологии по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов предлагает рассмотреть применение клопидогрела вместо АСК при хронической форме ИБС в сочетании с ЗАНК или с анамнезом ИИ [19].

Ограничением эффективности клопидогрела является вариабельность его антитромботического действия, обусловленная полиморфизмом гена цитохрома CYP2C19, необходимого для превращения препарата в активную форму, или лекарственным взаимодействием. Другие ингибиторы рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов прасугрел и тикагрелор дают более выраженный антитромботический эффект и в составе двухкомпонентной антитромботической терапии (ДАТТ) обеспечивают снижение риска развития ССО в сравнении с клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [20]. Тем не менее монотерапия тикагрелором не продемонстрировала статистически значимого преимущества перед клопидогрелом у пациентов с клинически проявляющимся ЗАНК в исследовании EUCLID. Результат сравнения тикагрелора и клопидогрела у пациентов с МФПА также был нейтральным [21]. Эти данные свидетельствуют об ограниченных возможностях повышения эффективности вторичной профилактики за счет применения более активных антитромботических препаратов в виде монотерапии.

ДАТТ благодаря высокой эффективности, продемонстрированной в ряде РКИ, в настоящее время является основой лечения пациентов с ОКС и пациентов, которым проведены чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), а также применяется после ЧКВ на сонных артериях и артериях нижних конечностей [3, 20]. С учетом соотношения пользы и риска ее продолжительность в стандартных условиях ограничена, составляя, например, после ОКС и связанного с ним ЧКВ, как правило, не более 12 мес [20].

В первом крупном РКИ ДАТТ за рамками ОКС CHARISMA комбинация АСК и клопидогрела в сравнении с монотерапией АСК в популяции пациентов с ССЗ или с их высоким риском продемонстрировала нейтральный результат [22]. Результаты ретроспективного анализа данных этого исследования в подгруппе пациентов с перенесенными в прошлом ССО или симптомным ЗАНК [23], характеристика и результаты двух других РКИ эффективности и безопасности длительной ДАТТ у пациентов с хронической ИБС, DAPT [24] и PEGASUS [25], а также данные субанализов этих исследований в подгруппах пациентов с МФПА [26, 27], представлены в табл. 1.

Во всех трех исследованиях пролонгированная ДАТТ у пациентов с хроническим течением ССЗ ассоциировалась со статистически значимым снижением риска развития основных ССО, однако статистически достоверного благоприятного влияния этой терапии по сравнению с АСК на сердечно-сосудистую смертность или смертность от всех причин выявлено не было. В исследовании DAPT было даже отмечено пограничное по значимости увеличение общей смертности от всех причин за счет смертности, не связанной с сердечно-сосудистой патологией [24].

Таблица 1. Рандомизированные контролируемые исследования двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии у пациентов с хроническими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Характеристика		CHARISMA (n=9 478)	DAPT (n=9 961)	PEGASUS-TIMI 54 (n=21 162)
Исследуемая терапия		Клопидогрел 75 мг + АСК 75–162 мг	Клопидогрел 75 мг или прасугрел 5–10 мг + АСК 75–162 мг	Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки или 60 мг 2 раза в сутки + АСК 75–150 мг
Терапия сравнения		АСК 75–162 мг	АСК 75–162 мг	АСК 75–150 мг
Продолжительность наблюдения, мес		28	18	33
Число пациентов с МФПА (% от всех рандомизированных)		443 (4,7)	649 (5,6)	1 143 (5,4)
Первичная конечная точка эффективности, ОР (95% ДИ)	Все исследование	Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт 0,83 (0,72–0,96); p=0,01	Смерть от всех причин, ИМ, инсульт 0,71 (0,59–0,85); p<0,001	Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт 0,84 (0,74–0,95); p=0,004*
	Подгруппа с МФПА	0,55 (0,33–0,91); p=0,018	1,06 (0,67–1,67); p=0,813	0,69 (0,47–0,99); p=0,045*
Смерть от ССЗ, ОР (95% ДИ)	Все исследование	0,87 (0,70–1,09); p=0,224	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*
	Подгруппа с МФПА	н.д.	1,32 (0,52–3,33); p=0,562	0,47 (0,25–0,86); p=0,014*
Смерть от всех причин, ОР (95% ДИ)	Все исследование	0,91 (0,77–1,09); p=0,316	1,36 (1,00–1,85); p=0,05	0,89 (0,86–1,04); p=0,14*
	Подгруппа с МФПА	н.д.	1,73 (0,89–3,35); p=0,104	0,52 (0,32–0,84); p=0,0074*
Первичная конечная точка безопасности, ОР (95% ДИ)	Все исследование	Тяжелые кровотечения GUSTO 1,11 (0,81–1,54); p=0,509	Умеренные или тяжелые кровотечения GUSTO 1,61 (1,21–2,16); p=0,001	Большие кровотечения TIMI 2,32 (1,68–3,21); p<0,001*
	Подгруппа с МФПА	н.д.	1,82 (0,87–3,83); p=0,108	1,18 (0,29–4,70); p=0,82*

АСК – ацетилсалициловая кислота; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; МФПА – мультифокальное поражение артерий; н.д. – нет данных; ОР – относительный риск; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; * – представлены данные для сравнения терапии тикагрелором 60 мг 2 раза в сутки + АСК и АСК.

Длительная ДАТТ в исследованиях DAPT и PEGASUS сопровождалась значительным увеличением риска развития геморрагических осложнений, хотя повышения частоты развития геморрагических инсультов и фатальных кровотечений отмечено не было [24, 25].

Выделение подгруппы пациентов с мультифокальным атеросклерозом на основании верификации его признаков в соответствии с регламентированным протоколом критериями включения было возможно только в исследовании CHARISMA [23], в то время как в исследованиях DAPT и PEGASUS подгруппу с МФПА составили пациенты, у которых наличие ЗАНК в дополнение к ИБС определялось на основании данных, полученных от исследователей [26, 27]. Число пациентов, включенных в эти ретроспективные анализы, было небольшим, составив около 5% популяции соответствующих исследований. При анализе подгруппы с МФПА исследования CHARISMA было выявлено статистически значимое снижение риска развития основных ССО [23], однако в исследовании DAPT [26] комбинация АСК и тиаенопиридина у пациентов с мультифокальным атеросклерозом не приводила к снижению частоты развития этих осложнений. В подгруппе с МФПА было отмечено также заметное, хотя и не достигавшее статистической значимости, увеличение риска смерти от всех причин и смерти от ССЗ. Выявленные в этой подгруппе тенденции к ухуд-

шению и без того не вполне благоприятного в исследовании DAPT в целом соотношения пользы и риска заставляют серьезно усомниться в перспективах длительной терапии АСК и блокаторами рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов из группы тиаенопиридинов у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, перенесших ЧКВ.

Эффективность применения комбинации АСК и тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки у пациентов с МФПА соответствовала общему результату исследования PEGASUS, при этом в подгруппе с мультифокальным атеросклерозом снижение риска смерти от ССЗ и смерти от всех причин достигало критериев статистической значимости [27]. Полученные данные позволяют рассчитывать на более благоприятный результат применения комбинации АСК и тикагрелора в сравнении с комбинацией АСК и тиаенопиридинов при проведении более крупных РКИ у пациентов с МФПА.

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 ССО по мере увеличения времени, прошедшего с момента перенесенного ОКС. Косвенным подтверждением такого предположения служит анализ результатов эффек-

тивности тикагрелора в исследовании PEGASUS в зависимости от времени, прошедшего с момента отмены ДАТТ, назначенной пациентам в прошлом, до включения в исследование. Преимущество тикагрелора было максимально выраженным при начале его приема в течение первых 30 дней после отмены предшествующей ДАТТ с ОР 0,73 (95% ДИ 0,61–0,87), однако при старте терапии в более поздние сроки эффект был менее выраженным и не достигал статистической значимости [28].

МФПА и комбинированная антитромботическая терапия

Несмотря на ведущую роль тромбоцитарных механизмов, коагуляционное звено гемостаза также играет важную роль в развитии артериальных тромбозов. Увеличение генерации тромбина происходит в первые 12 ч после развития ИМ и длительно сохраняется в дальнейшем. Помимо прямого участия в формировании фибринового компонента и стабилизации тромба, тромбин усиливает агрегацию тромбоцитов за счет стимуляции их рецепторов PAR-1 и PAR-4 [29]. Генерация тромбина увеличивается по мере нарастания тяжести и сложности коронарного поражения, что свидетельствует о более значительном «вкладе» коагуляционного механизма в процесс тромбообразования у пациентов из группы более высокого риска [30]. Гиперкоагуляционный фенотип, который выявляется при тромбоэластографии у пациентов, перенесших повторные ишемические осложнения, несмотря на хороший фармакодинамический ответ на ДАТТ, свидетельствует о выходе коагуляционного звена на первый план при развитии таких тромбозов [31]. Соответственно применение комбинированной терапии антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями позволяет обеспечить более полное подавление тромбообразования и повысить эффективность антитромботического вмешательства.

Опыт клинических исследований, в которых изучалась эффективность такого подхода, демонстрирует ключевую роль рационального выбора и дозирования антикоагулянта и режима антитромбоцитарной терапии для обеспечения успеха комбинированного лечения, прежде всего за счет минимизации риска развития кровотечения. Повышение частоты кровотечений оказалось препятствием для применения антагонистов витамина К (АВК) в терапевтических дозах при ОКС или стабильном течении ИБС как в виде монотерапии, так и в комбинации с АСК, несмотря на более выраженное снижение риска развития ССО в сравнении с АСК [32–34]. Попытки комбинации терапии АВК пониженной интенсивности (с субтерапевтическим значением международного нормализованного отношения) с АСК при хроническом течении ИБС

не привели к достижению преимуществ в эффективности в сравнении с монотерапией АСК [33].

Комбинированное применение независимого от витамина К перорального антикоагулянта (ПОАК) апиксабана в полной дозе, используемой для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, и антитромбоцитарной терапии (ДАТТ или монотерапии АСК) после ОКС сопровождалось в исследовании APPRAISE-2 существенным увеличением частоты тяжелых (в том числе внутричерепных и фатальных) кровотечений в отсутствие эффекта в отношении основных ССО [35]. В то же время использование ПОАК ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ДАТТ АСК и клопидогрелом или монотерапией АСК у пациентов, находящихся в стабильном состоянии после ОКС, в исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51 ассоциировалось со статистически значимым снижением суммарной частоты смерти от ССЗ, ИМ или инсульта, а также сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, однако сопровождалось увеличением риска тяжелых и внутричерепных, но не фатальных кровотечений [36]. С учетом достигнутого баланса эффективности и безопасности такой режим терапии может быть рассмотрен у пациентов с ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST, не переносивших инсульт, с высоким риском развития ишемических осложнений и низким риском кровотечений (класс IIb B) [37, 38].

Исследование COMPASS включало 27 395 пациентов с хронической формой ИБС и/или стабильным заболеванием периферических артерий (ЗПА), рандомизированных в группы комбинированной терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК 100 мг/сут, монотерапии ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки и монотерапии АСК в дозе 100 мг/сут [39] (табл. 2).

В соответствии с особенностями критериев включения уже на этапе скрининга для участия в исследовании у многих пациентов проводилась тщательная оценка в целях выявления мультифокального атеросклероза, в результате эта группа оказалась довольно широко представленной, а МФПА – хорошо верифицированным [39–41]. Включение пациентов как с клинически проявляющимся, так и с бессимптомным течением ЗАНК и пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий или вмешательствами на сонных артериях в анамнезе позволило представить в исследовании разные клинические и анатомические варианты мультифокального атеросклероза. Распространенность МФПА в исследовании COMPASS соответствовала имеющимся эпидемиологическим данным, что делает результаты исследования репрезентативными для этой подгруппы пациентов.

Исследование было остановлено досрочно по решению независимого комитета по мониторингу данных и безо-

Таблица 2. Результаты исследования COMPASS

Характеристика		COMPASS (n=27395)	COMPASS – пациенты с ИБС (n=24 824)
Исследуемая терапия		Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки + АСК 100 мг Ривароксабан 5 мг 2 раза в сутки	
Терапия сравнения		АСК 100 мг	
Продолжительность наблюдения		23 мес	1,95 года
Число пациентов с МФПА		4906	
Процент (%) пациентов с МФПА от всех рандомизированных		18	20
Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт, ОР (95% ДИ)*	Все исследование	0,76 (0,66–0,86); p<0,001	0,74 (0,65–0,86); p<0,0001
	Подгруппа с МФПА	н.д.	0,67 (0,52–0,87)
	Подгруппа без МФПА	н.д.	0,77 (0,66–0,91)
Смерть от всех причин, ОР (95% ДИ)*	Все исследование	0,82 (0,71–0,96); p=0,01	0,77 (0,65–0,90); p=0,0012
	Подгруппа с МФПА	н.д.	0,76 (0,56–1,01)
	Подгруппа без МФПА	н.д.	0,77 (0,64–0,94)
Большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH, ОР (95% ДИ)*	Все исследование	1,70 (1,40–2,05); p<0,001	1,66 (1,37–2,03); p<0,0001
	Подгруппа с МФПА	н.д.	1,43 (0,93–2,19)
	Подгруппа без МФПА	н.д.	1,73 (1,38–2,16)
Общая клиническая эффективность (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт, фатальные кровотечения, ВЧК или клинически проявляющиеся кровотечения критической локализации), ОР (95% ДИ)*	Все исследование	0,80 (0,70–0,91); p<0,001	0,78 (0,69–0,90); p=0,0003
	Подгруппа с МФПА	н.д.	0,68 (0,53–0,88)
	Подгруппа без МФПА	н.д.	0,82 (0,71–0,96)

ИБС – ишемическая болезнь сердца; АСК – ацетилсалициловая кислота; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; МФПА – мультифокальное поражение артерий; н.д. – нет данных; ОР – относительный риск; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ВЧК – внутримозговые кровотечения. * – представлены данные для сравнения терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки + АСК и АСК.

пасности в связи с выявлением при промежуточном анализе явных преимуществ комбинированной АТТ ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК в сравнении с монотерапией АСК. Комбинированная терапия ассоциировалась со статистически значимым снижением частоты развития основных ССО в сравнении с монотерапией АСК. Этот результат был обеспечен прежде всего снижением риска развития инсульта на 42% ($p<0,001$) и смерти от ССЗ на 22% ($p=0,02$). При сочетании ривароксабана и АСК в сравнении с группой АСК наблюдалось также снижение смертности от всех причин, отражающее благоприятный баланс пользы и риска при применении комбинированной АТТ. На фоне усиленного антитромботического вмешательства закономерно было выявлено повышение риска тяжелых кровотечений, обусловленное преимущественно увеличением частоты желудочно-кишечных кровотечений. При этом не было отмечено статистически значимого повышения риска фатальных кровотечений, геморрагических инсультов, нефатальных внутримозговых кровоизлияний. Еще одним свидетельством благоприятного баланса пользы и риска при комбинированной терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК служит снижение суммарного риска значимых для прогноза пациентов тромботических и геморрагических осложнений [39].

При монотерапии ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки в сравнении с группой АСК не отмечено статистически значимого снижения частоты развития основных ССО, за исключением ИИ, однако был повышен риск тяжелых кровотечений и геморрагических инсультов [39].

Дополнительный анализ результатов исследования отдельно у пациентов с ИБС и у пациентов с ЗПА был предусмотрен протоколом COMPASS. В группе пациентов с хронической ИБС, получавших ривароксабан в сочетании с АСК, отмечено статистически значимое снижение риска развития основных ССО, а также инсульта, смерти от ССЗ и общей смертности. Эффективность комбинированной АТТ не зависела от наличия ИМ и от времени, прошедшего с момента его развития. При оценке влияния сочетанного применения ривароксабана и АСК на исходы, составляющие первичную конечную точку, на общую смертность и суммарную частоту прогностически значимых исходов в зависимости от сроков наблюдения, отмечено стабильное снижение риска, как в течение первого года лечения, так и при последующем наблюдении. Риск тяжелых кровотечений был статистически значимо повышен в группе комбинированной терапии лишь в течение первого года, а при последующем наблюдении статистически значимых различий между группами комбинированной терапии и монотерапии АСК по частоте тяжелых кровотечений отмечено не было [40].

Эффективность комбинированной АТТ у пациентов с хронической формой ИБС не зависела от наличия атеросклеротических поражений других сосудистых бассейнов. В то же время абсолютное и относительное снижение суммарного риска смерти от ССЗ, ИМ и инсульта в подгруппе с МФПА было более выраженным, чем в подгруппе с изолированной ИБС. Увеличение частоты тяжелых кровотечений было сопоставимым в подгруппах

с МФПА и с изолированной ИБС. Общий риск развития прогностически значимых тромботических и геморрагических осложнений при применении комбинации ривароксабана и АСК в сравнении с монотерапией АСК в подгруппе с МФПА в абсолютном и относительном выражении также снизился в большей степени, чем в подгруппе без МФПА [40].

Аналогичная тенденция отмечена при анализе результатов комбинированной АТТ у пациентов с ЗПА. В целом в этой группе при сочетанном применении ривароксабана и АСК в сравнении с монотерапией АСК было отмечено не только статистически значимое снижение частоты развития основных ССО, но и снижение риска развития основных осложнений в области нижних конечностей (острой ишемии конечности, хронической ишемии конечности, ведущей к сосудистому вмешательству, или ампутаций) на 46% ($p=0,0037$). Сочетание поражения периферических артерий с ИБС выявлено у 65% из этих пациентов. Снижение суммарного риска развития основных ССО и основных осложнений в области нижних конечностей в этой подгруппе в абсолютном выражении составило 3%, в относительном – 35% в сравнении с 1 и 18% соответственно в подгруппе с ЗПА без ИБС [41].

При проведении любого варианта усиленной АТТ, с учетом неизбежного увеличения вероятности геморрагических осложнений, проблема достижения оптимального баланса пользы и риска становится особенно острой. Наличие МФПА позволяет выявлять пациентов, у которых при более интенсивной АТТ можно ожидать более выраженного снижения риска развития атеротромботических осложнений при приемлемой частоте тяжелых кровотечений. В соответствии с Руководством Европейского общества кардиологии по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома добавление второго антитромботического препарата (клопидогрела, прасутрела, тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки или ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) к АСК должно быть рассмотрено при хронической форме ИБС с множественным поражением коронарных артерий в сочетании с ЗПА (класс рекомендаций IIa) и может быть рассмотрено при наличии ЗПА у пациентов с хронической формой ИБС и менее выраженным поражением коронарного русла (класс рекомендаций IIb) в отсутствие признаков повышенного риска кровотечений [19]. Соответственно наличие клинически проявляющихся и бессимптомных ЗАНК и стенозов сонной артерии у пациентов с ИБС позволяет не только подтвердить повышенный риск развития осложнений, но и уточнить показания к назначению более интенсивной АТТ 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 МФПА,

такой обобщенный подход к назначению разных вариантов усиленной АТТ представляется не вполне оправданным. С одной стороны, результаты исследования DAPT свидетельствуют о нецелесообразности проведения ДАТТ с применением АСК и тиаенопиридинов за рамками показаний, связанных с ОКС или ЧКВ, у пациентов с ИБС и мультифокальным атеросклерозом. С другой стороны, результаты исследования COMPASS применимы к широкому кругу пациентов с МФПА, в сочетании ИБС с ЗАНК, которое может сопровождаться или не сопровождаться симптомами со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий, а также с ИИ давностью более 1 мес, при наличии которого была отмечена особенно высокая эффективность комбинированной терапии [42]. В отличие от исследования PEGASUS наличие ИМ в анамнезе не было обязательным условием включения пациентов с ИБС в исследование COMPASS. Эффективность и безопасность применения ривароксабана в сочетании с АСК у пациентов с ИБС оказались сопоставимыми вне зависимости от перенесенного ИМ [40]. В связи с этим следует отметить, что в опубликованных в 2020 г. клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Стабильная ишемическая болезнь сердца» [43] представлены дифференцированные критерии для оценки возможности назначения разных вариантов усиленной АТТ пациентам с хронической формой ИБС. В частности, для решения вопроса о назначении комбинации ривароксабана и АСК рекомендовано ориентироваться на критерии включения в исследование COMPASS. Так или иначе, подтверждение множественного характера поражения коронарного русла и/или наличия ЗПА становится необходимым условием для подтверждения оптимального соотношения пользы и риска при назначении комбинированной АТТ ривароксабаном и АСК у многих пациентов с хронической формой ИБС.

Скрининг ЗПА как инструмент повышения эффективности вторичной профилактики при МФПА

Возможность диагностики ЗАНК на основании клинических данных затруднена тем, что типичная симптоматика встречается не у всех пациентов с этой патологией: наличие перемежающейся хромоты отмечено только в 10–11% случаев, около 50% пациентов описывали другие симптомы поражения нижних конечностей, в остальных случаях течение ЗАНК было бессимптомным [44, 45]. Эффективность клинической диагностики ЗАНК еще в большей степени ограничена при ИБС с проявлениями стенокардии, при сердечной недостаточности и после перенесенного инсульта, когда многие пациенты не могут выполнить физическую нагрузку, провоцирующую появление перемежающейся хромоты.

В этих условиях особенно важное значение приобретает такой простой и эффективный метод диагностики ЗАНК, как измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Действительно, измерение ЛПИ позволило увеличить частоту выявления ЗАНК при ИМ с подъемом сегмента ST с 2 до 18,5%, при ИМ без подъема сегмента ST – с 2,2 до 21,8% [46]. Сопоставимые данные получены О.А. Барбараш и соавт. при ультразвуковом скрининговом исследовании для выявления ЗАНК у пациентов с ИМ [5]. Кроме того что скрининг ЗАНК позволяет выявлять пациентов с ИБС с высоким риском развития ССО и потенциально благоприятным соотношением пользы и риска при назначении усиленной АТТ, манифестирующее или субклиническое ЗАНК при ИБС ассоциируется с большей тяжестью коронарного атеросклероза, включая более частое многососудистое поражение [13–15, 47, 48]. Это позволяет использовать результаты скрининга ЗАНК для обоснования активной тактики неинвазивной или инвазивной визуализации коронарного русла как с целью определения показаний к инвазивной стратегии лечения, так и для дополнительной оценки показаний к интенсивной вторичной профилактике, включая усиленную АТТ.

У пациентов с ишемическим, прежде всего атеротромботическим, инсультом скрининг с использованием ЛПИ также позволяет существенно улучшить диагностику ЗАНК и определить круг пациентов с высоким риском развития ССО, нуждающихся в более активной вторичной профилактике [49–51].

В настоящее время измерение ЛПИ рекомендовано зарубежными и российскими клиническими руководствами в качестве основного неинвазивного диагностического или скринингового теста для выявления признаков ЗАНК, в том числе у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями другой локализации [3, 52].

В отдельных группах пациентов с ИБС может быть полезным также скрининг стенозирующего поражения сонных артерий [19]. С учетом имеющихся данных об увеличении частоты выявления каротидных стенозов $\geq 50\%$ с увеличением распространенности коронарного атеросклероза [53, 54] ультразвуковое исследование сонных артерий, в том числе для уточнения показаний к усиленной АТТ, у пациентов с многососудистой ИБС представляется целесообразным.

Заключение

Многососудистое поражение нередко встречается у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, что обуславливает необходимость более интенсивной вторичной профилактики. Применение усиленной антитромботической терапии, особенно комбинации ацетилсалициловой кислоты и «сосудистой» дозы ривароксабана, у пациентов с мультифокальным поражением артерий характеризуется благоприятным соотношением эффективности и безопасности за счет выраженного абсолютного и относительного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Скрининг заболеваний периферических артерий с помощью простых и доступных неинвазивных методов позволяет улучшить стратификацию риска, диагностическую тактику и уточнить показания усиленной антитромботической терапии при хроническом течении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Статья подготовлена при поддержке компании "БАЙЕР" PP-XAR-RU-0723-1.

Статья поступила 28.12.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bonaca MP. Polyvascular disease and risk: When two is not better than one. *Vascular Medicine*. 2018;23(6):531–3. DOI: 10.1177/1358863X18796936
2. Desormais I, Vlachopoulos C, Aboyans V. Panvascular disease - Epidemiology and prevention. *Cor et Vasa*. 2018;60(1):e3–8. DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.12.004
3. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
4. Akberov R.F., Sharafiev A.Z., Mikhaylov M.K., Zyatdinov K.Sh., Korobov V.V., Abashev A.R. et al. Progressive multifocal atherosclerosis: etiology, clinical and radiological diagnostics, modern treatment strategies. -Kazan: Idel-Press;2008. - 214 p. [Russian: Акберов Р.Ф., Шарфеев А.З., Михайлов М.К., Зыятдинов К.Ш., Коробов В.В., Абашев А.Р. и др. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинко-лучевая диагностика, современные аспекты лечения. - Казань: Идел-Пресс; 2008. - 214с]. ISBN 978-5-85247-200-7
5. 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;1:12–6. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012;1:12-6]
6. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL et al. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180–9. DOI: 10.1001/jama.295.2.180
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet (London, England)*. 1996;348(9038):1329–39. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3
8. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197–206. DOI: 10.1001/jama.297.11.1197

9. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350–7. DOI: 10.1001/jama.2010.1322
10. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative Benefits of Clopidogrel and Aspirin in High-Risk Patient Populations: Lessons From the CAPRIE and CURE Studies. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(19):2106–10. DOI: 10.1001/archinte.164.19.2106
11. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard J-M, Agnelli G et al. Impact of Prior Peripheral Arterial Disease and Stroke on Outcomes of Acute Coronary Syndromes and Effect of Evidence-Based Therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *The American Journal of Cardiology*. 2007;100(1):1–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.046
12. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, Ou F-S, Cannon CP, Gibson CM et al. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2009;30(10):1195–202. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp099
13. Ferreira-González I, Miralda GP, Heras M, Ribera A, Marsal JR, Cascant P et al. Prognosis and Management of Patients With Acute Coronary Syndrome and Polyvascular Disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2009;62(9):1012–21. DOI: 10.1016/S1885-5857(09)73267-0
14. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, Wang TY, Thomas L, Alexander KP et al. Polyvascular Disease and Long-Term Cardiovascular Outcomes in Older Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(4):541–9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964379
15. Attar R, Wester A, Koul S, Eggert S, Andell P. Peripheral artery disease and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Open Heart*. 2019;6(1):e001004. DOI: 10.1136/openhrt-2018-001004
16. Heldner MR, Li L, Lovett NG, Kubiak MM, Lyons S, Rothwell PM et al. Long-Term Prognosis of Patients With Transient Ischemic Attack or Stroke and Symptomatic Vascular Disease in Multiple Arterial Beds. *Stroke*. 2018;49(7):1639–46. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020913
17. Gutierrez JA, Mulder H, Jones WS, Rockhold FW, Baumgartner I, Berger JS et al. Polyvascular Disease and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Peripheral Artery Disease: A Secondary Analysis of the EUCLID Trial. *JAMA Network Open*. 2018;1(7):e185239. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5239
18. van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GMJM, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *European Heart Journal*. 2010;31(8):992–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp553
19. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
20. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 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). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
21. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(1):32–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1611688
22. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706–17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
23. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(19):1982–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.025
24. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2155–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
25. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791–800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
26. Secemsky EA, Yeh RW, Kereiakes DJ, Cutlip DE, Steg PG, Massaro JM et al. Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting Among Patients With Peripheral Arterial Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(9):942–54. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.02.013
27. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(23):2719–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524
28. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K 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. *European Heart Journal*. 2016;37(14):1133–42. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv531
29. Fender A, Rauch B, Geisler T, Schrör K. Protease-Activated Receptor PAR-4: An Inducible Switch between Thrombosis and Vascular Inflammation? *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(11):2013–25. DOI: 10.1160/TH17-03-0219
30. Borissoff JL, Joosen IA, Versteilen MO, Spronk HM, ten Cate H, Hofstra L. Accelerated In Vivo Thrombin Formation Independently Predicts the Presence and Severity of CT Angiographic Coronary Atherosclerosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(12):1201–10. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.023
31. Gurbel PA, Bliden KP, Navickas I, Cohen E, Tantry US. Post-coronary intervention recurrent ischemia in the presence of adequate platelet inhibition by dual antiplatelet therapy: what are we overlooking? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(11):2300–1. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02749.x
32. Anand SS. 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
33. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4 Suppl S):62S–69S. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02776-6
34. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *European Heart Journal*. 2006;27(5):519–26. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi485
35. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1105819
36. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
37. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2020;ehaa575. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
38. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
39. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Sta-

- ble Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
40. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):205–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
41. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
42. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139(9):1134–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864
43. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.А., Карпов Ю.А., Каштап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
44. Hirsch AT. Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA*. 2001;286(11):1317–24. DOI: 10.1001/jama.286.11.1317
45. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):95–105. DOI: 10.1016/S0021-9150(03)00204-1
46. Jönelid B, Johnston N, Berglund L, Andrén B, Kragsteman B, Christersson C. Ankle brachial index most important to identify polyvascular disease in patients with non-ST elevation or ST-elevation myocardial infarction. *European Journal of Internal Medicine*. 2016;30:55–60. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.12.016
47. Lee J-Y, Lee S-W, Lee WS, Han S, Park YK, Kwon CH et al. Prevalence and Clinical Implications of Newly Revealed, Asymptomatic Abnormal Ankle-Brachial Index in Patients With Significant Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(12):1303–13. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.08.008
48. Saleh A, Makhamreh H, Qoussoos T, Alawwa I, Alsmady M, Salah ZA et al. Prevalence of previously unrecognized peripheral arterial disease in patients undergoing coronary angiography. *Medicine*. 2018;97(29):e11519. DOI: 10.1097/MD.00000000000011519
49. Agnelli G, Cimminiello C, Meneghetti G, Urbinati S, Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey (PATHOS) Investigators. Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(12):2599–606. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02225.x
50. Serena J, Segura T, Roquer J, García-Gil M, Castillo J. The ARTICO study: identification of patients at high risk of vascular recurrence after a first non-cardioembolic stroke. *BMC Neurology*. 2015;15(1):28. DOI: 10.1186/s12883-015-0278-4
51. Hong JB, Leonards CO, Endres M, Siegerink B, Liman TG. Ankle-Brachial Index and Recurrent Stroke Risk: Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(2):317–22. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011321
52. Bokeria L.A., Pokrovskiy A.V., Akchurin R.S., Alekhan B.G., Apkhanovala T.V., Arakelyan V.S. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of lower limb artery diseases. Moscow. 2019. Av. at: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. 2019. [Russian: Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурин Р.С., Алехан Б.Г., Апханова Т.В., Аракелян В.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва. 2019. Доступно на: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf]
53. Lin JC, Kabbani LS, Peterson EL, Masabni K, Morgan JA, Brooks S et al. Clinical utility of carotid duplex ultrasound prior to cardiac surgery. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63(3):710–4. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.008
54. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N et al. Prevalence and Predictors of Concomitant Carotid and Coronary Artery Atherosclerotic Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):779–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.047